

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**11 MAI 2022**

*ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*  
**KAFTRIO 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg, comprimé pelliculé**  
**KAFTRIO 75mg/ 50mg/ 100 mg, comprimé pelliculé**

*ivacaftor*  
**KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé**  
**KALYDECO 150mg, comprimé pelliculé**

**Première évaluation (KAFTRIO 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg)**  
**Nouvelle indication (KAFTRIO 75mg/ 50mg/ 100 mg et KALYDECO)**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus** porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

## ► 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 symptomatique repose sur des interventions complémentaires avec en particulier la prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique.

### Place du médicament :

Comme chez les patients âgés de 12 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 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Dans le traitement des patients 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, 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 âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation de type « *gating* » ou d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle, on ne dispose pas d'étude comparative versus un comparateur cliniquement pertinent dans la tranche d'âge 6 à 11 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 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* ». 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.

Motif de l'examen	<p>KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- extension d'indication pour le dosage à 75 mg/ 50 mg / 100 mg</li> <li>- inscription d'un nouveau dosage à 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg</li> </ul> <p>KALYDECO (ivacaftor) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- extension d'indication</li> </ul>
Indications concernées	<p>KAFTRIO est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de <b>6 ans et plus</b> porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i></p> <p>KALYDECO comprimés est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de <b>6 ans et plus</b> atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>.</p>
SMR	<p><b>IMPORTANT</b> dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de <b>6 ans et plus</b> porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i></p>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP2,5 moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à la semaine 24 avec une différence de -2,26 points par rapport au placebo (IC95% [-2,71 ; -1,81], p&lt;0,0001) chez des patients âgés de 6 à 11 ans, 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, ainsi que des résultats observés sur le critère de jugement secondaire non hiérarchisé biologique, à savoir le chlore sudoral,</li> <li>- des résultats d'une étude de phase III non comparative et de son extension suggérant une efficacité sur le VEMS (volume maximal expiré par seconde) maintenue sur le long terme ayant évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</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,</li> <li>- du profil de tolérance acceptable chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et similaire à celui observé chez les patients âgés de 12 ans et plus,</li> <li>- du besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans cette tranche d'âge,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de résultat robuste en termes de qualité de vie dans les études mentionnées ci-dessus,</li> <li>- l'absence de données comparatives chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation dite « <i>gating</i> », indications pour lesquelles il existe des comparateurs cliniquement pertinents,</li> </ul> <p>la Commission considère que, comme chez les patients âgés de 12 ans et plus, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une amélioration du service médical rendu importante (<b>ASMR II</b>) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 6 à 11 ans 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.</li> <li>- une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 6 ans à 11 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation dite « <i>gating</i> ».</li> </ul>

ISP	KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez les enfants âgés de 6 à 11 ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Comme chez les patients âgés de 12 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 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>.</p> <p>Dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans, 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.</p> <p>La durée optimale de ce traitement n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.</p>
Population cible	<p>La population cible de KAFTRIO dans cette extension d'indication est estimée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 530 patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>,</li> <li>- 76 patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation à fonction résiduelles,</li> <li>- 289 patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale,</li> <li>- 26 patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « <i>gating</i> »</li> </ul> <p>soit un total de 921 patients.</p>
Recommandations	<p><b>Conditionnements</b></p> <p>Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. 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.</p> <p><b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b> Médicament d'exception</p> <p><b>Demandes de données</b></p> <p>La Commission souhaite que les populations concernées par l'extension d'indication, à savoir les patients âgés de 6 à 11 ans soient intégrées dans la demande d'étude post-inscription qu'elle a formulée 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), afin de recueillir les caractéristiques de l'ensemble des patients traités et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette association.</p> <p>Seront notamment recueillis, pour l'ensemble des patients traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) (trithérapie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie puis tout au long du traitement</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;</li> <li>- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;</li> <li>- le suivi de l'évolution clinique digestive ;</li> </ul>

- 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. Dans son avis du 18 novembre 2020, la Commission avait précisé qu'elle souhaitait 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.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 75 mg/ 50 mg/ 100 mg, en association à KALYDECO (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 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) », et l'inscription d'un nouveau dosage de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg, adapté à la tranche d'âge 6 à 11 ans. KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) s'utilise en association à KALYDECO (ivacaftor) au dosage 150 mg (pour les enfants de poids  $\geq$  30kg) ou 75 mg (pour les enfants de poids < 30kg).

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) a obtenu une extension d'AMM chez les enfants âgés de 6 à 11 ans en date du 7 janvier 2022.

Cette trithérapie a fait l'objet d'ATU nominative chez les patients âgés de 6 à 11 ans avec une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme, qui n'ont pas fait l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique. Depuis la date de 1<sup>ère</sup> autorisation le 16 avril 2021, 10 patients ont été traités dans ce contexte.

Une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a été octroyée en date du 28 mars 2022 dans une indication restreinte par rapport à l'AMM, à savoir le « traitement des patients atteints de mucoviscidose 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a précédemment été évalué par la Commission de la Transparence (CT) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*:

- Avis de la CT du 18 novembre 2020 (AMM initiale du 21 août 2020) : SMR important et 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 à fonction minimale,
- Avis de la CT du 27 octobre 2021 (AMM modifiée le 26 avril 2021) : SMR important chez 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 et 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*.

## 02 INDICATIONS

---

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

KAFTRIO est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus** porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (voir rubrique 5.1 du RCP).

## 02.2 KALYDECO (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 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* (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).
- 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*.
- **En association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (voir rubrique 5.1 du RCP).**

## 03 POSOLOGIE

La posologie chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus doit être déterminée conformément au tableau 1. 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).

**Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les patients âgés de 6 ans et plus**

Âge	Dose du matin	Dose du soir
6 à < 12 ans, < 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, ≥ 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

La prescription de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor) est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose.

## 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>1,2,3</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

<sup>1</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>2</sup> Rowe SM, Miller S et Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Eng J Med. 2005 May 12;352:1992-2001.

<sup>3</sup> Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2519-31.

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>4</sup>. Cette mutation conduit à un défaut de conformation, de maturation et de transport intracellulaire de la protéine *CFTR*<sup>2</sup> : 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>2</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 d'une protéine *CFTR* défective, conduisant à une fonction minimale, correspondant généralement à une classe I, II<sup>5</sup> ou III,
- la synthèse de protéines partiellement fonctionnelles ou de protéines fonctionnelles en quantité réduite, en 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 KALYDECO (ivacaftor), certaines sont minimales et d'autres résiduelles.

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<sup>6</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,

<sup>4</sup> Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2020. Vaincre la Mucoviscidose Filière Muco *CFTR*.

<sup>5</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

<sup>6</sup> Filière Muco *CFTR*. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)

- 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>7</sup>. Dès le diagnostic posé, il est préconisé d'évaluer la fonction pancréatique par l'élastase-1 fécale. En cas d'insuffisance, un traitement substitutif à base d'enzymes pancréatiques ainsi qu'une supplémentation en vitamines liposolubles et en chlorure de sodium sont instaurées dès le plus jeune âge. Comme pour l'ensemble des patients, les infections respiratoires doivent être prises en charge et traitées sans tarder selon des protocoles spécifiquement établis pour les patients atteints de mucoviscidose. La kinésithérapie respiratoire est instaurée dès les premiers mois, de façon régulière.

Il existe des médicaments modulateurs de la protéine *CFTR* ciblant des anomalies spécifiques :

- **ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor)** chez les patients âgés de 2 ans et plus, **homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR***.
- **KALYDECO (ivacaftor)** en monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 4 mois et plus, et pesant plus de 5 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H*<sup>8</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*,
- **SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)** en association avec **KALYDECO (ivacaftor)**, dans le traitement des adultes et des adolescents et des enfants 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* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

Aucun de ces trois traitements par modulateur n'a démontré d'efficacité en cas d'hétérozygotie pour la mutation *F508del* avec mutation du gène *CFTR* à fonction minimale<sup>9</sup>. Pour le traitement de ces patients, aucun traitement par modulateur n'était donc indiqué ou utilisé jusqu'à l'arrivée de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) associé à KALYDECO (ivacaftor).

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

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

**Pour les patients âgés de 6 à 11 ans, le besoin est actuellement partiellement couvert :**

- **chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor),**
- **chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de type « gating » par KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie,**

<sup>7</sup> HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Janvier 2009. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport\\_depistage\\_neonatal\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)

<sup>8</sup> Indication non remboursable.

<sup>9</sup> Notamment, l'efficacité de la bithérapie tezacaftor/ivacaftor a été évaluée chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de mutations à fonction minimale dans une étude de phase III versus placebo (étude VX14-661-107, NCT02516410) arrêtée pour futilité.

- chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle, par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor).

Néanmoins, il subsiste un besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés permettant notamment de prévenir les complications de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale, le besoin médical est actuellement non couvert.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) a été faite dans le champ de l'extension d'indication de l'AMM, à savoir les enfants âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, il s'agit :

- des patients homozygotes pour la mutation *F508del*,
- des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de type « *gating* »,
- des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle,
- des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

### 05.1 Médicaments

Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose enfants âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, il existe les spécialités :

- ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*,
- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de type « *gating* »,
- SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle.

Ces spécialités mentionnées dans le tableau ci-après, sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale, il n'existe pas de CCP.

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 6 ans à 11 ans 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	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation de type « gating »</b>						
<b>KALYDECO</b> 150 mg comprimés pelliculés (ivacaftor)  Vertex Pharmaceuticals (France)	Oui	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>10</sup> du gène <i>CFTR</i> ou 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> .	05/11/14 Extension	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</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> ou <i>S549R</i>	Oui
<b>Patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i></b>						
<b>ORKAMBI</b> 100 mg/125 mg (lumacaftor / ivacaftor)  Vertex Pharmaceuticals (France)	Oui	ORKAMBI est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>	5/12/18 Extension 6-11 ans	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de l'efficacité d'ORKAMBI reposant uniquement sur un critère intermédiaire, à savoir l'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire, évalué à court terme (24 semaines), par rapport au placebo,</li> <li>- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,</li> <li>- de son profil de tolérance similaire à celui observé chez l'adolescent et l'adulte, sans mise en évidence de nouveau signal chez l'enfant de 6 à 11 ans,</li> <li>- du besoin médical non couvert chez les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose avec mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>, mutation la plus fréquemment observée et exposant à une forme relativement sévère de mucoviscidose,</li> </ul> <p>ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, qui comprend des traitements symptomatiques, chez les patients âgés de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>.</p>	Oui
<b>Patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i></b> <b>Patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction résiduelle</b>						
<b>SYMKEVI</b> 100 mg/150 mg,	Oui	SYMKEVI est indiqué en association avec l'ivacaftor comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6	30/06/21 Extension 6-11 ans	Important	Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus hétérozygotes pour la mutation	Oui

<sup>10</sup> Indication non remboursable

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
50 mg/75 mg comprimé pelliculé (tezacaftor / ivacaftor)  <b>KALYDECO</b> 150 mg, 75 mg comprimé pelliculé (ivacaftor)  Vertex Pharmaceuticals (France)		ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>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.			<p>F508del et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM,</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP2,5 moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à 8 semaines de traitement avec une différence de -0,51 points (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p&lt;0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III ayant inclus une majorité de patients (77,6%) homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et une minorité (22,4%) de patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>,</li> <li>- du profil de tolérance qui apparaît acceptable chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans,</li> <li>- du besoin médical important car non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, relayé par l'association de patients,</li> </ul> <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les résultats exploratoires sur les paramètres biologiques, de croissance staturo-pondérale, symptomatiques et sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor),</li> </ul> <p>la Commission considère que comme chez les patients de 12 ans et plus, 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 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>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.</p> <p>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>,</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP2,5 moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à 8 semaines</li> </ul>	

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
					<p>de traitement avec une différence de -0,51 points (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p&lt;0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III ayant inclus une majorité de patients (77,6%) homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et une minorité (22,4%) de patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du profil de tolérance qui apparaît acceptable chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans,</li> <li>- du besoin médical identifié dans cette maladie rare, relayé par l'association de patients,</li> </ul> <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les résultats exploratoires sur les paramètres biologiques, de croissance statural, symptomatiques et sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor),</li> <li>- l'absence de données comparatives à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor),</li> </ul> <p>la Commission considère que comme chez les patients âgés de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte 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 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</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, mais est extrêmement rare chez les patients âgés de 6 à 11 ans.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), dans l'indication faisant l'objet de la demande d'inscription et d'extension d'indication, à savoir le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de type « *gating* » sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

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

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

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KAFTRIO dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large que le libellé européen : “*TRIKAFTA<sup>11</sup> is indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 6 years and older who have at least one F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene or a mutation in the CFTR gene that is responsive based on in vitro data.*”

### ► Prise en charge dans l'Union européenne

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	En cours	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seuls les avis précédents de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sont rappelés ci-après. Il est à noter que KALYDECO a également fait l'objet d'avis de la Commission de la Transparence en monothérapie et en association avec SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) (non rappelés ci-après).

<sup>11</sup> TRIKAFTA est la dénomination de KAFTRIO aux Etats-Unis.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	18 novembre 2020 (Inscription de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg)
<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 RCP1).
<b>SMR (libellé)</b>	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM
<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>ASMR (libellé)</b>	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>Etudes demandées</b>	<p>La Commission demande la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) soit à partir de l'âge de 12 ans, afin de recueillir les caractéristiques de l'ensemble des patients traités et de renseigner l'impact en termes de morbi- mortalité, en pratique réelle, de cette association.</p> <p>Seront notamment recueillis, pour l'ensemble des patients traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) (trithérapie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie puis tout au long du traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;</li> <li>- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;</li> <li>- le suivi de l'évolution clinique digestive ;</li> <li>- les données en termes d'inscriptions/désinscription sur liste d'attente de greffe pulmonaire et de mise en contre-indication temporaire de greffe pulmonaire ;</li> <li>- le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ;</li> <li>- le nombre d'arrêts de traitement par trithérapie et les raisons de ces arrêts ;</li> <li>- les durées de traitement et ;</li> <li>- toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie.</li> </ul> <p>Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre français des patients atteints de mucoviscidose. La Commission souhaite obtenir les données dans un délai maximum de 3 ans et réévaluera KAFTRIO</p>

	(ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) à la lumière de ces données.
--	--

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	27 octobre 2021 (Extension de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg)
<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 porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> *. * : 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 <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 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>SMR (libellé)</b>	IMPORTANT dans l'extension d'indication de l'AMM
<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 hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> 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.  Compte tenu du bénéfice clinique et biologique démontré par rapport à SYMKVEI (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) constitue le traitement de première intention dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> 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.
<b>ASMR (libellé)</b>	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 <i>CFTR</i> .
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite que les populations concernées par l'extension d'indication soient intégrées dans la demande d'étude post-inscription qu'elle a formulée 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.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés de 6 à 11 ans repose sur 3 études cliniques :

- Une étude de phase IIIb (VX19-445-116 [NCT04353817] ou étude 116), randomisée, contrôlée versus placebo, d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5) et la sécurité de la triple association dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce, à savoir les 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. Cette étude récemment terminée (mai 2021) n'a pas été analysée par l'agence européenne du médicament. Les patients ayant terminé cette étude avaient la possibilité

- de poursuivre le traitement par KAFTRIO + KALYDECO à plus long terme, en ouvert (VX20-445-119, [NCT04545515] – étude en cours).
- Une étude non comparative de phase III, multicentrique, en deux parties (partie A et B), en ouvert, a été réalisée dans une indication plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce, à savoir les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale et les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (VX18 445 106 [NCT03691779] (ou étude 106). La première partie de cette étude (partie A, étude 106A) avait pour objectif d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques de l'association (14 jours de traitement, 16 patients inclus, 15 patients traités). La seconde partie (partie B, étude 106B) avait pour objectif d'évaluer la sécurité du traitement sur une durée de 24 semaines (66 patients inclus) et son efficacité<sup>12</sup>.
  - Une étude d'extension : les patients ayant participé à la partie B de l'étude 106 avaient la possibilité de poursuivre le traitement par l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans une étude de phase III (VX19-445-107 [NCT04183790] ou étude 107), en ouvert, d'une durée de 96 semaines. Cette étude est encore en cours, mais les résultats d'une première analyse intermédiaire à 24 semaines sont disponibles.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des évaluations antérieures

- **Avis du 18 novembre 2020 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* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.**

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

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

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

La portée des résultats est toutefois limitée par :

- l'absence de données chez les patients sévères dont le VEMS<40% de la valeur théorique, car ces patients ne pouvaient pas être inclus dans les études ;
- l'étude 103 a été menée sur une durée de traitement de 4 semaines, qui est une durée courte ainsi que les études 102 et 109 menées sur une durée de traitement de 24 semaines, qui est une durée également limitée ;

<sup>12</sup> Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et col. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. Am J Respir Crit Care Med 2021;203(12):1522-1532.

- la non-disponibilité, au jour du présent avis, des résultats finaux de l'étude 105 d'extension limitant les données de tolérance à celles de l'analyse intermédiaire réalisée après une durée médiane d'exposition de 36,5 semaines pour une étude prévue sur 96 semaines de traitement ;
- le recul limité, du fait de ces courtes durées, sur la survenue de diverses complications liées à cette maladie (survenue d'un diabète par exemple).

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

► **Avis du 27 octobre 2021 : 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.**

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.

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.

### **8.1.2 Etude versus placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale (Etude 116)**

<b>Référence</b>	<b>Etude 116</b>
------------------	------------------

<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT04353817
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'association KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5) jusqu'à la semaine 24, chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteur d'une mutation à fonction minimale.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo. La randomisation était stratifiée selon l'ICP2,5 (<10 versus ≥10) et le poids (<30 kg versus ≥30 kg) à l'inclusion.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (signature du consentement du 1er patient inclus) : 19 juin 2020 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient inclus) : 17 mai 2021. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14 juin 2021. Etude conduite dans 34 centres, dont 5 centres en France ayant randomisé 14 patients.
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients des 2 sexes, âgés de 6 à 11 ans et pesant au moins 15 kg</li> <li>- Diagnostic confirmé de mucoviscidose</li> <li>- Patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale ne répondant pas à l'ivacaftor ou à l'association ivacaftor/tezacaftor</li> <li>- VEMS ≥ 70% de la valeur théorique ajustée sur l'âge, le sexe et la taille selon l'équation du GLI (Global Lung Function Initiative)</li> <li>- ICP2,5≥ 7,5</li> <li>- Maladie stable</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comorbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations de l'étude ou d'augmenter les risques du traitement, par exemple cirrhose avec ou sans hypertension portale, antécédent de greffe hématologique ou d'organe, cancer... <ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins une des anomalies biologiques suivantes :</li> <li>- Hémoglobine &lt; 10 g/dL,</li> <li>- Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl-transférase ou phosphatases alcalines ≥ 3 x LSN,</li> <li>- Bilirubine totale ≥ 2 x LSN,</li> <li>- Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire ≤ 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (formule de Counahan-Baratt),</li> </ul> </li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, exacerbation pulmonaire ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédent la première administration du traitement de l'étude, <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colonisation pulmonaire associée à un déclin plus rapide de l'état pulmonaire,</li> </ul> </li> <li>- Affection aiguë non liée à la mucoviscidose (par exemple gastro-entérite) pendant les 14 jours précédent la première administration du traitement de l'étude.</li> <li>- Pendant les 14 jours précédent la 1ère administration et pendant toute la durée du traitement de l'étude, les inducteurs modérés ou puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A et les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A n'étaient pas autorisés. Les patients antérieurement traités par un agent modulateur de la mucoviscidose devaient avoir arrêté le traitement au moins 28 jours avant la 1ère prise du traitement de l'étude.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	Décision du patient ou de l'investigateur, décision du promoteur pour des raisons de sécurité, administratives ou de non-respect des procédures de l'étude.

	<p>Le traitement de l'étude devait être arrêté en cas d'anomalies du bilan hépatique au-delà des limites prévues par le protocole, génotype de mutation <i>CFTR</i> non éligible à l'étude.</p> <p>Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, les patients étaient randomisés dans l'un des 2 groupes. Les patients étaient revus à la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine puis de la 4<sup>ème</sup> semaine, ensuite, les patients étaient revus (ou contactés par téléphone à la fin des semaines 12 et 20) toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24 (fin du traitement). Les patients étaient revus 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude à des fins de suivi de la sécurité. Les patients ayant terminé l'étude 116 avaient la possibilité d'être inclus dans l'étude VX20-445-119, NCT04545515 et de recevoir en ouvert le traitement par KAFTRIO + KALYDECO. Cette étude est en cours.</p>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Le schéma de l'étude montre la chronologie des phases et des groupes de traitement. Il commence par une phase de <b>Screening Period</b> de Day -28 to Day -1, suivie d'une <b>Treatment Period</b> de 24 semaines (Day 1 to Week 24) divisée en deux groupes : <b>ELX/TEZ/IVA</b> (groupe actif) et <b>Placebo</b>. La <b>Treatment Period</b> est suivie d'un <b>Safety Follow-up<sup>a</sup></b> de 28 jours. Des étiquettes indiquent : <b>Randomization (1:1)</b> au début de la <b>Treatment Period</b>, et <b>Open-label Extension Study<sup>b</sup></b> à la fin de la <b>Treatment Period</b>.</p>
	<p>a : visite non requise chez les patients inclus dans l'étude de poursuite du traitement ayant réalisé la visite de la semaine 24 et si inclus dans l'étude de poursuite du traitement moins de 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude 116.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les traitements de l'étude étaient :</p> <p><b>Groupe KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) :</b></p> <p>Patients de poids &lt; 30 kg : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir,</p> <p>Patients de poids ≥ 30 kg : ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg et elexacaftor 200 mg le matin et ivacaftor 150 mg le soir</p> <p><b>Groupe placebo :</b> 1 comprimé le matin et le soir</p> <p>Les traitements étaient administrés pendant 24 semaines.</p> <p>Les traitements symptomatiques de la mucoviscidose devaient être poursuivis, à dose stable pendant la durée de l'étude.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Variation absolue de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24,</li> <li>- Variation absolue du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24,</li> <li>- Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R), version de l'enfant.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Il était prévu d'inclure environ 54 patients par groupe de traitement, soit 45 patients terminant l'étude, sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un risque alpha bilatéral de 0,05,</li> <li>- une différence intergroupes de la variation absolue de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 de -1,0 en faveur du traitement actif et un écart type de 1,5,</li> <li>- une puissance de 90%,</li> <li>- un pourcentage de patients arrêtant prématurément l'étude de 10%.</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <p>Population full analysis set (FAS) : patients inclus avec un génotype conforme aux critères de sélection et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>Population totale de l'étude : patients randomisés ou ayant reçu au moins une dose du traitement.</p> <p>Population d'analyse de la sécurité : patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p>

L'efficacité a été analysée en population FAS.

La variation inter-groupes de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 a été analysée par un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) avec la variation absolue par rapport à la valeur initiale à chaque visite comme variable dépendante. Le modèle a utilisé la visite, le groupe de traitement et l'interaction traitement-visite comme effets fixes et l'ICP2,5 initial et le poids initial (<30 kg versus ≥30 kg) comme covariables. Le modèle a été estimé par une méthode du maximum de vraisemblance restreinte. L'approximation de Kenward-Roger a été utilisée pour estimer les degrés de liberté. Une structure de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujets.

A noter que la mesure au jour 15 de l'étude n'a pas été prise en compte dans le modèle, la variation inter-groupes de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 reposait sur la moyenne des semaines 4,8, 16 et 24.

Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, notamment les variations du taux de chlorures dans la sueur, du VEMS et du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, ont été analysés de la même manière que le critère de jugement principal.

Les critères de jugement de la tolérance ont été analysés à l'aide de statistiques descriptives.

Le protocole initial, daté du 18 décembre 2019, a fait l'objet de 2 amendements de portée locale. Un addendum au protocole a décrit les mesures mises en place afin de minimiser le risque d'exposition au COVID-19.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Un total de 121 patients a été randomisé (n=60 patients dans le groupe placebo, n=61 patients dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO). Tous ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Tous les patients, sauf 1 patient du groupe KAFTRIO + KALYDECO, ont terminé les 24 semaines du traitement de l'étude. Les 120 patients ayant terminé le traitement ont été inclus dans l'étude d'extension.

Une déviation importante du protocole a été observée chez 2 patients, cette déviation concernait dans les 2 cas la signature du consentement.

**Tableau 1 : Effectifs de l'étude 116**

n (%)	Placebo	KAFTRIO + KALYDECO
Patients randomisés	61	60
Population d'analyse de la tolérance	61	60
Population FAS	61	60
Patients randomisés non traités	0	0
Patients ayant terminé le traitement de l'étude	61 (100)	59 (98,3)
Patients ayant arrêté le traitement de l'étude prématûrement	0	1 (1,7)
Événement indésirable	0	1 (1,7)
Patients ayant terminé l'étude	61 (100)	59 (98,3)
Patients ayant arrêté l'étude prématûrement	0	1 (1,7)
Événement indésirable	0	1 (1,7)

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

Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 2.

Les patients étaient âgés en moyenne de 9,2 (ET 1,8) ans dans le groupe placebo et de 9,1 ans (ET 1,7) dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, la majorité était des filles (respectivement 57,4 % et 58,3 %).

Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les 2 groupes avec un ICP2,5 moyen de 10 dans les 2 groupes, un VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 87,2 % dans

le groupe placebo et de 91,4% dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO. La concentration moyenne en chlorures dans la sueur était de 103 mmol/L dans les 2 groupes. Le score moyen du domaine respiratoire du CFQ-R était de 82,7 dans le groupe placebo et de 85,7 dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO.

**Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients de l'étude 116 (population FAS)**

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
<b>Age (années)</b>		
Moyenne (ET)	9,2 (1,7)	9,1 (1,8)
Médiane	9,1	8,9
Extrêmes	6,3 ;11,7	6,1 ;12,0
<b>Sexe, féminin, n (%)</b>	35 (57,4)	35 (58,3)
<b>Poids, kg</b>		
Moyenne (ET)	29,8 (8,6)	29,1 (7,6)
Médiane	27,3	27,1
Extrêmes	18,2 ;59,8	16,2 ;51,5
<b>z-score du poids</b>		
Moyenne (ET)	-0,29 (0,96)	-0,27 (0,99)
Médiane	-0,32	-0,29
Extrêmes	-3,42 ;1,95	-2,46 ;1,52
<b>Indice de masse corporelle (IMC), kg/m<sup>2</sup></b>		
Moyenne (ET)	16,11 (2,35)	16,33 (1,84)
Médiane	15,65	15,87
Extrêmes	13,04 ;27,86	13,54 ;21,91
<b>z-score de l'IMC</b>		
Moyenne (ET)	-0,39 (0,92)	-0,17 (0,85)
Médiane	-0,33	-0,16
Extrêmes	-2,57 ;2,14	-1,88 ;1,59
<b>Facteurs de stratification</b>		
<b>ICP2,5, n (%)</b>		
< 10	35 (57,4)	34 (56,7)
≥ 10	26 (42,6)	26 (43,3)
<b>Poids, kg, n (%)</b>		
<30	38 (62,3)	39 (65,0)
≥30	23 (37,7)	21 (35,0)
<b>ICP2,5</b>		
Moyenne (ET)	9,75 (1,95)	10,26 (2,22)
Médiane	9,14	9,71
Extrêmes	6,91 ;15,75	7,13 ;18,36
<b>Taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)</b>		
Moyenne (ET)	102,6 (8,6)	102,8 (10,0)
Médiane	104,0	103,5
Extrêmes	83,5 ;123,0	77,0 ;123,5
<b>VEMS en % de la valeur théorique</b>		
Moyenne (ET)	87,2 (15,8)	91,4 (13,8)
Médiane	89,6	93,0
Extrêmes	55,8 ;119,6	44,6 ;121,8
Répartition		
<70%, n (%)	10 (16,4)	4 (6,7)
70% à 90%, n (%)	23 (37,7)	20 (33,3)
>90%, n (%)	28 (45,9)	36 (60,0)
<b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R</b>		
Moyenne (ET)	82,7 (14,1)	85,7 (11,7)
Médiane	83,3	83,3
Extrêmes	50,0 ;100,0	50,0 ;100,0
Antécédents de traitement, n (%)		

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
Dornase alfa	41 (67,2)	42 (70,0)
Azithromycine	9 (14,8)	11 (18,3)
Antibiotiques inhalés	8 (13,1)	15 (25,0)
Bronchodilatateurs	46 (75,4)	38 (63,3)
Inhalés	46 (75,4)	38 (63,3)
Sérum salin hypertonique inhalée	46 (75,4)	46 (76,7)
Corticoïdes inhalés	18 (29,5)	15 (25,0)

Les valeurs décrites sont celles de la mesure la plus récente par rapport à la première dose du traitement de l'étude.

#### ► Critère de jugement principal

Jusqu'à la semaine 24, la supériorité de KAFTRIO + KALYDECO a été démontrée par rapport au placebo : l'ICP2,5 a diminué de - 2,29 avec KAFTRIO + KALYDECO, tandis qu'il est resté stable dans le groupe placebo (- 0,02), soit une différence inter-groupes de -2,26 (moyenne des moindres carrés, IC95% [-2,71 ; -1,81], p<0,0001).

A la semaine 24, l'ICP2,5 moyen était de 7,68 dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO (soit proche du seuil de 7,5 témoignant de l'atteinte des voies aériennes distales (atteinte précoce) et de l'altération de la ventilation intra-pulmonaire).

Les résultats de variation absolue de l'ICP à la semaine 24 sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Variation absolue de l'ICP jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)**

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
A l'inclusion, n	61	60
Moyenne initiale (ET)	9,75 (1,95)	10,26 (2,22)
Semaine 24, n	56	49
Moyenne à la semaine 24 (ET)	10,10 (2,08)	7,68 (1,08)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	61	60
Moyenne MMC (erreur type)	-0,02 (0,16)	-2,29 (0,16)
[IC95%]	[-0,34 ; 0,29]	[-2,60 ; -1,97]
p intra-groupe	0,8859	<0,0001
Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)	-	-2,26 (0,23)
[IC95%]	-	-2,71 ; -1,81
p versus placebo	-	<0,0001

ET : écart type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15<sup>ème</sup> jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

#### ► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

##### **Variation moyenne absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24.**

Pour rappel, un taux de chlorures dans la sueur < 60 mmol/L est considérée comme normal.

La variation absolue intra-groupe jusqu'à la semaine 24 était de - 52,1 mmol/L dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO versus - 0,9 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe en faveur du traitement par KAFTRIO + KALYDECO de -51,2 mmol/L (moyenne des moindres carrés, IC95% [-55,3 ; -47,1], p<0,0001).

Les résultats sur la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (mmol/L) jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)**

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
A l'inclusion, n	61	60
Moyenne initiale (ET)	102,6 (8,6)	102,8 (10,0)
Semaine 24, n	53	57
Moyenne à la semaine 24 (ET)	98,2 (11,2)	44,2 (13,2)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	61	60
Moyenne MMC (erreur type)	-0,9 (1,5)	-52,1 (1,5)
[IC95%]	-3,8 ;2,0	-55,0 ; -49,2
p intra-groupe	0,5241	<0,0001
Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)	-	-51,2 (2,1)
[IC95%]	-	-55,3 ; -47,1
p versus placebo	-	<0,0001

ET : erreur type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15<sup>ème</sup> jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

#### **Variation absolue du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24**

Chez des patients dont le VEMS initial était d'environ 90 %, la variation absolue intra-groupe du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de +9,5 points dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO versus -1,5 dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe jusqu'à la semaine 24 en faveur du traitement par KAFTRIO + KALYDECO de 11,0 points (moyenne des moindres carrés, IC95 % 6,9 ;15,1], p<0,0001).

Les résultats sur la variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Variation absolue du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)**

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
A l'inclusion, n	61	60
Moyenne initiale (ET)	87,2 (15,8)	91,4 (13,8)
A la semaine 24, n	48	48
Moyenne à la semaine 24 (ET)	86,5 (16,9)	100,8 (13,6)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	59	59
Moyenne MMC (erreur type)	-1,5 (1,5)	9,5 (1,5)
[IC95%]	-4,4 ;1,4	6,6 ;12,4
p intra-groupe	0,2977	<0,0001
Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)		11,0 (2,1)
[IC95%]		6,9 ;15,1
p versus placebo		<0,0001

ET : erreur type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15<sup>ème</sup> jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

#### **8.1.3 Étude non comparative chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction minimale ou homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (étude 106)**

Référence

Etude 106

<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03691779
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteur d'une mutation à fonction minimale ou homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> .
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, en 2 parties.
<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Partie A :</p> <p>Début du recrutement (signature du consentement du 1<sup>er</sup> patient inclus) : 2 octobre 2018</p> <p>Fin de la partie A (dernière visite du dernier patient inclus) : 16 janvier 2019.</p> <p>Partie B :</p> <p>Début du recrutement (signature du consentement du 1<sup>er</sup> patient inclus) : 5 août 2019</p> <p>Fin de la partie B (dernière visite du dernier patient inclus) : 7 août 2020.</p> <p>Date de gel de la base de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Partie A : 21 février 2019,</li> <li>— Partie B : 24 août 2020.</li> </ul> <p>Etude conduite dans :</p> <p>Partie A : 6 centres aux Etats-Unis,</p> <p>Partie B : 21 centres aux Etats-Unis, en Australie, au Canada, au Royaume-Uni et en Irlande</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<p>Les critères de sélection étaient communs aux 2 parties de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients des 2 sexes, âgés de 6 à 11 ans inclus et pesant au moins 15 kg,</li> <li>- Diagnostic confirmé de mucoviscidose,</li> <li>- Patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteur d'une mutation à fonction minimale qui ne répond pas à l'ivacaftor ou à l'association ivacaftor/tezacaftor,</li> <li>- VEMS <math>\geq</math> 40% de la valeur théorique ajustée sur l'âge, le sexe et la taille selon l'équation du GLI (Global Lung Function Initiative),</li> <li>- Maladie stable.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<p>Comorbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations de l'étude ou d'augmenter les risques du traitement, par exemple cirrhose avec ou sans hypertension portale, antécédent de greffe hématologique ou d'organe, cancer.</p> <p>Au moins une des anomalies biologiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine <math>&lt;</math> 10 g/dL,</li> <li>- Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl-transférase ou phosphatases alcalines <math>\geq</math> 3 x LSN,</li> <li>- Bilirubine totale <math>\geq</math> 2 x LSN,</li> <li>- Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire <math>\leq</math> 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (formule de Counahan-Baratt),</li> <li>- Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, exacerbation pulmonaire ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédent la première administration du traitement de l'étude,</li> <li>- Colonisation pulmonaire associée à un déclin plus rapide de l'état pulmonaire,</li> <li>- Affection aiguë non liée à la mucoviscidose (par exemple gastro-entérite) pendant les 14 jours précédent la première administration du traitement de l'étude.</li> <li>- Pendant les 14 jours précédent la 1<sup>ère</sup> administration et pendant toute la durée du traitement de l'étude, les inducteurs modérés ou puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A et les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A n'étaient pas autorisés. Les patients antérieurement traités par un modulateur du <i>CFTR</i> devaient avoir arrêté le traitement au moins 28 jours avant la 1<sup>ère</sup> prise du traitement de l'étude.</li> </ul>

Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	<p>Décision du patient ou de l'investigateur, décision du promoteur pour des raisons de sécurité, administratives ou de non-respect des procédures de l'étude.</p> <p>Le traitement de l'étude devait être arrêté en cas d'anomalies du bilan hépatique au-delà des limites prévues par le protocole, de génotype de mutation <i>CFTR</i> non éligible à l'étude, d'allongement de l'intervalle QT corrigé par la fréquence cardiaque au-delà des limites prévues par le protocole.</p>									
Schéma de l'étude	<p>Partie A :</p> <p>Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, les patients étaient inclus et traités par le traitement de l'étude pendant 14 jours. Les patients étaient revus 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude.</p>									
	<table border="1" data-bbox="506 489 1384 709"> <tr> <th data-bbox="605 509 757 557">Screening Period</th> <th data-bbox="870 509 1021 557">Treatment Period ELX/TEZ/IVA</th> <th data-bbox="1121 509 1311 557">Safety Follow-up Visit</th> </tr> <tr> <td data-bbox="473 642 539 671">Day -28</td> <td data-bbox="830 642 882 671">Day 1</td> <td data-bbox="1014 642 1068 671">Day 15</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1345 642 1411 709">28 days after last dose</td> </tr> </table>	Screening Period	Treatment Period ELX/TEZ/IVA	Safety Follow-up Visit	Day -28	Day 1	Day 15			28 days after last dose
Screening Period	Treatment Period ELX/TEZ/IVA	Safety Follow-up Visit								
Day -28	Day 1	Day 15								
		28 days after last dose								
Traitements étudiés	<p>Partie B :</p> <p>Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, les patients étaient inclus et traités par le traitement de l'étude pendant 24 semaines. Les patients étaient revus 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude à des fins de suivi de la sécurité, à l'exception des patients ayant débuté le traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans le cadre de l'étude de poursuite du traitement (étude 107) à condition que le traitement ait été débuté moins de 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude 106.</p>									
	<table border="1" data-bbox="500 795 1391 1365"> <tr> <td data-bbox="527 795 659 822">Screening Period</td> <td data-bbox="882 795 1041 822">Treatment Period ELX/TEZ/IVA</td> <td data-bbox="1240 795 1372 822">Safety Follow-up Visit*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="460 1271 527 1298">Day -28</td> <td data-bbox="659 1271 711 1298">Day 1</td> <td data-bbox="1200 1271 1279 1298">Week 24</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1345 1271 1424 1365">28 days after last dose</td> </tr> </table>	Screening Period	Treatment Period ELX/TEZ/IVA	Safety Follow-up Visit*	Day -28	Day 1	Week 24			28 days after last dose
Screening Period	Treatment Period ELX/TEZ/IVA	Safety Follow-up Visit*								
Day -28	Day 1	Week 24								
		28 days after last dose								
Critère de jugement principal	<p>a : visite non requise chez les patients ayant débuté le traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans le cadre de l'étude de poursuite du traitement (étude 107) si débuté moins de 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude 106.</p>									
	<p>Partie A :</p> <p>ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir,</p>									
	<p>Partie B :</p> <p>Patients de poids &lt; 30 kg : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir,</p>									
	<p>Patients de poids ≥ 30 kg : ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg et elexacaftor 200 mg le matin et ivacaftor 150 mg le soir</p>									
	<p>En plus du traitement de l'étude, les autres traitements, notamment les traitements symptomatiques de la mucoviscidose devaient être poursuivis, à dose stable pendant la durée de l'étude.</p>									
	<p>Partie A : paramètres pharmacocinétiques</p>									
	<p>Partie B : sécurité</p>									
	<p>Partie A :</p>									
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paramètres pharmacocinétiques des métabolites de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor</li> </ul>									
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Critères spirométriques, taux de chlorures dans la sueur, indice de masse corporelle (IMC), poids, taille et leur z-score.</li> </ul>									
	<p>Partie B :</p>									

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- variation absolue du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24,</li> <li>- variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24,</li> <li>- variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R)<sup>13</sup>,</li> <li>- variation absolue de l'IMC, du poids, de la taille et leur z-score à la semaine 24,</li> <li>- nombre d'exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose et nombre d'hospitalisations en raison de la mucoviscidose,</li> <li>- variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5)<sup>14</sup> jusqu'à la semaine 24,</li> <li>- paramètres pharmacocinétiques.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p><b>Partie A :</b> Il a été calculé qu'un effectif de 12 patients fournirait, avec une probabilité de 80%, un intervalle de confiance à 95% de l'estimation de la moyenne géométrique de la clairance de l'elexacaftor compris entre 60% et 140%</p> <p><b>Partie B :</b> Il était prévu d'inclure environ 56 patients, soit 45 patients terminant l'étude. Cet effectif devait permettre de détecter un événement indésirable (EI) dont l'incidence serait de 5% avec une probabilité d'au moins 90%, et de détecter un EI dont l'incidence serait de 10% avec une probabilité de 99,1%.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Populations d'analyse</b></p> <p>Population totale de l'étude : patients ayant signé le consentement ou ayant reçu au moins une dose du traitement,</p> <p>Population d'analyse de la sécurité : patients ayant reçu au moins une dose du traitement,</p> <p>Population full analysis set (FAS) : patients inclus présentant un génotype conforme aux critères d'inclusion et ayant reçu au moins une dose du traitement.</p> <p>L'efficacité a été analysée en population FAS.</p> <p>La variation intra-groupe du VEMS jusqu'à la semaine 24 a été analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) et une méthode du maximum de vraisemblance restreinte (prise en compte de toutes les mesures jusqu'à la semaine 24, y compris celles ayant pu être réalisées après l'arrêt du traitement de l'étude) incluant la visite comme effet fixe, avec ajustement selon le type de mutation (<i>F508del/F508del</i> ou <i>F508del/mutation à fonction minimale</i>) et la valeur initiale du VEMS comme covariables. Une structure de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujets. L'analyse principale a été réalisée en population FAS.</p> <p>A noter que la mesure au jour 15 de l'étude n'a pas été prise en compte dans le modèle dans la mesure où il n'était pas attendu que l'amélioration du VEMS atteigne son plateau à cette date.</p> <p>L'analyse principale n'a pris en compte que les spirométries réalisées dans les centres. Des analyses complémentaires ont été réalisées avec prise en compte</p>

<sup>13</sup> Le CFQ-R est un questionnaire complété par le patient ou les parents du patient. Cette évaluation de la qualité de vie, spécifique de la mucoviscidose et validée, comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Le domaine respiratoire du questionnaire a été évalué sous forme de score, variant de 0 (pire état) à 100. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'un état stable, une variation supérieure ou égale à 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente.

<sup>14</sup> L'ICP est une technique d'exploration fonctionnelle respiratoire plus sensible que le VEMS pour détecter l'atteinte pulmonaire précoce. Chez des patients avec une atteinte respiratoire peu symptomatique, l'EMA et l'ECFS-CTN préconisent l'utilisation de cet indicateur de substitution (surrogate endpoint) en raison de ces bonnes propriétés clinimétriques. En effet, des études ont démontré que l'ICP est sensiblement corrélé à la présence et à l'étendue des anomalies structurales détectées par scanner thoracique (score d'atteinte pulmonaire globale, score de dilatation des bronches et d'impactions mucoïdes) et IRM thoracique avec inhalation de Xenon-129 polarisé. L'ICP est mesuré lors d'un test de rinçage des poumons à l'aide d'un gaz inerte exogène (hélium, hexafluoride de soufre - SF6) ou endogène (azote, N2) pendant plusieurs cycles respiratoires normaux (il a donc l'avantage de ne demander aucune coopération active de la part du sujet). Il correspond au nombre nécessaire de cycles respiratoires pour que la concentration du gaz traceur atteigne 1/40ème (2,5%) de la concentration initiale. Un indice supérieur à 7,5 témoigne de l'atteinte des voies aériennes distales (atteinte précoce) et de l'altération de la ventilation intra-pulmonaire.

également des mesures réalisées à la maison, autorisées en raison de la pandémie de COVID-19.

Les autres critères de jugement, notamment le taux de chlorure dans la sueur et le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, ont été analysés de la même manière.

Les différents critères ont été analysés de façon descriptive.

Principaux amendements au protocole :

Le protocole initial daté du 18 mai 2018 a été amendé à 2 reprises, le 7 juin 2019 et le 18 décembre 2019 (modifications sans impact notable sur l'interprétation de l'étude). Trois addendum du protocole (datés du 24 avril 2020, 15 mai 2020 et 29 juillet 2020) ont décrit les mesures mises en place afin de minimiser le risque d'exposition au COVID-19.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

#### Partie A

Un total de 16 enfants a été inclus dans la partie A. Tous les patients ont reçu le traitement de l'étude et l'ont complété.

#### Partie B

Un total de 66 patients a été inclus et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Soixante-quatre patients ont complété le traitement de l'étude et deux l'ont arrêté prématurément : 1 patient en raison d'un événement indésirable, l'autre en raison de l'épidémie de COVID-19.

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

Les principales caractéristiques des patients inclus dans les parties A et B de l'étude étaient comparables (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La majorité des patients de la partie B étaient de sexe féminin, ils étaient âgés en moyenne de 9,3 ans (ET 1,9).

La majorité des patients (56 %) étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale. Le VEMS moyen initial était de 88,8 % (ET 17,7 %) chez les patients de la partie B. Le taux moyen de chlorures dans la sueur était de 102,2 mmol/L (ET 9,1).

Le score moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 80,3 et l'ICP2,5 moyen de 9,8.

**Tableau 6 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude 106 (population FAS)**

	<b>Partie A n=16</b>	<b>Partie B n=66</b>
<b>Femmes, n (%)</b>	11 (68,8)	39 (59,1)
<b>Age, ans</b>		
Moyenne (ET)	9,0 (2,0)	9,3 (1,9)
Médiane	8,9	9,6
Extrêmes	6,1-12,1	3,1-12,1
<b>Poids, kg</b>		
Moyenne (ET)	29,3 (6,7)	30,0 (7,7)
Médiane	28,5	29,0
Extrêmes	18,1-42,8	18,1-53,6
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>		
Moyenne (ET)	16,35 (2,13)	16,39 (1,69)
Médiane	15,68	16,25
Extrêmes	13,34-20,36	13,36-20,94
<b>Type de mutation, n (%)</b>		
<i>F508del/F508del</i>	7 (43,8)	29 (43,9)
<i>F508del</i> /mutation à fonction minimale	9 (56,3)	37 (56,1)
<b>VEMS en % de la valeur théorique</b>		
Moyenne (ET)	85,1 (16,1)	88,8 (17,7)
Médiane	84,8	89,3

	Partie A n=16	Partie B n=66
Extrêmes	46,4-111,7	39,0-127,1
Répartition		
< 70%	2 (12,5)	10 (15,2)
70 à 90%	8 (50,0)	22 (33,3)
> 90%	6 (37,5)	30 (45,5)
<b>Taux de chlorures dans la sueur, mmol/L</b>		
Moyenne (ET)	104,1 (10,6)	102,2 (9,1)
Médiane	107,5	101,5
Extrêmes	83,5-115,0	75,5-122,0
<b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R</b>		
Moyenne (ET)	--	80,3 (15,2)
Médiane	--	83,3
Extrêmes	--	33,3-100,0
<b>ICP2,5</b>		
Moyenne (ET)	--	9,77 (2,68)
Médiane	--	9,21
Extrêmes	--	6,86-20,14

ET : écart type

La majorité des patients de la partie B avait reçu ou recevaient un bronchodilatateur (92,4 %), de la dornase alfa (81,8 %). Une proportion de 39,4 % des patients avait un antécédent d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* dans les 2 ans précédent la pré-sélection.

Les antécédents de traitements des patients inclus dans la partie B de l'étude sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Antécédents de traitement des patients de la partie B de l'étude 106 (population FAS)**

	Partie B n=66
Antécédents de traitement*, n (%)	
Agent modulateur de la protéine <i>CFTR</i>	14 (21,2)
Dornase alfa	54 (81,8)
Antibiotiques inhalés	8 (12,1)
Azithromycine	19 (28,8)
Bronchodilatateurs	61 (92,4)
Sérum salé hypertonique inhalée	52 (78,8)

\* : inclue les traitements débutés pendant les 56 jours précédent l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose du traitement de la partie B de l'étude.

Aucune déviation importante au protocole n'a été observée pendant la partie A de l'étude et une déviation importante au protocole a été observée chez 2 patients pendant la partie B : chez les 2, le dosage de l'élastase fécale avait été réalisé avant la signature du consentement.

#### ► Analyse des paramètres pharmacocinétiques

Les expositions systémiques de l'elecacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor chez les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans étaient dans les valeurs observées chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans et chez les patients âgés de 18 ans et plus (résultats non présentés dans le présent avis).

#### ► Critères de jugement principaux

##### Partie A de l'étude

Au jour 15 de la partie A de l'étude (16 patients), la variation absolue moyenne intra-groupe du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique a été de 11,8 points de pourcentage et la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur de -50,9 mmol/L.

##### Partie B de l'étude

Les principaux résultats cliniques de la partie B de l'étude (66 patients), jusqu'à la semaine 24 ou à la semaine 24 sont résumés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Chez des patients dont la fonction respiratoire était relativement préservée à l'inclusion (VEMS moyen à l'inclusion de 89 % de la valeur théorique), le traitement par KAFTRIO + KALYDECO a entraîné une amélioration absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 de 10,2 points de pourcentage par rapport à sa valeur initiale (IC95% [7,9 ;12,6]) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable..**). L'amélioration était observée dès le jour 15 de l'étude et s'est maintenue jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Les différentes analyses de sensibilité et les analyses complémentaires ont fourni des résultats similaires, notamment celle prenant en compte les mesures réalisées au domicile du patient, en raison de la pandémie de COVID-19.

Le traitement par KAFTRIO + KALYDECO a entraîné une diminution rapide du taux de chlorures dans la sueur, maintenue pendant les 24 semaines de traitement. La diminution absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 a été de -60,9 mmol/L par rapport à sa valeur initiale (IC95 % [-63,7 ; -58,2]).

A l'inclusion, aucun patient n'avait un taux de chlorures dans la sueur < 60 mmol/L. Une analyse complémentaire a montré qu'après 24 semaines de traitement, la majorité de patients (56/63, 88,9 %) avait un taux de chlorures dans la sueur < 60 mmol/L (seuil de diagnostic de la maladie) et 22,2 % des patients (14/63) avaient un taux de chlorures dans la sueur < 30 mmol/L, taux généralement observé chez des patients asymptomatiques porteurs d'une mutation sur un seul gène.

Chez des patients dont l'ICP2,5 était, en moyenne, de 9,77 à l'inclusion, une amélioration a été observée pendant les 24 semaines de traitement : la diminution absolue de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 a été de -1,71 (IC95 % [-2,11 ; -1,30]) par rapport à sa valeur initiale.

Les paramètres décrivant la croissance (poids, taille et IMC) sont globalement restés stables pendant le traitement, voire se sont améliorés, en particulier le poids, qui a augmenté en moyenne de 3,0 kg chez des patients pesant en moyenne 30,0 kg à l'inclusion.

Compte-tenu du nombre de mesures manquantes aux semaines 16 et 24, en raison, notamment, de l'épidémie de COVID-19, ces différents critères ont été analysés jusqu'à la semaine 12 à la demande du CHMP. Les résultats étaient comparables.

Les principaux résultats cliniques de la partie B sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Principaux résultats cliniques de la partie B de l'étude 106 (population FAS)**

	Partie B n=66
<b>VEMS, % de la valeur théorique</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	88,8 (17,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	10,2 (1,2)
IC95%	7,9 ;12,6
<b>Taux de chlorures dans la sueur, mmol/L</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	102,2 (9,1)
Variation absolue jusqu'à la semaine 4, moyenne MC (erreur type)	-60,9 (1,4)
IC95%	-63,7 ; -58,2
<b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	80,3 (15,2)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	7,0 (1,1)
IC95%	4,7 ;9,2
<b>ICP2,5</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	9,77 (2,68)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-1,71 (0,20)
IC95%	-2,11 ; -1,30
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	16,39 (1,69)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	1,02 (0,13)
IC95%	0,76 ;1,28
<b>z-score de l'IMC</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,16 (0,74)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,37 (0,05)

	Partie B n=66
IC95%	0,26 ;0,48
<b>Poids, kg</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	30,0 (7,7)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	3,0 (0,2)
IC95%	2,5 ;3,5
<b>z-score du poids</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,22 (0,76)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,25 (0,04)
IC95%	0,16 ;0,33
<b>Taille, cm</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	134,1 (12,3)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	2,3 (0,2)
IC95%	1,9 ;2,7
<b>z-score de la taille</b>	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,11 (0,98)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-0,05 (0,03)
IC95%	-0,12 ;0,01

ET : écart type, MC : moindres carrés.

Jusqu'à la semaine 24, 4 patients (6,1 %) ont eu une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose ; l'exacerbation a nécessité une hospitalisation et un traitement antibiotique par voie intraveineuse chez 1 patient.

Les analyses exploratoires en sous-groupes n'ont pas suggéré de différence selon le type de mutation (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

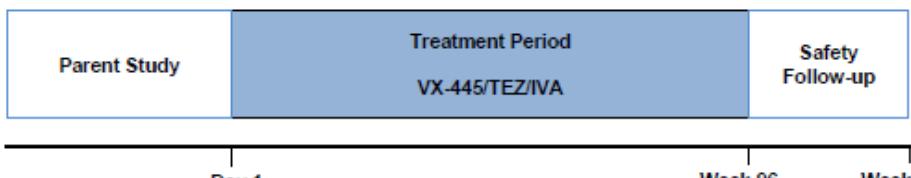
**Tableau 9 : Principaux résultats de la partie B selon le type de mutation (population FAS)**

	Variation absolue jusqu'à la semaine 24		
	VEMS	Taux de chlorures dans la sueur	De l'ICP2,5
Génotype <b>F508del/F508del</b> , n	25	26	23
Moyenne des moindres carrés (erreur type)	11,2 (2,0)	-70,4 (2,4)	-1,64 (0,34)
IC95%	7,2 ;15,2	-75,6 ; -65,3	-2,34 ; -0,94
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Génotype <b>F508del</b> /mutation à fonction minimale, n	34	34	27
Moyenne des moindres carrés (erreur type)	9,1 (1,4)	-55,1 (1,9)	-1,72 (0,19)
IC95%	6,3 ;11,9	-59,0 ; -51,2	-2,11 ; -1,33
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

\* : domaine respiratoire.

#### 8.1.4 Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines (étude 107)

Référence	Etude 107
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04183790
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était d'évaluer la sécurité à plus long terme de KAFTRIO + KALYDECO.
Type de l'étude	Etude multicentrique de phase III non comparative, d'extension (jusqu'à 96 semaines), en ouvert, chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 6 ans ayant participé à la partie B de l'étude 106, 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 porteur d'une mutation à fonction minimale.
Date et durée de l'étude	Premier patient (signature du consentement) : non disponible

<b>Critères de sélection</b>	<p>Analyse intermédiaire réalisée après que tous les patients ont complété la visite de la semaine 24.</p> <p>Les principaux critères d'inclusion dans la cohorte de traitement étaient les patients ayant participé à la partie B de l'étude 106.</p>
	<p>Les patients devaient avoir complété la visite de suivi de la semaine 24.</p> <p>Les patients ayant arrêté prématurément le traitement de l'étude 106 ou ayant retiré leur consentement ne pouvaient pas être inclus dans l'étude 107.</p>
	<p>Après l'inclusion dans l'étude, les patients étaient revus toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 96 (fin du traitement).</p> <p>Les patients étaient revus à des fins de suivi de la sécurité 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude.</p>
<b>Schéma de l'étude</b>	 <p>Le schéma de l'étude indique les périodes Parent Study, Treatment Period (VX-445/TEZ/IVA) et Safety Follow-up. Les points de suivi sont indiqués à Day 1, Week 96 et Week 100.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Patients de poids &lt; 30 kg* : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir,</p> <p>Patients de poids ≥ 30 kg* : ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg et elexacaftor 200 mg le matin et ivacaftor 150 mg le soir</p> <p>* : poids mesuré au moment de l'inclusion dans l'étude 107.</p>
	<p>Les patients de poids &lt; 30 kg à l'inclusion dont le poids dépassait 30 kg pendant l'étude pouvaient être traités à la dose supérieure sous réserve que le poids soit ≥ 30 kg à l'occasion de 2 visites consécutives.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Evaluation des événements indésirables pendant toute la durée de l'étude.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Critères de jugement secondaires exploratoires d'efficacité : variations de l'ICP, du VEMS, du taux de chlorures dans la sueur, du poids, de la taille, de l'IMC, du CFQ-R, et les événements respiratoires (notamment les exacerbations).</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Compte-tenu de l'effectif de la partie B de l'étude 106, il était attendu environ 56 patients.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La sécurité a été étudiée en population d'analyse de la sécurité définie par les patients ayant reçu au moins une dose de l'association KAFTRIO + KALYDECO pendant l'étude 107.</p> <p>Les critères d'efficacité étaient analysés en population FAS (full analysis set) définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de l'association KAFTRIO + KALYDECO pendant l'étude 107.</p> <p>L'ensemble des analyses sont à visée descriptive.</p>

## Résultats :

Un total de 64 des 66 patients de la partie B de l'étude 106 a été inclus dans l'étude 107. A la date d'analyse, la durée moyenne d'exposition au traitement pendant l'étude 107 était de 39,2 semaines.

L'analyse à la semaine 24 de l'étude 107 suggérait le maintien de l'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 de l'étude 106 du VEMS, de la concentration en chlorures dans la sueur et de l'ICP2,5 (Erreur ! Source du renvoi introuvable.).

**Tableau 10 : Principaux résultats cliniques à la semaine 24 de l'étude 107 (les variations sont décris par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion dans l'étude 106, population FAS)**

	KAFTRIO + KALYDECO n=64
VEMS, % de la valeur théorique	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	9,5 (1,3)
IC95%	7,0 ;12,1
Concentration en chlorures dans la sueur, mmol/L	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-64.7 (1.7)

	KAFTRIO + KALYDECO n=64
IC95%	-68,0 ; -61,3
IMC, kg/m <sup>2</sup>	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	1,27 (0,15)
IC95%	0,96 ; 1,57
z-score de l'IMC	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,34 (0,06)
IC95%	0,22 ; 0,45
ICP2,5	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-1,91 (0,18)
IC95%	-2,28 ; -1,54

Pendant l'étude 106, jusqu'à la semaine 24, 4 patients (6,1%) avaient eu une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose, dont 1 avait nécessité une hospitalisation et un traitement antibiotique par voie intra-veineuse.

En prenant en compte la totalité de l'exposition pendant l'étude 106 et l'étude 107, soit une exposition totale de 85 années-patient, 5 patients ont eu un total de 6 exacerbations.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires pendant les 24 semaines de l'étude 116 et de l'étude 106 ainsi que dans l'étude 107 de suivi sur 24 semaines supplémentaires.

### ► Etude versus placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTTR* et porteur d'une mutation à fonction minimale (étude 116)

Jusqu'à la semaine 24, une amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R de 5,9 points était observée dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO versus une stabilité dans le groupe placebo (+0,5 point), soit une différence inter-groupes en faveur du groupe KAFTRIO + KALYDECO de 5,5 points (IC95% [1,0 ; 10,0]).

**Tableau 11 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)**

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
n	61	60
Moyenne initiale (ET)	82,7 (14,1)	85,7 (11,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	61	60
Moyenne MMC (erreur type)	0,5 (1,6)	5,9 (1,6)
[IC95%]	-2,7 ; 3,6	2,8 ; 9,1
p intra-groupe	0,7693	0,0003
Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)	--	5,5 (2,3)
	--	
[IC95%]		1,0 ; 10,0
p versus placebo	--	0,0174

ET : erreur type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15<sup>ème</sup> jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

### ► Etude 106 et étude de suivi 107

Dans l'étude 106, une amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R pendant les 24 semaines de traitement par KAFTRIO + KALYDECO a été observée par rapport à sa valeur initiale (variation absolue 7,0 points, IC95% [4,7 ; 9,2]).

**Tableau 12 : Partie B de l'étude 106. Variation du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 (population FAS)**

	Partie B n=66
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R	
Valeur initiale, moyenne (ET)	80,3 (15,2)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	7,0 (1,1)
IC95%	4,7 ;9,2
p	<0,0001

L'amélioration s'est maintenue avec la poursuite du traitement pendant les 24 semaines supplémentaires de l'étude 107. Par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 106, l'amélioration du domaine respiratoire du CFQ-R a été de 12,9 (IC95 % [10,4 ;15,4]) à la semaine 24 de l'étude 107.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Rappel des évaluations antérieures

- Avis du 18 novembre 2020 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 du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.**

Les données de tolérance ont porté sur les 24 semaines de traitement de 403 patients hétérozygotes (étude 102) et de 175 patients homozygotes (étude 109), ainsi que sur les 4 semaines de traitement de 107 patients homozygotes (étude 103). Les résultats intermédiaires de l'étude 105 d'extension en ouvert ont permis de compléter ces résultats sur une exposition plus longue (durée médiane d'exposition de 8,5 mois) pour 506 patients hétérozygotes ou homozygotes ayant terminé les études comparatives et souhaitant poursuivre le traitement par trithérapie. Le profil de tolérance général de la trithérapie a été similaire chez les patients hétérozygotes (étude 102) ou homozygotes (études 103 et 109). L'événement indésirable (EI) qui a été le plus fréquemment rapporté au cours des études a été les exacerbations pulmonaires infectieuses rapportées chez un quart des patients de l'étude de suivi. Selon les données issues des études 102, 109 et 105, la fréquence d'arrêt de traitement pour EI a été d'environ 1% sous trithérapie, 2,3% sous la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI) et 0% sous placebo. La fréquence des EI de grade 3/4 sous trithérapie a été de 10,5% (selon étude de suivi 105) et principalement portée par des EI de grade 3. Elle a été du même ordre de grandeur dans les groupes comparateurs des études 102 et 109 : pour les patients hétérozygotes (étude 102), 9,4% dans le groupe trithérapie versus 7,5% dans le groupe placebo et pour les patients homozygotes (étude 109), 8,0% dans les deux groupes (trithérapie et bithérapie). L'EI de grade 3 ayant été le plus fréquemment rapporté a été les exacerbations pulmonaires infectieuses. La fréquence des EI graves a été de 15,8% sous trithérapie dans l'étude de suivi et, selon les études comparatives 102 et 109, elle a été numériquement moins importante sous trithérapie que sous comparateur : 13,9% sous trithérapie versus 20,9% sous placebo (étude 102) et 5,7% sous trithérapie versus 15,9% sous bithérapie (étude 109).

Des cas de rashes cutanés ont été rapportés chez environ 10% des patients sous trithérapie et chez 2% (étude 109) à 6,5% (étude 102) des patients sous bithérapie et placebo respectivement. Au total, 5 cas sous trithérapie (0,6%) et 1 cas sous placebo ont été considérés comme graves par l'investigateur. Des augmentations des transaminases ont été rapportées chez 7 à 11% des patients sous trithérapie selon les études versus 1 à 4% des patients sous placebo ou bithérapie. Au total, 3 cas sous trithérapie (0,4%) et 1 cas sous placebo ont été considérés comme graves par l'investigateur. La toxicité hépatique est un risque important potentiel des spécialités KAFTRIO et KALYDECO et une surveillance des taux de transaminases et recommandée dans le RCP des produits.

Aucun décès n'est survenu au cours des études.

► **Avis du 27 octobre 2021 : 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.**

Un total de 258 patients a reçu au moins une dose du traitement 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 étaient 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.

**8.3.1.2 Etude versus placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteur d'une mutation à fonction minimale (Etude 116)**

► **Principaux types d'événements indésirables (EI)**

Les 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.

Un total de 57 patients (93,4%) du groupe placebo et 48 patients (80,0%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO ont rapporté au moins 1 EI pendant l'étude, jugé lié ou possiblement lié au traitement chez respectivement 23 patients (37,7%) et 26 patients (43,3%).

Un EI grave a été observé chez 9 patients (14,8%) du groupe placebo et 4 patients (6,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO. Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, un EI a entraîné une interruption du traitement chez 7 patients (11,7%) et son arrêt définitif chez 1 patient (1,7%). Dans le groupe placebo, aucun EI n'a entraîné l'interruption ou l'arrêt du traitement. Aucun patient n'est décédé pendant l'étude (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

**Tableau 13 : Principaux types d'EI observés pendant l'étude 116 (population d'analyse de la sécurité)**

n (%)	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
Nombre total d'EI	335	212
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	57 (93,4)	48 (80,0)
jugé non lié au traitement	17 (27,9)	12 (20,0)
jugé peu probablement lié au traitement	17 (27,9)	10 (16,7)
jugé possiblement lié au traitement	21 (34,4)	24 (40,0)
jugé lié au traitement	2 (3,3)	2 (3,3)
Patients ayant rapporté un EI de sévérité		
Légère	26 (42,6)	30 (50,0)
Modérée	29 (47,5)	16 (26,7)
Sévère	2 (3,3)	2 (3,3)
Menaçant le pronostic vital	0	0
Patients ayant rapporté un EI de grade 3/4	2 (3,3)	2 (3,3)
Patients ayant rapporté un EI grave	9 (14,8)	4 (6,7)
dont jugé lié au traitement	1 (1,6)	1 (1,7)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0	1 (1,7)

n (%)	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	0	7 (11,7)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné le décès	0	0

#### ► Les EI les plus fréquents

Les EI les plus fréquents étaient une toux (placebo : 42,6 %, KAFTRIO + KALYDECO : 23,3 %), des céphalées (placebo : 19,7 %, KAFTRIO + KALYDECO : 30,0 %), des douleurs abdominales (placebo : 27,9 %, KAFTRIO + KALYDECO : 8,3 %). Une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose a été rapportée en tant qu'EI chez 16 patients (26,2 %) du groupe placebo versus un EI de ce type observé chez 1 seul patient (1,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO.

La majorité des EI étaient légers ou modérés. Deux patients de chaque groupe (3,3 %) ont rapporté un EI d'intensité sévère. Il s'agissait dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO d'un rash dans les 2 cas, et dans le groupe placebo de polypes nasaux dans un cas et d'un syndrome d'obstruction intestinale distale dans l'autre cas.

**Tableau 14 : Les EI les plus fréquents pendant l'étude 116 (chez au moins 5% des patients, population d'analyse de la sécurité)**

n (%)	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
Céphalées	12 (19,7)	18 (30,0)
Toux	26 (42,6)	14 (23,3)
Rhinopharyngite	9 (14,8)	7 (11,7)
Toux productive	6 (9,8)	7 (11,7)
Rhinorrhée	7 (11,5)	7 (11,7)
Rash	3 (4,9)	6 (10,0)
Douleur abdominale	17 (27,9)	5 (8,3)
Augmentation des ALAT	3 (4,9)	5 (8,3)
Douleur abdominale haute	5 (8,2)	4 (6,7)
Diarrhée	6 (9,8)	4 (6,7)
Prurit	0	4 (6,7)
Test au staphylocoque positif	1 (1,6)	4 (6,7)
Augmentation des ASAT	1 (1,6)	3 (5,0)
Congestion nasale	3 (4,9)	3 (5,0)
Douleur oro-pharyngée	12 (19,7)	3 (5,0)
Rhinite	5 (8,2)	3 (5,0)
Stéatorrhée	0	3 (5,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (8,2)	3 (5,0)
Vomissements	4 (6,6)	3 (5,0)
Arthralgies	4 (6,6)	1 (1,7)
Test bactérien positif	4 (6,6)	1 (1,7)
Exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose	16 (26,2)	1 (1,7)
Nausées	5 (8,2)	1 (1,7)
Fatigue	5 (8,2)	0
Diminution du VEMS	4 (6,6)	0
Polypes nasaux	5 (8,2)	0

#### ► EI jugés liés (liés ou possiblement liés) au traitement

Un EI a été jugé lié au traitement chez 23 patients (37,7 %) du groupe placebo et chez 26 patients (43,3 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO, les plus fréquents (observés chez au moins 5 patients) étaient des rashes (placebo : aucun, KAFTRIO + KALYDECO : 5 patients, 8,3 %), une toux (6 patients dans chaque groupe, respectivement 9,8 % et 10,0 %), des douleurs abdominales (placebo : 7 patients, 11,5%, KAFTRIO + KALYDECO : 2 patients, 3,3 %) et des céphalées (placebo : 6 patients, 9,8 %, KAFTRIO + KALYDECO : 4 patients, 6,7 %).

### ► **Les EI graves et les décès**

Quatre patients (6,7 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et 9 patients (14,8 %) du groupe placebo ont rapporté un EI grave, aucun EI grave n'a été observé chez plus de 1 patient dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO. Dans le groupe placebo, 3 patients (4,9 %) ont rapporté une exacerbation pulmonaire infectieuse grave de la mucoviscidose.

Un EI grave a été jugé lié au traitement chez 1 patient (1,7 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO (rash) et 1 patient (1,6 %) du groupe placebo (syndrome d'obstruction intestinale distale).

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

### ► **Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou son interruption**

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez un seul patient (1,7 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO. Il s'agissait d'un rash, d'intensité sévère et jugé possiblement lié au traitement. Cet EI a été résolu.

Sept patients (11,7 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO ont nécessité une interruption du traitement, les seuls de ces EI observés chez plus de 1 patient ont été des augmentations des ASAT et des ALAT.

### ► **Les EI d'intérêt particulier**

Six patients (10,0 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et 3 patients (4,9 %) du groupe placebo ont rapporté une augmentation des enzymes hépatiques, tous ces EI étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a été grave. Un de ces EI a entraîné l'interruption du traitement de l'étude chez 4 patients (6,7 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et aucun n'a entraîné son arrêt définitif.

Huit patients (13,3 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et 3 patients (4,9 %) du groupe placebo ont rapporté un EI de type rash, la majorité de ces EI était de sévérité légère à modérée. Un rash a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient du groupe KAFTRIO + KALYDECO et son interruption chez 2 patients (3,3 %), chez ces 2 patients, le traitement a été repris sans réapparition de cet EI.

Une augmentation des ALAT ou des ASAT >3, >5 et >8 x la limite supérieure de la normale a été observée chez respectivement 8 (13,6 %), 3 (5,1 %) et 1 (1,7 %) patient du groupe KAFTRIO + KALYDECO. Ces pourcentages étaient de respectivement 4,9 %, 1,6 % et 0 % dans le groupe placebo. Aucun patient n'a rapporté d'augmentation des ALAT ou des ASAT >3 x la limite supérieure de la normale associée à une augmentation de la bilirubine >2 x la limite supérieure de la normale.

### **8.3.1.3 Étude non comparative chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteur d'une mutation à fonction minimale ou homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (étude 106)**

#### ► **Exposition au traitement**

##### **Partie A**

Les 16 patients de la partie A de l'étude ont été traités en moyenne pendant 14,9 jours par KAFTRIO + KALYDECO.

##### **Partie B**

Les 66 patients de la partie B de l'étude ont été traités en moyenne pendant 23,8 semaines par KAFTRIO + KALYDECO.

#### ► **Principaux types d'événements indésirables (EI)**

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 étaient les suivants.

##### **Partie A**

Douze patients (75,0 %) 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 pendant la partie A de l'étude (Tableau 15).

##### **Partie B**

Soixante-cinq patients (98,5 %) ont rapporté au moins 1 EI pendant la partie B de l'étude, jugé lié ou possiblement lié au traitement chez 33 patients (50,0 %). Un EI grave a été observé chez 1 patient (1,5 %). Un EI a entraîné une interruption du traitement chez 1 patient (1,5 %) et son arrêt définitif chez 1 patient (1,5 %). Aucun patient n'est décédé pendant l'étude (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Tableau 15 : Principaux types d'EI observés pendant l'étude 106 (population d'analyse de la sécurité)

n (%)	Partie A n=16	Partie B n=66
Nombre total d'EI	44	341
Patients ayant présenté au moins 1 EI jugé non lié au traitement	12 (75,0)	65 (98,5)
jugé peu probablement lié au traitement	1 (6,3)	16 (24,2)
jugé possiblement lié au traitement	2 (12,5)	16 (24,2)
jugé lié au traitement	9 (56,3)	29 (43,9)
Patients ayant rapporté un EI de sévérité	0	4 (6,1)
Légère	10 (62,5)	36 (54,5)
Modérée	1 (6,3)	28 (42,4)
Sévère	1 (6,3)	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI de grade 3/4	1 (6,3)	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI grave	0	1 (1,5)
dont jugé lié au traitement	0	0
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	1 (6,3)	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné le décès	0	0

## ► Les EI les plus fréquents

### Partie A

Les EI les plus fréquents observés chez au moins 2 patients ont été une toux observée chez 5 patients (31,3 %), un rash et une augmentation des crachats observés chez 3 patients chacun (18,8 %), une congestion nasale et une toux productive observés chez 2 patients chacun (12,5 %).

### Partie B

Pendant la partie B de l'étude, les EI les plus fréquents étaient une toux (28 patients, 42,4 %), des céphalées (16 patients, 24,2 %) et une pyrexie (14 patients, 21,2 %).

La majorité des EI étaient légers (54,5 %) ou modérés (42,4 %). Un seul patient a rapporté un EI sévère (constipation et douleur musculosquelettique) jugé non lié au traitement.

Tableau 16 : Les EI les plus fréquents pendant la partie B de l'étude 106 (chez au moins 5 % des patients, population d'analyse de la sécurité)

n (%)	Partie B n=66
Toux	28 (42,4)
Céphalées	16 (24,2)
Pyrexie	14 (21,2)
Douleur oro-pharyngée	12 (18,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (16,7)
Congestion nasale	10 (15,2)
Douleur abdominale	8 (12,1)
Rash	8 (12,1)
Rhinorrhée	8 (12,1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	8 (12,1)
Augmentation des ALAT	7 (10,6)
Diarrhée	7 (10,6)
Grippe	7 (10,6)
Vomissements	7 (10,6)

Douleur abdominale haute	5 (7,6)
Fatigue	5 (7,6)
Toux productive	5 (7,6)
Constipation	4 (6,1)
Infection de l'oreille	4 (6,1)

### ► El jugés liés (ou possiblement liés) au traitement

**Pendant la partie A de l'étude**, un El a été jugé lié au traitement chez 9 patients (56,3 %), les plus fréquents étaient une augmentation des crachats (3 patients, 18,8 %), une toux, une toux productive et un rash (2 patients chacun, 12,5 %).

**Pendant la partie B de l'étude**, un El a été jugé lié au traitement chez 33 patients (50,0 %), les plus fréquents (observés chez au moins 5 % des patients étaient une douleur abdominale (6 patients, 9,1 %), une augmentation des ALAT (5 patients, 7,6%), un rash et des céphalées (4 patients chacun, 6,1 %).

### ► Les El graves et les décès

Un seul patient (1,5 %) a rapporté un El grave, pendant la partie B de l'étude. Il s'agissait d'une infection par un métapneumovirus, un rhinovirus et une pneumonie. Ces El étaient d'intensité modérée, jugés peu probablement liés au traitement et n'ont entraîné ni interruption ni arrêt du traitement de l'étude.

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

### ► Les El ayant entraîné l'arrêt du traitement ou son interruption

Un El a entraîné l'arrêt du traitement chez un seul patient (1,5 %), pendant la partie B de l'étude. Il s'agissait d'un rash érythémateux, d'intensité modérée et jugé lié au traitement. Cet El a été résolu le lendemain après administration d'une dose unique de cétirizine.

Pendant la partie A de l'étude, 1 patient (6,3 %) a nécessité une interruption du traitement de l'étude en raison d'un rash maculo-papuleux. Cet El était léger et jugé peu probablement lié au traitement. Pendant la partie A de l'étude, 1 patient (1,5%) a nécessité une interruption du traitement de l'étude pendant 1 jour en raison d'une diarrhée, de vomissements et d'une pyrexie. Ces El étaient modérés et jugés peu probablement liés au traitement.

### ► Les El d'un intérêt particulier

#### Partie A

Un patient, avec antécédent d'anomalies du bilan hépatique a rapporté une augmentation des enzymes hépatiques 1 jour après la dernière administration du traitement de l'étude, cet El était léger et jugé possiblement lié au traitement.

Cinq patients (31,3 %) ont rapporté 6 événements de type rash, tous étaient légers, non graves. Chez un patient, cet El a entraîné l'interruption du traitement (cf supra).

#### Partie B

Sept patients (10,6 %) ont rapporté une augmentation des enzymes hépatiques, tous ces El étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a été grave ni n'a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude. Une augmentation des ALAT ou des ASAT  $>3$ ,  $>5$  et  $>8$  x la limite supérieure de la normale a été observée chez respectivement 7 (10,6 %), 1 (1,5 %) et 0 patients. Aucun patient n'a rapporté d'augmentation des ALAT ou des ASAT  $>3$  x la limite supérieure de la normale associée à une augmentation de la bilirubine  $>2$  x la limite supérieure de la normale.

Seize patients (24,2 %) ont rapporté un El de type rash, la majorité ont été jugés non liés ou peu probablement lié au traitement et/ou avaient une étiologie alternative (par exemple infection virale ou exposition au soleil). Tous ces El étaient légers à modérés, aucun n'était grave et ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1 seul patient (cf supra).

### 8.3.1.4 Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines (étude 107)

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude 107 réalisée après que tous les patients ont effectué leur visite de la semaine 24, l'exposition au KAFTRIO + KALYDECO était de 39,2 semaines. Pendant l'étude 107, 51 des 64 patients (79,7 %) ont rapporté au moins 1 EI, aucun n'était d'intensité sévère ni ne menaçait le pronostic vital ; 2 patients ont rapporté un EI grave, jugé lié au traitement chez 1 patient. Aucun patient n'est décédé.

Aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude et un EI a entraîné une interruption du traitement chez 2 patients (3,1 %).

**Tableau 17 : Principaux types d'EI observés pendant l'étude 107 (analyse intermédiaire, population d'analyse de la sécurité)**

n (%)	KAFTRIO + KALYDECO n=64
Nombre total d'EI	165
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	51 (79,7)
jugé non lié au traitement	20 (31,3)
jugé peu probablement lié au traitement	18 (28,1)
jugé possiblement lié au traitement	13 (20,3)
jugé lié au traitement	0
Patients ayant rapporté un EI de sévérité	
Légère	33 (51,6)
Modérée	18 (28,1)
Sévère	0
Patients ayant rapporté un EI de grade 3/4	0
Patients ayant rapporté un EI grave	2 (3,1)
dont jugé lié au traitement	1 (1,6)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	2 (3,1)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné le décès	0

Les EI les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures (14,1 %), des vomissements et des céphalées (10,9 % chacun).

**Tableau 18 : Les EI les plus fréquents pendant l'étude 107 (chez au moins 5% des patients, analyse intermédiaire, population d'analyse de la sécurité)**

n (%)	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor n=64
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (14,1)
Vomissements	7 (10,9)
Céphalées	7 (10,9)
Toux	6 (9,4)
Augmentation des ALAT	5 (7,8)
Rhinorrhée	5 (7,8)
Douleur abdominale	4 (6,3)
Constipation	4 (6,3)
Pyrexie	4 (6,3)
Test bactérien positif	4 (6,3)

Parmi les EI d'un intérêt particulier, un EI de type élévation des transaminases a été observé chez 5 patients (7,8 %) et un rash chez 2 patients (3,1 %), ces EI étaient d'intensité légère, aucun n'a été grave et aucun n'a entraîné l'interruption ou l'arrêt du traitement.

### 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 4.0 du 6 août 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 19 : Risques suivis dans le cadre du plan de gestion des risques de KAFTRIO**

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

### 8.3.2.2 KALYDECO (ivacaftor)

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

**Tableau 20 : Risques suivis dans le cadre du plan de gestion des risques de KALYDECO**

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

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le premier PSUR pour ELX/TEZ/IVA couvre la période du 21 octobre 2019 au 20 avril 2021. Pendant la période, des cas de DILI (*Drug induced liver injury*) ont été reçus après commercialisation, dont un cas d'insuffisance hépatique ayant conduit à une transplantation chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale préexistantes. Le laboratoire a procédé à une évaluation approfondie de ces cas et a conclu qu'une association avec ELX/TEZ/IVA ne peut être exclue. Par conséquent, le PGR d'ELX/TEZ/IVA a été mis à jour pour reclasser le risque potentiel important d'hépatotoxicité en risque important identifié, et les notices des produits ont été mises à jour pour prendre en compte ces cas et pour renforcer les avertissements relatifs à la sécurité hépatique.

### 8.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA étaient : céphalées (17,3 %), diarrhée (12,9 %) 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 (voir rubrique 4.8 du RCP).

Les données de sécurité de l'IVA/TEZ/ELX administré en association avec l'IVA dans les études 102, 103, 104 et 106 ont été évaluées chez 138 patients âgés de 6 à moins de 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Pendant l'étude 445-106 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  ou  $> 3 \times$  LSN était respectivement de 0 %, 1,5 % et 10,6 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases  $> 3 \times$  LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale  $> 2 \times$  LSN ni n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4 du RCP). »

## 08.4 Résumé & discussion

Les demandes d'inscription d'un nouveau dosage de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg et d'extension d'indication de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 75 mg/ 50 mg/ 100 mg, en association à KALYDECO (ivacaftor) concernent le traitement des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose, porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Dans cette indication, les données reposent principalement sur 3 études cliniques de phase III :

- l'étude 106, non comparative, en ouvert, en 2 parties (partie A et partie B), évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pendant 14 jours pour la partie A et 24 semaines pour la partie B, réalisée chez des enfants **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**,
- l'étude d'extension 107, non comparative, en ouvert, évaluant la sécurité et l'efficacité de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pendant 96 semaines de traitement supplémentaires chez les patients ayant terminé la partie B de l'étude 106.
- l'étude 116, comparative, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée chez des enfants **hétérozygotes** pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à **fonction minimale**, d'une durée de 24 semaines.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

**Chez les enfants hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale**, l'étude 116 **comparative versus placebo** a inclus 120 patients.

Jusqu'à la semaine 24, la supériorité de KAFTRIO + KALYDECO a été démontrée par rapport au placebo : l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5) a diminué de - 2,29 avec KAFTRIO + KALYDECO, tandis qu'il est resté stable dans le groupe placebo (- 0,02), soit une différence intergroupes de -2,26 (moyenne des moindres carrés, IC95% [-2,71 ; -1,81], p<0,0001) (critère de jugement principal). A la semaine 24, l'ICP2,5 moyen était de 7,68 dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO (soit proche du seuil de 7,5 de normalité), reflet de l'amélioration de la ventilation bronchique intra-pulmonaire.

Concernant les critères de jugement secondaire non hiérarchisés, la variation absolue intra-groupe du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 était de - 52,1 mmol/L dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO versus - 0,9 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe en faveur du traitement par KAFTRIO + KALYDECO de - 51,2 mmol/L (moyenne des moindres carrés, IC95% [-55,3 ; -47,1], p<0,0001) et d'une quasi-normalisation du chlore sudoral. Chez des patients dont le VEMS initial était d'environ 90 %, la variation absolue intra-groupe du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de +9,5 points dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO versus -1,5 dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe jusqu'à la semaine 24 en faveur du traitement par KAFTRIO + KALYDECO de 11,0 points (moyenne des moindres carrés, IC95 % 6,9 ; 15,1], p<0,0001), avec quasi-normalisation de ce marqueur.

**L'étude 106 non comparative** composée de 2 parties a inclus 44 % de patients **homozygotes pour la mutation *F508del*** (n=36), et 56 % de patients **hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale** (n=46).

Au jour 15 de la partie A de l'étude, qui a inclus 16 patients, la variation absolue moyenne intra-groupe du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique a été de 11,8 points de pourcentage et la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur de -50,9 mmol/L.

Dans la partie B, 66 patients ont été inclus et ont reçu le traitement.

Chez des patients dont la fonction respiratoire était relativement préservée à l'inclusion (VEMS moyen à l'inclusion de 89 % de la valeur théorique), le traitement par KAFTRIO + KALYDECO a

entraîné une amélioration absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 de 10,2 points de pourcentage par rapport à sa valeur initiale (IC95% [7,9 ; 12,6]). L'amélioration était observée dès le jour 15 de l'étude et s'est maintenue jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Le traitement par KAFTRIO + KALYDECO a entraîné une diminution rapide du taux de chlorures dans la sueur, maintenue pendant les 24 semaines de traitement. La diminution absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 a été de -60,9 mmol/L par rapport à sa valeur initiale (IC95% [-63,7 ; -58,2]).

A l'inclusion, aucun patient n'avait un taux de chlorures sudoral dans la norme (< 60 mmol/L). Une analyse complémentaire a montré qu'après 24 semaines de traitement, la majorité de patients (56/63, 88,9 %) avait un taux de chlorures sudoral normal, < 60 mmol/L (seuil de diagnostic de la maladie) et 22,2 % des patients (14/63) avaient un taux de chlorures dans la sueur < 30 mmol/L, taux généralement observé chez des patients asymptomatiques porteurs d'une mutation sur un seul gène.

Chez des patients dont l'ICP2,5 était, en moyenne, de 9,77 à l'inclusion, une amélioration a été observée pendant les 24 semaines de traitement : la diminution absolue de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 a été de -1,71 (IC95% [-2,11 ; -1,30]) par rapport à sa valeur initiale.

Les paramètres décrivant la croissance (poids, taille et IMC) sont globalement restés stables pendant le traitement, voire se sont améliorés, en particulier le poids, qui a augmenté en moyenne de 3,0 kg chez des patients pesant en moyenne 30,0 kg à l'inclusion.

Compte-tenu du nombre de mesures manquantes aux semaines 16 et 24, ces différents critères ont été analysés jusqu'à la semaine 12 à la demande du CHMP. Les résultats étaient comparables.

**Dans l'étude 107 d'extension pendant 96 semaines supplémentaires chez 64 patients ayant terminé la partie B de l'étude 106,** l'analyse à la semaine 24 de la phase d'extension suggérait le maintien de l'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 de l'étude 106 du VEMS, de la concentration en chlorures dans la sueur et de l'ICP2,5.

L'évaluation de la qualité de vie dans ces études était exploratoire.

#### ► Tolérance

Les données ont porté sur 121 patients suivis pendant 24 semaines (étude versus placebo 116), sur 16 patients (partie A), 66 patients (partie B) de l'étude non comparative 106 qui ont poursuivi le traitement dans l'étude d'extension 107. Dans l'étude 106, les 16 patients de la partie A ont été traités en moyenne pendant 14,9 jours par KAFTRIO + KALYDECO et les 66 patients en moyenne 23,8 semaines pour la partie B ; pour l'étude 107, les patients étaient suivis en moyenne pendant 39,2 semaines.

Dans l'étude comparative versus placebo, les EI les plus fréquents étaient une toux (placebo : 42,6 %, KAFTRIO + KALYDECO : 23,3 %), des céphalées (placebo : 19,7 %, KAFTRIO + KALYDECO : 30,0 %), des douleurs abdominales (placebo : 27,9 %, KAFTRIO + KALYDECO : 8,3 %). Une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose a été rapportée en tant qu'EI chez 16 patients (26,2 %) du groupe placebo versus un EI de ce type observé chez 1 seul patient (1,7 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO. La majorité des EI étaient légers ou modérés.

Dans l'étude 116, 6 patients (10,0 %) du groupe KAFTRIO + KALYDECO versus 3 patients (4,9%) du groupe placebo ont rapporté une augmentation des enzymes hépatiques, tous ces EI étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a été grave. Une augmentation des ALAT ou des ASAT >3, >5 et >8 x la limite supérieure de la normale a été observée chez respectivement 8 (13,6%), 3 (5,1%) et 1 (1,7%) patient du groupe KAFTRIO + KALYDECO. Ces pourcentages étaient respectivement de 4,9%, 1,6% et 0% dans le groupe placebo. Aucun patient n'a rapporté d'augmentation des ALAT ou des ASAT >3 x la limite supérieure de la normale associée à une augmentation de la bilirubine >2 x la limite supérieure de la normale.

Huit patients (13,3%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO versus 3 patients (4,9%) du groupe placebo ont rapporté un EI de type rash, la majorité de ces EI était de sévérité légère à modérée.

Dans l'étude 106 non comparative, les EI les plus fréquents rapportés chez au moins 2 patients de la partie A ont été une toux chez 5 patients (31,3 %), un rash et une augmentation des crachats chez 3 patients chacun (18,8 %), une congestion nasale et une toux productive chez 2 patients chacun (12,5 %). Pendant la partie B de l'étude, les EI les plus fréquents étaient une toux (28 patients, 42,4 %), des céphalées (16 patients, 24,2%) et une pyrexie (14 patients, 21,2 %). La majorité des EI étaient légers (54,5 %) ou modérés (42,4 %).

Dans l'étude 106, 16 patients (24,2%) ont rapporté un EI de type rash, la majorité ont été jugés non liés ou peu probablement lié au traitement et/ou avaient une étiologie alternative (par exemple infection virale ou exposition au soleil). Tous ces EI étaient légers à modérés, aucun n'était grave et ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1 seul patient.

Une augmentation des ALAT ou des ASAT  $>3$ ,  $>5$  et  $>8$  x la limite supérieure de la normale a été observée chez respectivement 7 (10,6%), 1 (1,5%) et 0 patients. Aucun patient n'a rapporté d'augmentation des ALAT ou des ASAT  $>3$  x la limite supérieure de la normale associée à une augmentation de la bilirubine  $>2$  x la limite supérieure de la normale.

Dans l'étude 107 d'extension, les EI les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures (14,1 %), des vomissements et des céphalées (10,9 % chacun).

La toxicité hépatique ainsi que la sensibilité aux infections dues au virus de la grippe sont des risques importants identifiés des spécialités KAFTRIO et KALYDECO, et un contrôle des taux de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement est recommandé chez tous les patients dans le RCP des produits.

Aucun décès n'est survenu au cours des études.

## ► Discussion

On dispose de résultats d'efficacité en termes d'indice de clairance pulmonaire, de chlorure sudoral et de VEMS issus d'une étude comparative versus placebo ainsi que les résultats d'une étude non comparative et son extension, chez les enfants **hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale**, population pour laquelle il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

Chez les enfants **homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR**, on dispose des résultats d'une étude non comparative, alors qu'une comparaison était envisageable. Cette étude incluait également des patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, et les analyses exploratoires en sous-groupes n'ont pas suggéré de différence selon le type de mutation.

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 souligne 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 (indice de clairance pulmonaire, VEMS) 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.

Dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation de type « *gating* » ou d'une mutation du gène CFTR à fonction résiduelle, on ne dispose pas d'étude comparative versus un comparateur cliniquement pertinent dans la tranche d'âge 6 à 11 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 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* ».

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de l'association KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) / KALYDECO (ivacaftor) sur la morbidité, il est suggéré un impact supplémentaire en termes de qualité de vie, dont les résultats étaient exploratoires dans les études disponibles.

En conséquence, l'association KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) / KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse au besoin médical partiellement ou non couvert, en fonction des mutations.

## 08.5 Programme d'études

### 8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande : enfants de 6 à 11 ans

#### ► Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Etude 107</b>	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 <i>CFTR</i> et hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale, ayant terminé l'étude 106 (cf description supra)	Q4 2022
<b>Etude 119</b>	Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines de traitement chez les patients âgés de 6 à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale, ayant terminé l'étude 116	Q3 2023

#### ► Etude 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'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans les conditions réelles d'utilisation.

### 8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Etude 111</b>	Etude de phase III, non comparative, en ouvert, chez les patients âgés de 2 à 5 ans, F/MF et F/F.	Q4 2022
<b>Etude 105</b>	Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines, chez les patients âgés de 12 ans et plus, F/MF et F/F, ayant participé aux études de phase III 102 et 103.	Q2 2023
<b>Etude 110</b>	Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines, chez les patients âgés de 12 ans et plus, F/RF et F/G, ayant participé à l'étude de phase III 104.	Q4 2023

## 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 symptomatique repose sur des interventions complémentaires avec 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, mais est extrêmement rare chez les patients âgés de 6 à 11 ans.

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.

Des modulateurs de la protéine *CFTR* sont disponibles, il s'agit de traitements de fond qui doivent être prescrits d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. La durée optimale de ces traitements n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.

Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose enfants âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, il existe les spécialités :

- ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*,
- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de type « *gating* »,
- l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle.

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale, la stratégie thérapeutique n'inclut actuellement aucun traitement par modulateur du *CFTR*.

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

Comme chez les patients âgés de 12 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 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Dans le traitement des patients 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, 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 âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation de type « *gating* » ou d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle, on ne dispose pas d'étude comparative versus un comparateur cliniquement pertinent dans la tranche d'âge 6 à 11 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 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* ». 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.

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 prématulement 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 de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques, excepté dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.
- 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 6 ans et plus, 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 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del*, ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de type « *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,

- 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 :
  - o l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité, sans impact à ce jour démontré sur la mortalité,
  - o l'impact suggéré sur la qualité de vie et l'impact anticipé mais non démontré, en l'absence de données fournies, sur le parcours de soins (avec notamment une diminution des hospitalisations) et de vie des patients,

l'association KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) + 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 l'association KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) est important dans l'indication du traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).**

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 de KAFTRIO 75mg/ 50mg/ 100 mg et KALYDECO 75 mg, 150 mg, comprimé pelliculé et dans l'indication de KAFTRIO 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg et aux posologies de l'AMM.

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP2,5 moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à la semaine 24 avec une différence de -2,26 points par rapport au placebo (IC95% [-2,71 ; -1,81], p<0,0001) chez des patients 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, ainsi que des résultats observés sur le critère de jugement secondaire non hiérarchisé biologique, à savoir le chlore sudoral,
- des résultats d'une étude de phase III non comparative et de son extension suggérant une efficacité sur le VEMS (volume maximal expiré par seconde) maintenue sur le long terme ayant évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés de 6 à 11 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,
- du profil de tolérance acceptable chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et similaire à celui observé chez les patients âgés de 12 ans et plus,
- du besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans cette tranche d'âge,

et malgré :

- l'absence de résultat robuste en termes de qualité de vie dans les études mentionnées ci-dessus,
- l'absence de données comparatives chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation dite « *gating* », indications pour lesquelles il existe des comparateurs cliniquement pertinents,

**la Commission considère que, comme chez les patients âgés de 12 ans et plus, 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 6 à 11 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 6 ans à 11 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation dite « *gating* ».

## 010.3 Population cible

La population cible de KAFTRIO dans l'extension d'indication pédiatrique correspond aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

La Commission de la Transparence a précédemment estimé la population cible à :

- 530 patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation *F508del*Erreur ! Signet non défini.,
- 76 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction résiduelleErreur ! Signet non défini.

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

- 21 patients étaient âgés de 6 à 11 ans, non transplantés et porteurs sur le second allèle de l'une des mutations de défaut de régulation dite « *gating* »,
- 230 patients étaient âgés de 6 à 11 ans, non transplantés et porteurs sur le second allèle d'une mutation à fonction minimale.

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) peut être estimée à :

- 26 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » et
- 289 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

**En conclusion, la population cible concernée par cette extension d'indication est estimée à 921 patients.**

## 011 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 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 particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

### ► Demandes de données

La Commission souhaite que les populations concernées par l'extension d'indication, à savoir les patients âgés de 6 à 11 ans soient intégrées dans la demande d'étude post-inscription qu'elle a formulée 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), afin de recueillir les caractéristiques de l'ensemble des patients traités et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette association.

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

- l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie puis tout au long du traitement
- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;
- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;
- le suivi de l'évolution clinique digestive ;
- les données en termes d'inscriptions/de désinscription sur liste d'attente de greffe pulmonaire et de mise en contre-indication temporaire de greffe pulmonaire ;
- le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ;
- le nombre d'arrêts de traitement par trithérapie et les raisons de ces arrêts ;
- les durées de traitement et ;
- toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie.

Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre français des patients atteints de mucoviscidose. Dans son avis du 18 novembre 2020, la Commission avait précisé qu'elle 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.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 07/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 11/05/2022		
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Vaincre la mucoviscidose		
Expertise externe	Non		
Présentations concernées	<u>KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés</u> Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 302 113 8 0)  <u>KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés</u> Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 302 427 9 7)  <u>KALYDECO 150 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 301 594 8 4)  <u>KALYDECO 75 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 202 6 9)		
Demandeur	Vertex Pharmaceuticals		
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)		
AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé : 21 août 2020 - KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, comprimé pelliculé : 7 janvier 2022 - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé : 23 juillet 2012 - KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé : 25 novembre 2020		
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (25/02/2019 pour KAFTRIO, 8 juillet 2008 pour KALYDECO) Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle, renouvellement non restreint		
Code ATC	R R07 R07A R07AX KAFTRIO : R07AX32 KALYDECO : R07AX02	Système respiratoire Autres médicaments de l'appareil respiratoire Autres médicaments de l'appareil respiratoire Autres médicaments de l'appareil respiratoire  Ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor  Ivacaftor	

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