

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
ivacaftor**KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, 60 mg/40 mg/80 mg, 75 mg/50 mg/100 mg,  
KALYDECO 59,5 mg, 75 mg, 150 mg,****comprimé pelliculé, granulés en sachet****Réévaluation à la demande de la CT****Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025**

- Mucoviscidose
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

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

|  |   |
|--|---|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 2 ans et plus atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p> <p>Compte tenu des données cliniques disponibles et du recul d'utilisation, 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> |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.  |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.   |

## Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

### Un progrès thérapeutique majeur dans la prise en charge.

Compte tenu :

- de la démonstration initiale de l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans des études de phase III chez des patients porteurs d'au moins une mutation *F508del* qui avait mis en évidence une quantité d'effet importante versus placebo (lorsqu'aucun médicament n'était disponible dans la mutation concernée) ou comparateurs cliniquement pertinents sur des critères de jugement cliniquement pertinents, avec notamment une évaluation robuste de l'amélioration de la qualité de vie, à court terme avec une durée d'étude maximale de 24 semaines,
- des résultats des 7 études d'extension en ouvert réalisées à la suite des études cliniques initiales, portant sur 1 266 patients avec un suivi allant jusqu'à 192 semaines, suggérant un maintien du bénéfice clinique observé dans les études initiales sur la fonction pulmonaire, la fonction CFTR mesurée par le taux de chlorures dans la sueur, les paramètres nutritionnels, la diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires,
- des résultats de l'étude post-inscription basée sur le registre de la mucoviscidose, de qualité remarquable, qui a permis de répondre aux attentes de la Commission de disposer de données de vie réelle permettant de renseigner l'impact de la trithérapie en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle avec notamment le constat d'une diminution du nombre d'hospitalisations, de la consommation de soins, notamment d'antibiotiques, du recours à la nutrition entérale, d'un effondrement du nombre de transplantations pulmonaires et des décès,
- du profil de tolérance de la trithérapie qui apparaît favorable, caractérisé par une élévation des transaminases, avec un point d'attention sur des troubles comportementaux chez les jeunes enfants,
- des effets immédiats et durables de la trithérapie, avec notamment un effondrement de la mortalité attribuable à cette maladie et la transformation radicale de sa prise en charge, auparavant non maîtrisée,

la Commission considère que KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, 75 mg/50 mg/100 mg, (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) comprimé pelliculé, KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg, 75 mg/50 mg/100 mg, (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés en sachet en association à KALYDECO 75 mg, 150 mg (ivacaftor) comprimé pelliculé, KALYDECO 59,5 mg, 75 mg (ivacaftor) granulés en sachet, apportent une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée à 6 421 patients.  |
| <b>Demande de données</b>            | Sans objet.  |
| <b>Recommandations particulières</b> | La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication. |

# Sommaire

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Contexte</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>   | <b>7</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                     | 7         |
| 2.2 Prise en charge actuelle  | 8         |
| 2.3 Couverture du besoin médical  | 10        |
| <b>3. Synthèse des données</b>  | <b>10</b> |
| 3.1 Données disponibles   | 10        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité   | 12        |
| 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission                 | 12        |
| 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation               | 15        |
| 3.3 Profil de tolérance   | 20        |
| 3.4 Synthèse des données d'utilisation  | 21        |
| 3.4.1 Etude post-inscription française  | 21        |
| 3.4.2 Données du programme d'accès précoce chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans | 33        |
| 3.4.3 Etude post-commercialisation internationale (étude PASS)                              | 35        |
| 3.5 Modification du parcours de soins   | 37        |
| 3.6 Programme d'études  | 38        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>39</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                   | <b>42</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                                     | 42        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu                           | 42        |
| 5.3 Service Médical Rendu   | 42        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu   | 43        |
| 5.5 Population cible  | 44        |
| 5.6 Demande de données  | 44        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission   | 45        |

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Septembre 2025

# 1. Contexte

|  |  |
|--|--|
| <b>Résumé du motif d'évaluation</b>                | <b>Réévaluation à la demande de la CT</b>  |
| <b>Précisions</b>                                  | Dans son avis d'inscription du 18 novembre 2020 et ses avis d'extension pédiatrique (avis du 11 mai 2022 et du 10 avril 2024), 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.  |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>       | <b>Indication de l'AMM<sup>1</sup> :</b><br>« KAFTRIO comprimés 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 <i>F508del</i> du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (voir rubrique 5.1 du RCP). »<br>« KAFTRIO granulés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (voir rubrique 5.1 du RCP). »<br>« KALYDECO comprimés est indiqué 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 <i>F508del</i> du gène CFTR (voir rubrique 5.1 du RCP). »<br>« KALYDECO granulés est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor [granulés] dans le traitement des enfants âgés de de 2 ans à moins de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (voir rubrique 5.1 du RCP). » |
| <b>DCI (code ATC)<br/>Présentations concernées</b> | ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (R07AX32)<br>ivacaftor (R07AX02)<br><b>KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, comprimé pelliculé</b><br>– plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC papier aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 56 comprimés (CIP : 34009 302 427 9 7)<br><b>KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé</b><br>– 4 plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC papier aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 14 comprimés (CIP : 34009 302 113 8 0)<br><b>KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg, granulés en sachet</b><br>– 28 (4 x7) sachet(s) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 803 4 8)<br><b>KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet</b><br>– 28 (4 x7) sachet(s) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 803 5 5)<br><b>KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet</b>   |

<sup>1</sup> Il s'agit du périmètre de l'AMM de KAFTRIO en association avec KALYDECO en vigueur à la date de dépôt du dossier. L'indication de l'AMM a été modifiée en date du 4/04/2025, elle est désormais libellée : « KAFTRIO est indiqué en association avec KALYDECO dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). ».

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 28 (4 x 7) sachets BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (conditionnement multiple) (CIP : 34009 302 807 6 8)</li> </ul> <p><b>KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquette(s) (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 202 6 9)</li> </ul> <p><b>KALYDECO 75 mg, granulés en sachet</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 28 (4 x 7) sachets BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (conditionnement multiple) (CIP : 34009 302 807 5 1)</li> </ul> <p><b>KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 301 594 8 4)</li> </ul>   |
| <b>Listes concernées</b>                        | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>  |
| <b>Laboratoire</b>                              | VERTEX PHARMACEUTICALS FRANCE   |
| <b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b> | <p>Dates initiales (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé : 21 août 2020</li> <li>– KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, comprimé pelliculé : 7 janvier 2022</li> <li>– KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet : 22 novembre 2023</li> <li>– KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet : 22 novembre 2023</li> <li>– KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé : 23 juillet 2012</li> <li>– KALYDECO 75 mg, granulés en sachet : 16 novembre 2015</li> <li>– KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé : 25 novembre 2020</li> <li>– KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet : 20 novembre 2023</li> </ul> <p>– Date des rectificatifs et teneur : à noter qu'en date du 4/04/2025, soit postérieurement au dépôt du dossier par le laboratoire, l'indication de l'AMM de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a été modifiée, celle-ci est libellée : « chez les patients âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR » et inclut désormais les mutations rares non <i>F508del</i>.</p> <p>Plan de gestion des risques</p> <p>Etude de sécurité post-autorisation (PASS) en cours chez les patients âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p> <p>Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p> |
| <b>Conditions et statuts</b>                    | <p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint</li> </ul> <p><b>Statuts particuliers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Médicament orphelin : 25/02/2019 pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), 08/07/2008 pour KALYDECO (ivacaftor)</li> <li>– Médicament d'exception</li> </ul>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Accès précoce post-AMM (octroyé en date du 28 mars 2022<sup>2</sup>) dans l'indication « dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. »</li> <li>– Accès précoce pré-AMM (octroyé en date du 7 septembre 2023<sup>3</sup>, renouvelé tacitement en date du 21 octobre 2024,) dans l'indication : « en association dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) ».</li> </ul>  |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | Pour plus de précision, se référer au RCP.  |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit de médicaments de l'appareil respiratoire.  |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, la trithérapie<sup>4</sup> est prise en charge dès l'âge de 2 ans en Allemagne, Belgique, Royaume-Uni, Espagne et dès l'âge de 6 ans (évaluation en cours entre 2 et 5 ans) en Italie, Pays-Bas.</p> <p>Aux Etats-Unis, une AMM a été octroyée dans l'indication « <i>TRIKAFTA is a combination of ivacaftor, a CFTR potentiator, tezacaftor, and elexacaftor indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 2 years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene or a mutation in the CFTR gene that is responsive based on clinical and/or in vitro data.</i></p> <p><i>If the patient's genotype is unknown, an FDA-cleared CF mutation test should be used to confirm the presence of at least one indicated mutation.</i> »<sup>5</sup></p> |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | <p>KALYDECO (ivacaftor) est également indiqué en monothérapie et en association avec tezacaftor/ivacaftor.</p> <p>A noter que l'indication de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et celle de KALYDECO (ivacaftor) ont fait l'objet de modifications en date du 4/04/2025 avec l'inclusion des mutations non <i>F508del</i> du gène CFTR, à l'exclusion des doubles mutations de classe I ou mutations non-sens connues pour ne pas produire de protéine CFTR qui sont non répondeuses aux modulateurs du CFTR<sup>6</sup>.</p> <p>(Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>   |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | <p>La CT a déjà évalué KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale (avis du 18 novembre 2020 : SMR important, ASMR II dans la prise en charge thérapeutique),</li> </ul>   |

<sup>2</sup> Décision n° 2022.0178/DP/SEM du 28 mars 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KAFTRIO.

<sup>3</sup> Décision n°2023.0312/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO.

<sup>4</sup> La mention « trithérapie » correspond à l'association de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) avec KALYDECO (ivacaftor).

<sup>5</sup> Le RCP liste 271 mutations *non F508del*.

<sup>6</sup> Cette indication a fait l'objet d'un avis de la Commission en date du 27 août 2025 (SMR important, ASMR II dans la stratégie thérapeutique actuelle).

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites gating ou d'une mutation à fonction résiduelle (avis du 27 octobre 2021 : SMR important, ASMR IV par rapport aux comparateurs actifs ivacaftor et l'association tezacaftor/ivacaftor),</li> <li>– chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (avis du 11 mai 2022 : SMR important, ASMR II/IV),</li> <li>– chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans (avis du 10 avril 2024 : SMR important, ASMR II/IV).</li> </ul> <p>Autorisation d'accès précoce post-AMM (octroyé en date du 28 mars 2022<sup>7</sup>) dans l'indication « dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. »</p> <p>Autorisation d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 7 septembre 2023<sup>3</sup> dans l'indication : « en association dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) ».</p> |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 24 septembre 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : Vaincre la Mucoviscidose (contribution écrite)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>  |

## 2. Environnement médical

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

#### Description de la maladie

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

La mutation la plus fréquente est la mutation *F508del*, une mutation de classe II retrouvée chez 83 % des patients<sup>8</sup> du registre français de la mucoviscidose<sup>9</sup>.

<sup>7</sup> Décision n° 2022.0178/DP/SEM du 28 mars 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KAFTRIO.

<sup>8</sup> 6 378 patients recensés porteurs de la mutation *F508del* en 2023.

<sup>9</sup> Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2023. Vaincre la Mucoviscidose. Paris, décembre 2024.

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

L'anomalie de fonctionnement de la protéine CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution ; la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas<sup>9</sup>. Au niveau gastro-intestinal, 80 % des patients touchés par la mucoviscidose ont une fonction pancréatique exocrine anormale<sup>9</sup>. Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance) en particulier chez les jeunes enfants.

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

Habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses avec stéatorrhée et/ou constipation, retard de croissance). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. Selon l'association de patients, les symptômes de la maladie, divers et nombreux, impactent lourdement la qualité de vie des patients et de leur famille.

Le nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire est en forte baisse avec 8 patients en 2023 versus 86 en 2019. Le taux de mortalité pour 1 000 personnes a baissé de 6,3 en 2019 à 5,2 en 2023. L'âge médian au décès a augmenté sur cette période, atteignant 38,4 ans en 2023 versus 35,9 ans en 2019, bien qu'il ait légèrement reculé depuis 2022.

### Épidémiologie

Selon les données du registre français pour 2023, 7 801 patients atteints de mucoviscidose étaient recensés, dont 6 378 patients (83%) porteurs d'une mutation *F508del*<sup>9</sup>. Parmi ces patients, 88,0% sont non-transplantés. Le registre dénombre 5 447 patients âgés de 2 ans et plus avec au moins une mutation *F508del* (et non porteurs d'un transplant pulmonaire). En tenant compte de l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (3% par an) et de l'exhaustivité du registre estimée à 90%, la population cible des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* peut être estimée à 6 421 patients en 2025, avec une répartition :

- 3 046 patients homozygotes pour la mutation *F508del* ;
- 3 375 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* (comprenant 709 patients dont la seconde mutation n'est pas encore caractérisée) :
  - 127 patients avec une seconde mutation dite « gating » ;
  - 807 patients avec une seconde mutation à fonction résiduelle ;
  - 1 732 patients avec une seconde mutation à fonction minimale.

## 2.2 Prise en charge actuelle

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

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé chez les patients âgés de plus de 5 ans, antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,

- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002. Dès le diagnostic posé, il est préconisé d'évaluer la fonction pancréatique par l'élastase-1 fécale. En cas d'insuffisance, un traitement substitutif à base d'enzymes pancréatiques ainsi qu'une supplémentation en vitamines liposolubles et en chlorure de sodium sont instaurées dès le plus jeune âge. Comme pour l'ensemble des patients, les infections respiratoires doivent être prises en charge et traitées sans tarder selon des protocoles spécifiquement établis pour les patients atteints de mucoviscidose. La kinésithérapie respiratoire est instaurée dès les premiers mois, de façon régulière. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées. L'agence de Biomédecine relève la disparition de la place de la greffe dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants<sup>10</sup>.

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

### ➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients âgés de 2 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ou à fonction résiduelle pour les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

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

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

| NOM (DCI)<br>Laboratoire   | Indication de l'AMM  | Date de<br>l'avis                     | SMR             | ASMR  |
|--|--|---------------------------------------|-----------------|---|
| <b>Patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation de type « gating »</b>   |  |                                       |                 |   |
| KALYDECO 50 mg, 75 mg, granulés en sachet (ivacaftor)<br>Vertex Pharmaceuticals (France)   | Traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> . | 02/03/2016<br>Extension 2 ans et plus | Important (ISP) | ASMR II dans la prise en charge thérapeutique                                       |
| <b>Patients homozygotes pour la mutation F508del</b>   |  |                                       |                 |   |
| ORKAMBI 100 mg/125 mg, 150 mg/188 mg, granulés en sachet (lumacaftor/ivacaftor)<br>Vertex Pharmaceuticals (France)   | ORKAMBI granulés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR  | 18/09/2019<br>Extension 2 – 5 ans     | Important       | ASMR IV dans la prise en charge thérapeutique                                       |
| <b>Patients homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle (uniquement à partir de l'âge de 6 ans)</b> |  |                                       |                 |   |
| SYMKEVI 100 mg/150 mg, 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé (tezacaftor / ivacaftor)  | SYMKEVI est indiqué en association avec l'ivacaftor comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes   | 30/06/21<br>Extension 6 11 ans        | Important       | ASMR IV dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients |

<sup>10</sup> Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique 2023. Accessible à l'adresse : [https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/2024-08/RAPPORT%20M%C3%89DICAL%20ET%20SCIENTIFIQUE%20DU%20PR%C3%89L%C3%88VEMENT%20ET%20DE%20LA%20GREFFE%20EN%20FRANCE\\_0.zip](https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/2024-08/RAPPORT%20M%C3%89DICAL%20ET%20SCIENTIFIQUE%20DU%20PR%C3%89L%C3%88VEMENT%20ET%20DE%20LA%20GREFFE%20EN%20FRANCE_0.zip).

KALYDECO 150 mg, 75 mg, comprimé pelliculé (ivacaftor)  
Vertex Pharmaceuticals (France)

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*.

homozygotes pour la mutation *F508del*.

ASMR III dans la prise en charge thérapeutique dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*

### → Traitements non-médicamenteux

La prise en charge non-médicamenteuse comprend la kinésithérapie respiratoire quotidienne visant à drainer le mucus qui s'accumule. La transplantation pulmonaire peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles :**

- **Chez les patients âgés de 6 ans et plus :**
  - SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle,
- **Chez les patients âgés de 2 ans et plus :**
  - ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR,
  - KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation de type « gating ».

**Chez les patients âgés de 2 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ou à fonction résiduelle pour les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, il n'existe pas d'alternative.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial et les extensions d'indication de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) reposaient sur :

**Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR (F/F) ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction minimale (F/FM) :**

- **Patients âgés de 12 ans et plus (avis du 18 novembre 2020)**
  - Etude 102 à 24 semaines versus placebo chez des patients F/FM
  - Etude 103 à 4 semaines versus ivacaftor/tezacaftor chez des patients F/F
  - Etude 109 à 24 semaines versus ivacaftor/tezacaftor chez des patients F/F
- **Patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans (avis du 11 mai 2022)**
  - Etude 106 à 24 semaines, non comparative chez des patients F/F et F/FM

- Etude 116 à 24 semaines versus placebo chez des patients F/FM
- **Patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans (avis du 10 avril 2024)**
  - Etude 111 à 24 semaines non comparative chez des patients F/F et F/FM

**Chez les patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle (F/FR) ou d'une mutation dite « gating » (F/Gating) (avis du 27 octobre 2021) :**

- Etude 104 à 8 semaines versus ivacaftor et ivacaftor/tezacaftor chez des patients F/FR et F/Gating

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance et :

- une étude observationnelle sur 3 ans réalisée avec l'appui du registre français de la mucoviscidose, afin de répondre à la demande de la Commission de mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).
- les résultats des études d'extension en ouvert des 7 études pivot de phase III d'une durée de traitement allant de 96 à 192 semaines supplémentaires dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la trithérapie à long terme. La Commission a déjà examiné des premiers résultats intermédiaires de certaines de ces études. Toutes ces études sont terminées, à l'exception de celle réalisée chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (étude 112).
- les résultats de la 4<sup>ème</sup> analyse intermédiaire avec un suivi à 4 ans des patients traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) de l'étude post-commercialisation internationale d'une durée de 5 ans dont l'objectif est d'évaluer la sécurité du traitement, l'évolution de la maladie et les grossesses (post-authorisation safety study, PASS, étude VX20-445-120, étude en cours).
- les données recueillies dans le cadre de l'accès précoce chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR avec un suivi jusqu'à 6 mois après l'instauration du traitement.
- deux études de phase IIIb non comparatives ayant pour objectif d'étudier l'efficacité du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la fonction pancréatique endocrine (tolérance au glucose) dans l'étude VX19-445-117 (étude 117) et sur la toux et l'activité physique dans l'étude VX20-445-126 (étude 126), avec une étude d'extension (étude 121 ou VX20-445-121) d'une durée de traitement de 48 semaines. S'agissant d'études non comparatives, leurs résultats ne sont pas présentés.

Le laboratoire a également fourni :

- les données 2023 du bilan annuel des registres de la mucoviscidose en France, au Royaume-Uni, en Allemagne et aux Etats-Unis, avec notamment un suivi des transplantations et de la mortalité.
- les données à 3 ans du registre britannique (UK Cystic Fibrosis Registry) dans le cadre d'un engagement vis-à-vis du NHS anglais, avec notamment un suivi de la mortalité, des transplantations, des exacerbations ou des hospitalisations.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

**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 (avis du 18 novembre 2020)**

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 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 avait une durée de traitement de 4 semaines, qui est une durée courte, de même que les études 102 et 109 qui avaient une durée de traitement de 24 semaines, qui est une durée également limitée ;
- la non-disponibilité, au jour du présent avis, des résultats finaux de l'étude 105 d'extension limitant les données de tolérance à celles de l'analyse intermédiaire réalisée après une durée médiane d'exposition de 36,5 semaines pour une étude prévue sur 96 semaines de traitement ;
- le recul limité, du fait de ces courtes durées, sur la survenue des 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 uniquement 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.

## Chez les 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 (avis du 27 octobre 2021)

Une étude de phase III a 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.

## Chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (avis du 11 mai 2022)

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 supplémentaires de traitement 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.

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 (ICP<sub>2,5</sub>) 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],  $p < 0,0001$ ) (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 normalité de 7,5), reflet de l'amélioration de la ventilation bronchique intra-pulmonaire.

Concernant les critères de jugement secondaires 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 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 24ème 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.

### **Chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (avis du 10 avril 2024)**

Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les données cliniques reposent uniquement sur une étude de phase III non comparative qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la cinétique de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor). Les données d'efficacité (sur la fonction respiratoire, le taux de chlore sudoral, la taille, le poids, l'IMC) sont issues d'analyses descriptives reposant sur des critères de jugement secondaires exploratoires avec un recul limité à 24 semaines de traitement.

La trithérapie a permis une diminution rapide et importante du taux de chlore sudoral, marqueur biologique de la fonction CFTR, de  $100,7 \pm 11,2$  à  $42,7 \pm 20,2$  mmol/L à la semaine 24. A l'inclusion, l'indice de clairance pulmonaire, mesuré chez 51 des 75 patients, était en moyenne de  $8,41 \pm 1,48$  suggérant que les enfants avaient un poumon pathologique. Après 24 semaines de trithérapie, la valeur moyenne de ICP2,5 avait diminué de  $-0,83U$  par rapport à l'inclusion suggérant une amélioration de la fonction respiratoire.

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

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

On ne dispose d'aucun résultat de qualité de vie dans cette tranche d'âge.

## **3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation**

### **3.2.2.1 Etudes d'extension en ouvert**

Toutes les études d'enregistrement (7 études) ont fait l'objet d'études d'extension en ouvert pour des durées de traitement et de suivi allant jusqu'à 4 ans. Un total de 1 266 patients ont reçu au moins une dose d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, parmi lesquels 1 015 étaient âgés de 12 ans ou plus, 180 étaient âgés de 6 à moins de 12 ans et 71 étaient âgés de 2 à moins de 6 ans.

#### **→ Étude 105 chez les patients âgés de 12 ans et plus**

Dans l'étude 105 d'extension jusqu'à 192 semaines des études initiales 102 (patients F/FM) et 103 (patients F/F), les patients randomisés dans les groupes contrôle des études initiales (placebo pour l'étude 102 et l'association tezacaftor/ivacaftor pour l'étude 103) ont eu des améliorations des composantes des critères d'évaluation de l'efficacité concordantes avec celles observées chez les patients traités par la trithérapie dans les études initiales. Les améliorations se sont maintenues à 4 ans.

Tableau 2 : Résumé des résultats d'efficacité de l'étude 105 à la semaine 192 chez les patients F/FM et F/F âgés de 12 ans et plus

| n (%)   | Etude d'extension 105<br>Patients F/FM |                                       | Etude d'extension 105<br>Patients F/F |                                      |
|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|   | Placebo →<br>Iva/tez/elx<br>n=203      | Iva/tez/elx →<br>Iva/tez/elx<br>n=200 | Iva/tez →<br>Iva/tez/elx<br>n=52      | Iva/tez/elx →<br>Iva/tez/elx<br>n=55 |
| <b>Variation absolue du VEMS (% de la valeur théorique) à la semaine 192, par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude initiale, n</b>                  | 136                                    | 133                                   | 32                                    | 36                                   |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>  | 15,3 (0,8)                             | 13,8 (0,8)                            | 10,9 (1,3)                            | 10,7 (1,3)                           |
| <b>IC 95%</b>   | 13,7 ; 16,8                            | 12,3 ; 15,4                           | 8,2 ; 13,6                            | 8,1 ; 13,3                           |
| <b>Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (mmol/L) à la semaine 192, par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude initiale, n</b>         | 133                                    | 128                                   | 31                                    | 38                                   |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>  | -47,0 (1,6)                            | -45,3 (1,6)                           | -48,2 (3,8)                           | -48,2 (3,5)                          |
| <b>IC 95%</b>   | -50,1 ; -43,9                          | -48,5 ; -42,2                         | -55,8 ; -40,7                         | -55,1 ; -41,3                        |
| <b>Nombre d'exacerbations pulmonaires pendant le traitement par ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor (groupes Iva/tez/elx des études initiales et étude 105)</b> |  |                                       |                                       |                                      |
| <b>Patients ayant eu au moins une exacerbation pulmonaire, n (%)</b>  | 174 (43,2)                             |                                       | 43 (40,2)                             |                                      |
| <b>Nombre d'exacerbations pulmonaires</b>   | 385                                    |                                       | 71                                    |                                      |
| <b>Estimation de l'incidence annuelle des exacerbations pulmonaires pendant le traitement par ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor (IC95%)</b>                   | 0,21 (0,17 ; 0,25)                     |                                       | 0,18 (0,12 ; 0,25)                    |                                      |
| <b>Estimation par la méthode de Kaplan Meier de la probabilité d'absence d'exacerbation pulmonaire (IC95%)</b>  |  |                                       |                                       |                                      |
| <b>24 semaines</b>  | 0,841 (0,801 ; 0,873)                  |                                       | 0,840 (0,755 ; 0,897)                 |                                      |
| <b>48 semaines</b>  | 0,738 (0,692 ; 0,778)                  |                                       | 0,734 (0,638 ; 0,808)                 |                                      |
| <b>72 semaines</b>  | 0,683 (0,635 ; 0,726)                  |                                       | 0,665 (0,566 ; 0,747)                 |                                      |
| <b>96 semaines</b>  | 0,662 (0,613 ; 0,706)                  |                                       | 0,665 (0,566 ; 0,747)                 |                                      |
| <b>120 semaines</b>   | 0,654 (0,605 ; 0,699)                  |                                       | 0,645 (0,544 ; 0,728)                 |                                      |
| <b>144 semaines</b>   | 0,618 (0,568 ; 0,664)                  |                                       | 0,634 (0,533 ; 0,719)                 |                                      |
| <b>168 semaines</b>   | 0,604 (0,554 ; 0,651)                  |                                       | 0,601 (0,499 ; 0,689)                 |                                      |
| <b>192 semaines</b>   | 0,576 (0,525 ; 0,624)                  |                                       | 0,575 (0,471 ; 0,666)                 |                                      |

➔ **Etude 110 chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes et porteurs d'une seconde mutation « gating » ou à fonction résiduelle**

L'étude 110, d'extension jusqu'à 96 semaines (pour l'analyse de l'efficacité) de l'étude initiale 104 (patients F/FR et F/gating) suggère le maintien de l'amélioration du VEMS, du taux de chlorures dans la sueur et de la qualité de vie ainsi qu'une augmentation du poids et de l'IMC.

Tableau 3 : Résumé des résultats d'efficacité de l'étude 110 à la semaine 96 (Population d'analyse de l'efficacité – partie A) chez les patients F/FR ou F/gating âgés de 12 ans et plus

|   | Etude d'extension 110<br>Patients F/FR ou F/gating<br>à la semaine 96 |                                       |
|---|---|---------------------------------------|
|   | iva ou tez/iva →<br>iva/tez/elx<br>n=126                              | iva/tez/elx →<br>iva/tez/elx<br>n=132 |
| <b>Variation absolue du VEMS (% de la valeur théorique) à la semaine 96, par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 104, n</b>          | 80  | 96                                    |
| <b>Moyenne des moindres carrés</b>  | 4,1   | 3,7                                   |
| <b>IC 95%</b>   | 2,5 ; 5,7   | 2,2 ; 5,2                             |
| <b>Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (mmol/L) à la semaine 96, par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 104, n</b> | 90  | 96                                    |
| <b>Moyenne des moindres carrés</b>  | -23,0   | -22,6                                 |
| <b>IC 95%</b>   | -25,8 ; -20,1   | -25,4 ; -19,9                         |
| <b>Variation absolue de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>) à la semaine 96, par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 104, n</b>                 | 97  | 110                                   |
| <b>Moyenne des moindres carrés</b>  | 1,15  | 0,83                                  |
| <b>IC 95%</b>   | 0,84 ; 1,45   | 0,54 ; 1,11                           |
| <b>Variation absolue du poids (kg) à la semaine 96, par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 104, n</b>                               | 97  | 110                                   |
| <b>Moyenne des moindres carrés</b>  | 3,6   | 2,9                                   |
| <b>IC 95%</b>   | 2,7 ; 4,6   | 2,0 ; 3,8                             |
| <b>Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R à la semaine 96, par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 104, n</b>   | 97  | 111                                   |
| <b>Moyenne des moindres carrés</b>  | 7,2   | 8,1                                   |
| <b>IC 95%</b>   | 4,1 ; 10,4  | 5,1 ; 11,1                            |

### → Etude 107 chez les patients F/F et F/FM âgés de 6 ans à moins de 12 ans

L'étude 107, d'extension jusqu'à 192 semaines de l'étude initiale 106 a suggéré un maintien des améliorations du VEMS, du taux de chlorures dans la sueur, du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R et de l'ICP2,5. Les paramètres nutritionnels étaient améliorés.

Tableau 4 : Résumé des résultats d'efficacité de l'étude 107 à la semaine 192 chez les patients F/F et F/FM âgés de 6 à moins de 12 ans

|   | Etude d'extension 107<br>Patients F/F ou F/FM<br>à la semaine 192 |
|---|---|
| <b>Variation absolue du VEMS (% de la valeur théorique)</b> |   |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 106</b>          | 88,8 (17,7)   |
| <b>Variation absolue à la semaine 192*, n</b>               | 27  |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>            | 9,6 (2,0)   |
| <b>IC 95%</b>   | 5,4 ; 13,7  |
| <b>Taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)</b>             |   |

|  | <b>Etude d'extension 107</b><br><b>Patients F/F ou F/FM</b><br><b>à la semaine 192</b> |
|--|--|
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 106</b> | 102,2 (9,1)  |
| <b>Variation absolue à la semaine 192*, n</b>      | 35   |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>   | -57,9 (2,6)  |
| <b>IC 95%</b>                                      | -63,3 ; -52,2  |
| <b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R</b>      |  |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 106</b> | 80,3 (15,2)  |
| <b>Variation absolue à la semaine 192*, n</b>      | 36   |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>   | 10,0 (1,5)   |
| <b>IC 95%</b>                                      | 6,9 ; 13,0   |
| <b>ICP2,5</b>                                      |  |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 106</b> | 9,77 (2,68)  |
| <b>Variation absolue à la semaine 192*, n</b>      | 25   |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>   | -2,33 (0,27)   |
| <b>IC 95%</b>                                      | -2,87 ; -1,79  |
| <b>z-score de l'IMC</b>                            |  |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 106</b> | -0,16 (0,74)   |
| <b>Variation absolue à la semaine 192*, n</b>      | 39   |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>   | 0,39 (0,10)  |
| <b>IC 95%</b>                                      | 0,19 ; 0,59  |

### ➔ Etude 119 chez les patients F/FM âgés de 6 ans à moins de 12 ans

L'étude 119 d'extension jusqu'à 96 semaines de l'étude initiale 116 a suggéré le maintien des bénéfices du traitement sur le VEMS, l'ICP et la fonction CFTR mesurée par le taux de chlorures dans la sueur.

Tableau 5 : Résumé des résultats d'efficacité de l'étude 119 à la semaine 96 chez les patients F/FM âgés de 6 ans à moins de 12 ans

|   | <b>Etude d'extension 119</b><br><b>Patients F/FM</b><br><b>à la semaine 96</b> |   |
|---|--|---|
|   | <b>Placebo → Iva/tez/elx</b><br><b>n=61</b>                                    | <b>Iva/tez/elx → Iva/tez/elx</b><br><b>n=59</b> |
| <b>Variation absolue du VEMS (% de la valeur théorique)</b> |  |   |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 116</b>          | 87,2 (15,8)  | 91,4 (13,8)                                     |
| <b>Variation absolue à la semaine 96*, n</b>                | 41   | 38  |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>            | 6,1 (1,8)  | 6,9 (1,9)                                       |
| <b>IC 95%</b>   | 2,6 ; 9,7  | 3,2 ; 10,5                                      |
| <b>ICP2,5</b>   |  |   |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 116</b>          | 9,75 (1,95)  | 10,26 (2,22)                                    |
| <b>Variation absolue à la semaine 96*, n</b>                | 56   | 48  |

|  | Etude d'extension 119            |                                   |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
|  | Patients F/FM<br>à la semaine 96 |                                   |
|  | Placebo → Iva/tez/elx<br>n=61    | Iva/tez/elx → Iva/tez/elx<br>n=59 |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>   | -1,74 (0,18)                     | -2,35 (0,19)                      |
| <b>IC 95%</b>                                      | -2,09 ; -1,38                    | -2,72 ; -1,97                     |
| Taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)           |                                  |                                   |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 116</b> | 102,6 (8,6)                      | 102,8 (10,0)                      |
| <b>Variation absolue à la semaine 96*, n</b>       | 52                               | 46                                |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>   | -57,3 (2,2)                      | -57,5 (2,3)                       |
| <b>IC 95%</b>                                      | -61,6 ; -52,9                    | -62,0 ; -53,0                     |
| Score du domaine respiratoire du CFQ-R             |                                  |                                   |
| <b>Moyenne (ET) à l'inclusion dans l'étude 116</b> | 82,7 (14,1)                      | 85,7 (11,7)                       |
| <b>Variation absolue à la semaine 96*, n</b>       | 56                               | 54                                |
| <b>Moyenne des moindres carrés (erreur type)</b>   | 6,6 (2,1)                        | 2,6 (2,1)                         |
| <b>IC 95%</b>                                      | 2,5 ; 10,8                       | -1,6 ; 6,8                        |

\* : par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude initiale.

### → Etude 112 chez les patients F/F et F/FM âgés de 2 ans à moins de 6 ans

L'analyse à la semaine 96 de la partie A de l'étude 112 d'extension de l'étude initiale 111 a suggéré le maintien de l'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 de l'étude 111 de la fonction CFTR mesurée par la concentration en chlorures dans la sueur et de l'ICP2,5. Les paramètres décrivant la croissance et l'état nutritionnel (z-score du poids, de la taille et de l'IMC), dont les valeurs étaient normales à l'inclusion, sont globalement restés stables pendant le traitement.

**Tableau 6 : Principaux résultats cliniques aux semaines 48 et 96 de la partie A de l'étude 112 (population FAS) chez les patients F/F et F/FM âgés de 2 ans à moins de 6 ans**

|   | Etude d'extension 112<br>Population FAS<br>N = 71 |
|---|---|
| <b>Taux de chlorures dans la sueur, mmol/L</b>                        |   |
| Valeur initiale à l'inclusion dans l'étude 111*, moyenne (écart-type) | 100,7 (11,2)                                      |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 48, moyenne MC (erreur type)     | -59,3 (2,1)                                       |
| IC95%   | -63,5 ; -55,1                                     |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 96, moyenne MC (erreur type)     | -57,0 (2,2)                                       |
| IC95%   | -61,5 ; -52,6                                     |
| <b>ICP2,5</b>   |   |
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                                | 8,41 (1,48)                                       |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 48, moyenne MC (erreur type)     | -1,02 (0,15)                                      |
| IC95%   | -1,32 ; -0,71                                     |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 96, moyenne MC (erreur type)     | -0,90 (0,12)                                      |
| IC95%   | -1,14 ; -0,67                                     |
| <b>Marqueurs de la fonction pancréatique</b>                          |   |

|   | Etude d'extension 112<br>Population FAS<br>N = 71 |
|---|---|
| <b>Elastase-1 fécale, mg/kg</b>                             |   |
| Valeur initiale, moyenne (ET)                               | 29,4 (67,6)                                       |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne (ET)             | 86,6 (134,9)                                      |
| Variation absolue à la semaine 96, moyenne (ET)             | 84,2 (135,4)                                      |
| <b>z-score de l'IMC</b>                                     |   |
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                      | 0,09 (0,85)                                       |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne MC (erreur type) | 0,09 (0,05)                                       |
| IC95%   | -0,01 ; 0,20                                      |
| Variation absolue à la semaine 96, moyenne MC (erreur type) | 0,06 (0,07)                                       |
| IC95%   | -0,07 ; 0,19                                      |
| <b>z-score du poids</b>                                     |   |
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                      | -0,07 (0,89)                                      |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne MC (erreur type) | -0,01 (0,05)                                      |
| IC95%   | -0,11 ; 0,08                                      |
| Variation absolue à la semaine 96, moyenne MC (erreur type) | -0,06 (0,06)                                      |
| IC95%   | -0,18 ; 0,07                                      |
| <b>z-score de la taille</b>                                 |   |
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                      | -0,09 (1,10)                                      |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne MC (erreur type) | -0,12 (0,04)                                      |
| IC95%   | -0,19 ; -0,04                                     |
| Variation absolue à la semaine 96, moyenne MC (erreur type) | -0,20 (0,06)                                      |
| IC95%   | -0,32 ; -0,08                                     |

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

### Qualité de vie

Dans les études d'extension, la qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires sur le critère de la variation du score du domaine respiratoire du CFQ-R chez les patients âgés de 12 ans et plus : études 105 et 110, chez les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans : études 107 et 119. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### 3.3 Profil de tolérance

Après un traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor allant jusqu'à 192 semaines supplémentaires dans les études d'extension, le profil de sécurité est resté conforme à celui attendu et connu. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé dans ces études au cours desquelles 1 266 patients ont reçu au moins une dose d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Le résumé des risques du PGR de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) versions 8.1 du 8 septembre 2023 et 8.2 du 26 sept 2023 est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Risques importants identifiés</b> | Sensibilité aux infections par le virus de la grippe<br>Toxicité hépatique  |
| <b>Risques importants potentiels</b> | Cataracte   |
| <b>Informations manquantes</b>       | Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante<br>Sécurité à long terme<br>Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère<br>Utilisation chez les patients âgés de 2 à 11 ans |

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) version 16 du 26 mars 2024 est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Risques importants identifiés</b> | N/A   |
| <b>Risques importants potentiels</b> | Hépatotoxicité<br>Cataracte   |
| <b>Informations manquantes</b>       | Utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement<br>Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans |

Le laboratoire a fourni les PSUR n° 6 du 21 avril 2023 au 20 octobre 2023 et PSUR n°7 du 21 octobre 2023 au 20 avril 2024 validés par l'EMA ainsi que le PSUR n°8 du 21 avril 2024 au 20 octobre 2024 en cours de d'examen. Pendant la période couverte par le PSUR n°6, le RCP européen a été mis à jour pour inclure une mise en garde relative à des cas de dépression incluant idées suicidaires et tentatives de suicide.

Selon le 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 %), infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %) et augmentations des transaminases (10,9 %). Des effets indésirables graves à type de rash cutané ont été rapportés chez 1,5 % des patients âgés de 12 ans et plus traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA (voir rubrique 4.4 du RCP). »

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

### 3.4.1 Etude post-inscription française

Il s'agit d'une étude observationnelle, non-interventionnelle, rétrospective, s'appuyant sur le registre français de la mucoviscidose.

Deux cohortes ont été constituées selon l'âge :

- patients âgés de 12 ans et plus ayant débuté un traitement entre le 18/12/2019 (accès précoce) et le 31/12/2023,
- patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans ayant débuté un traitement entre le 11/04/2022 (accès précoce) et le 31/12/2023.

Critères d'inclusion :

- Diagnostic confirmé de mucoviscidose,
- Patients débutant un traitement par la trithérapie entre le 18/12/2019 et le 31/12/2023,
- Patients porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR :

- âgés de 12 ans et plus à la date de l'instauration du traitement par la trithérapie entre 18/12/2019 et le 31/12/2023,
- âgés de 6 ans à moins de 12 ans à la date de l'instauration du traitement par la trithérapie entre 11/04/2022 et le 31/12/2023.

Les patients devaient être suivis depuis la date d'instauration du traitement par la trithérapie (date index) jusqu'à la date de censure :

- retrait du consentement, ou
- perte de vue (absence de données pendant plus de 12 mois consécutifs) ou décès, ou
- arrêt définitif du traitement par la trithérapie (défini par une absence de traitement pendant plus de 90 jours), ou
- fin de la période de l'étude (au 31/12/2023).

Conformément aux recommandations de la Société Française de la Mucoviscidose, les variables clés (fonction respiratoire, poids, taille, IMC) étaient évaluées en routine 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'instauration d'un traitement par la trithérapie, puis tous les 6 mois.

Il était prévu de recueillir les données relatives aux 36 mois précédant l'instauration du traitement par la trithérapie (date index) pour deux types d'événements : traitements antibiotiques par voie IV et hospitalisations. Les résultats pour les hospitalisations n'étaient disponibles que dans les 12 mois précédant la date index.

L'analyse de la qualité de vie a été réalisée uniquement chez les patients âgés de 18 ans et plus ayant rempli le questionnaire adulte et avec une date index à partir de juillet 2021.

Le registre français de la mucoviscidose est un registre presque exhaustif des patients atteints de mucoviscidose et diagnostiqués en France<sup>11</sup>. Un total de **3 313 patients âgés de 12 ans et plus et 553 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans ont été inclus dans l'étude.**

L'ensemble des analyses du registre étaient à visée descriptive. Des analyses uniquement dans les sous-groupes comportant un effectif d'au moins 30 patients étaient également prévues :

Patients âgés de 12 ans et plus :

- Patients homozygotes pour la mutation *F508del* confirmée,
- Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et :
  - porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale confirmée,
  - porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite « gating » confirmée,
  - porteurs d'une mutation à fonction résiduelle confirmée,
  - porteurs d'une mutation autre que celles décrites ci-dessus,
- Patients sévères : patients avec VEMS < 40% de la valeur théorique.

Patients âgés de 6 à moins de 12 ans :

- Patients naïfs de traitement par modulateur du CFTR à l'initiation par la trithérapie
- Patients avec un antécédent de traitement par modulateur du CFTR,
- Patients homozygotes pour la mutation *F508del* confirmée,
- Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et
  - porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale confirmée,
  - porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite « gating » confirmée,

<sup>11</sup> Le nombre total de patients traités par la trithérapie inclus dans l'étude post-inscription est très proche de l'exhaustivité, au regard des dates de remboursement et des critères d'inclusion de l'étude, car il représente près de 80% de la population de patients identifiée par le registre en 2023 et dépasse notamment les 80% pour les populations de patients homozygotes et hétérozygotes porteurs d'une mutation à fonction minimale (respectivement 89% et 83% de la population identifiée par le registre).

- porteurs d'une mutation à fonction résiduelle confirmée,
- porteurs d'une mutation autre que celles décrites ci-dessus.

## Effectifs des patients débutant un traitement par la trithérapie

### Patients âgés de 12 ans et plus

A la date du 31/07/2024, 6 588 patients âgés de 12 ans et plus étaient enregistrés dans le registre, parmi lesquels 4 323 (65,6%) étaient ou avaient été traités par la trithérapie et 3 855 (58,5%) traités par la trithérapie avec au moins une mutation *F508del* du gène CFTR.

A la date de clôture de la base pour l'étude (31/07/2024), parmi ces patients, 3 313 (50,3%) ont été inclus dans l'étude. Parmi ces 3 313 patients,

- 1 013 étaient âgés de 12 à moins de 20 ans et 2 300 de plus de 20 ans,
- 654 étaient âgés de 12 à moins de 18 ans et 2 545 de 18 ans et plus.

### Patients âgés de 6 à 11 ans

A la date du 15/10/2024, 1 422 patients âgés de 6 à 11 ans étaient enregistrés dans le registre, parmi lesquels 736 (51,8%) étaient ou avaient été traités par la trithérapie et 681 (47,9%) traités par la trithérapie avec au moins une mutation *F508del* du gène CFTR. A la date de clôture de la base pour l'étude (15/10/2024), 553 (38,9%) patients ont été inclus dans l'étude.

Tableau 7 : Effectifs de l'étude

| n (%)  | Patients âgés de 12 ans et plus | Patients âgés de 6 à 11 ans |
|--|---------------------------------|-----------------------------|
| Nombre de patients inscrits dans le registre*  | 6588                            | 1422                        |
| Nombre de patients traités par la trithérapie, n (%)   | 4323 (65,6)                     | 736 (51,8)                  |
| Nombre de patients traités par la trithérapie et avec au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR, n (%) | 3855 (58,5)                     | 681 (47,9)                  |
| Patients satisfaisant les critères d'inclusion, n (%)** :  |                                 |                             |
| Agés de 12 ans et plus à la date index   | 3429 (52,0)                     | NA                          |
| Première instauration d'un traitement par la trithérapie entre le 18/12/2019 et le 31/12/2023                  | 3418 (51,9)                     | NA                          |
| Disposant d'au moins une visite de suivi antérieure au 31/12/2023  | 3313 (50,3)                     | NA                          |
| Agés de 6 à 11 ans et plus à la date index   | NA                              | 605 (42,5)                  |
| Première instauration d'un traitement par la trithérapie entre le 11/04/2022 et le 31/12/2023                  | NA                              | 553 (38,9)                  |

\* : à la date du 31/07/2024 pour les patients âgés de 12 ans et plus ou à la date du 15/10/2024 pour les patients âgés de 6 à 11 ans. \*\* : le nombre de patients avec au moins une visite (entre le mois 1 et le mois 36) avant le 31/12/2023 pour la population des patients âgés de 6 à 11 ans n'a pas été rapporté pour éviter une répétition dans la mesure où il n'y a pas eu de changements avec ceux pour lequel un traitement par la trithérapie a été instauré pendant la période d'étude.

### 3.4.1.1 Résultats chez les patients âgés de 12 ans et plus

#### Caractéristiques des patients âgés de 12 ans et plus

Plus de la moitié des patients (1 779 patients, 53,7%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR (patients F/F). Les autres patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation :

- du gène CFTR à fonction minimale (936 patients, 28,3%, patients F/FM),
- du gène CFTR à fonction résiduelle (221 patients, 6,7%, patients F/FR),

- du gène CFTR de défaut de régulation dite « gating » (50 patients, 1,5%, patients F/« gating »),
- autre (non classée) du gène CFTR (327 patients, 9,9%, patients F/autre).

Un total de 641 patients avaient un VEMS < 40% à la date index, parmi lesquels le génotype était le plus souvent F/F (50,7%) et F/FM (33,5%).

Parmi les 3 313 patients inclus, 3 095 (93,4%) bénéficiaient d'un suivi à 6 mois, 2 965 (89,5%) d'un suivi à 12 mois, 2 511 (75,8%) d'un suivi à 18 mois, 2 037 (61,5%) d'un suivi à 24 mois, 515 (15,5%) d'un suivi à 30 mois et 328 (9,9%) d'un suivi à 36 mois.

Les patients avec un suivi de 3 ans au 31/12/2023 sont les patients ayant débuté le traitement avant le 1/01/2021 donc exclusivement des patients sévères ayant été traités dans le cadre de l'ATU.

Les patients étaient âgés en moyenne de 27,6 ans (médiane 25,4 ans), 53,2% étaient de sexe masculin. L'âge médian des patients était sensiblement comparable selon les mutations, à l'exception des patients F/RF qui étaient plus âgés (médiane 39,1 ans) et les patients ayant une maladie plus sévère (VEMS<40%, médiane 31,7 ans).

**Tableau 8 : Caractéristiques des patients (patients âgés de 12 ans et plus)**

|                            | Population totale<br>N=3313 | Patients F/F<br>N=1779 | Patients F/MF<br>N=936 | Patients F/RF<br>N=221 | Patients F/gating<br>N=50 | Patients F/autre<br>N=327 | Patients avec VEMS<40%<br>N=641 |
|----------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <b>Age, ans</b>            |                             |                        |                        |                        |                           |                           |                                 |
| <b>Moyenne (ET)</b>        | 27,6 (11,72)                | 26,0 (9,91)            | 26,3 (10,58)           | 39,6 (15,13)           | 28,6 (11,61)              | 31,9 (15,16)              | 32,9 (11,15)                    |
| <b>Médiane</b>             | 25,4                        | 24,5                   | 24,2                   | 39,1                   | 25,7                      | 28,5                      | 31,7                            |
| <b>Min-Max</b>             | 12,0-79,9                   | 12,0-64,0              | 12,0-67,9              | 12,0-74,5              | 12,1-57,3                 | 12,0-79,9                 | 12,0-74,5                       |
| <b>Sexe, hommes, n (%)</b> | 1762 (53,2)                 | 958 (53,9)             | 506 (54,1)             | 106 (48,0)             | 26 (52,0)                 | 166 (50,8)                | 339 (52,9)                      |

Chez les patients âgés de 20 ans et plus, l'IMC était de 21,5 kg/m<sup>2</sup> et chez les patients âgés de 12 à 19 ans, le z-score de l'IMC était de -0,63.

Le VEMS moyen était de 65,4% de la valeur théorique tandis que le VEMS moyen des patients sévères était de 30,5% de la valeur théorique avant l'instauration du traitement par la trithérapie.

En termes de comorbidités, 25,0% des patients avaient un diabète de la mucoviscidose, la majorité des patients (88,3%) avait une insuffisance pancréatique et 6,8% une maladie hépatique ; 20 patients avaient bénéficié d'une greffe du foie. Une hémoptysie d'abondance légère à modérée était rapportée chez 9,6% des patients.

### Antécédents de traitement chez les patients âgés de 12 ans et plus

La grande majorité des patients homozygotes pour la mutation *F508del* et des patients F/gating étaient ou avaient été traités par un modulateur du CFTR (respectivement 88,3% et 90,0%) et environ les 2/3 des patients F/FR (63,1%) ; quelques patients F/FM et F/autre étaient traités par un modulateur du CFTR (respectivement 1,2% et 2,8%).

Environ 10% des patients, indépendamment du génotype, étaient traités par oxygénothérapie ; il s'agissait en majorité de patients sévères (198 des 269 patients, 73,6%).

Seulement 4,0% des patients étaient traités par nutrition entérale, il s'agissait le plus souvent de patients les plus sévères (71 des 133 patients, 53,4%).

Un total de 72 patients (2,2%) étaient en attente de greffe. Pour 92% d'entre eux, il s'agissait des patients les plus sévères avec un VEMS <40% (66 des 72 patients).

### **Caractéristiques du traitement par la trithérapie chez les patients âgés de 12 ans et plus**

Dans la population totale de l'étude, 95,0% des patients ont débuté le traitement par le schéma posologique recommandé, sans différence notable selon les différents génotypes et chez les patients dont le VEMS était < 40%. La très grande majorité des patients (97% ou plus aux différentes dates d'évaluation) ont été traités de façon continue.

Un faible nombre de patients ont arrêté définitivement le traitement par la trithérapie, 157 (4,7 %) patients ont arrêté définitivement le traitement pendant toute la période de suivi (suivi moyen de 21,2 mois (ET 22,87)).

### **Suivi de la mortalité chez les patients âgés de 12 ans et plus**

Après un suivi moyen de 21,2 mois, 16 patients sont décédés (0,5% de décès) :

- 14 décès pendant la 1ère année après l'instauration du traitement par la trithérapie (pour un effectif de 2 965 patients suivis),
- 1 pendant la 2ème année (pour un effectif de 2037 patients suivis) et
- 1 pendant la 3ème année (pour un effectif de 328 patients suivis),

Parmi les patients décédés, 9 étaient homozygotes pour la mutation *F508del*, 3 étaient de génotype F/autre, 2 de génotype F/FM, 1 de génotype F/RF et 1 de génotype R/gating.

La majorité des décès (12 des 16 décès, 75%) ont été observés chez les patients sévères avec un VEMS <40% dont 10 (62,5%) pendant la 1ère année du suivi.

### **Evolution du statut vis-à-vis de la greffe du poumon chez les patients âgés de 12 ans et plus**

A la date index, 72 patients (2,2%) étaient éligibles à la greffe du poumon, ils n'étaient plus que 19 (0,7%) au mois 1, 4 au mois 12, 2 au mois 18 et aucun patient au mois 24 ; la majorité de ces patients avaient un VEMS <40% à la date index (66 patients).

Seulement 5 patients ont été greffés pendant la totalité du suivi : 1 entre le mois 1 et le mois 3, 2 entre le mois 3 et le mois 6 et 2 entre le mois 12 et le mois 18.

### **Evolution des hospitalisations chez les patients âgés de 12 ans et plus**

Les hospitalisations ont été décrites séparément pour les patients âgés de 12 à 17 ans et de 18 ans et plus, selon la manière dont elles ont été rapportées dans les différents modules du registre pour les populations adultes et pédiatriques/adolescentes. Dans la population pédiatrique/adolescente, les hospitalisations sont définies par les hospitalisations « non programmées », c'est-à-dire une hospitalisation, quelle qu'en soit la durée, en raison de problèmes de santé inattendus et urgents, tandis que chez les adultes, les hospitalisations ont été définies par les hospitalisations « complètes », d'une durée supérieure à 24 heures.

Les patients âgés de 12 ans et plus avec un suivi de 3 ans au 31/12/2023 étaient exclusivement des patients sévères ayant été traités dans le cadre de l'ATU. Les taux observés en année 3 du suivi sont donc davantage le reflet de la sévérité des patients.

### **Chez les patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans**

Un total de 654 patients étaient âgés de 12 ans à moins de 18 ans, parmi lesquels 389 patients étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, 188 patients avaient un génotype F/FM, 12 un génotype F/FR, 9 un génotype F/Gating et 56 un génotype F/autre.

Un pourcentage moins élevé de patients hospitalisés au moins une fois (hospitalisation non programmée) était observé entre l'année précédant l'instauration du traitement par la trithérapie et les 2 années suivantes :

- 9,8% hospitalisés avant l'instauration du traitement par la trithérapie,
- 4,7%, pendant la 1ère année de traitement et
- 1,0% pendant la 2ème année de traitement.

### **Chez les patients âgés de 18 ans et plus**

Un total de 2 545 patients étaient âgés de 18 ans et plus, parmi lesquels 1 330 patients étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, 706 patients avaient un génotype F/FM, 205 un génotype F/FR, 41 un génotype F/Gating et 263 un génotype F/autre.

Un pourcentage moins élevé de patients hospitalisés au moins une fois (hospitalisation complète) était observé entre l'année précédant l'instauration du traitement par la trithérapie et les 2 années suivantes :

- 26,5% hospitalisés avant l'instauration du traitement par la trithérapie (avec en moyenne 2,0 hospitalisations chez les patients hospitalisés),
- 10,9% (avec en moyenne 1,4 hospitalisation) pendant la 1ère année de traitement et
- 10,5% (avec en moyenne 1,5 hospitalisation) pendant la 2ème année de traitement.

Chez les patients sévères, tandis que 50,3% des patients avaient été hospitalisés avant l'instauration du traitement par la trithérapie (avec en moyenne 2,3 hospitalisations chez les patients hospitalisés), ils étaient 17,8% pendant la 1ère année de traitement, 17,2% pendant la deuxième et 22,6% pendant la troisième avec respectivement, en moyenne, 1,6, 1,6 et 1,3 hospitalisation annuelle.

### **Evolution des exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose ayant nécessité un traitement antibiotique par voie intra-veineuse chez les patients âgés de 12 ans et plus**

Pendant les 3 années précédant l'instauration du traitement, environ 40% des patients ont nécessité un traitement antibiotique par voie intra-veineuse chaque année et, en moyenne, de 2,1 à 2,4 cures par an chez ces patients. Après instauration du traitement par la trithérapie, ils n'étaient plus que 5,7% pendant la 1ère année de traitement et 14,8% pendant la 2ème année et chez ces patients, la fréquence des traitements par antibiotiques IV n'était plus que de respectivement 1,2 et 1,6 par an.

L'incidence annualisée des épisodes ayant nécessité un traitement antibiotique par voie IV est passée de 0,76 (IC95% [0,73 ;0,79]) à 0,92 (IC95% [0,88 ;0,95]) pendant les 3 années précédant l'instauration du traitement à 0,07 (IC95% [0,06 ;0,08]) pendant la 1ère année et 0,22 (IC95% [0,19 ;0,24]) pendant la deuxième année.

Chez les patients sévères, environ 75% des patients avaient nécessité un traitement antibiotique par voie intra-veineuse pendant chacune des 3 années avant l'instauration du traitement par la trithérapie (avec en moyenne environ 3 exacerbations), ils étaient 15,3% pendant la 1ère année de traitement et 21,8% pendant la deuxième, avec, en moyenne, respectivement 1,3 et 1,7 exacerbation annuelle.

La durée de traitement de chaque épisode était relativement stable : de 15,0 à 15,6 jours avant le début du traitement par la trithérapie à environ 14 jours ou moins après l'instauration du traitement.

## Evolution du VEMS chez les patients âgés de 12 ans et plus

Le VEMS moyen à la date index était de 65,4% de la valeur théorique.

Une amélioration de 14 points de pourcentage était observée dès le 1er mois et se maintenait ensuite jusqu'au à la fin de la 2ème année. Aux différentes dates d'évaluation successives, l'amélioration du VEMS par rapport à sa valeur à l'instauration du traitement par la trithérapie a été d'environ 15 points de pourcentage de sa valeur théorique.

Les résultats sont à examiner en tenant compte des antécédents de traitement, en particulier le pourcentage de patients traités par un autre modulateur du gène CFTR avant l'instauration du traitement par la trithérapie qui concernait :

- 88,3% des patients homozygotes pour la mutation *F508del*,
- 1,2% des patients F/FM,
- 63,1% des patients F/FR,
- 90,0% des patients F/gating,
- 2,8% des patients F/autre.

Dans la population des patients âgés de 12 ans et plus, une amélioration du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) a été observée dès le mois 1, cette amélioration absolue était de :

- 14,8 points de pourcentage (12,78) 12 mois après l'instauration du traitement par la trithérapie,
- 15,9 points de pourcentage (12,55) 24 mois après,
- 17,1 points de pourcentage (11,27) 36 mois après, l'évaluation de la 3ème année concerne presque exclusivement (93%) des patients dont le VEMS était < 40% au moment de l'instauration du traitement et un effectif réduit de patients.

Chez les patients sévères, tandis que le VEMS moyen était de 30,5% de la valeur théorique avant l'instauration du traitement par la trithérapie, une amélioration rapide était observée, se maintenant à +18,6 points de pourcentage 12 et 24 mois et +17,3 points 36 mois après l'instauration du traitement par la trithérapie.

**Tableau 9 : VEMS en pourcentage de la valeur théorique et amélioration du VEMS selon le génotype et chez les patients avec un VEMS < 40% (patients âgés de 12 ans et plus)**

|                                     | Popula-<br>tion totale | Patients<br>F/F | Patients<br>F/FM | Patients<br>F/FR | Patients<br>F/gating | Patients<br>F/autre | Patients<br>avec<br>VEMS<40% |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------|------------------|------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|
| <b>Effectifs à l'inclusion</b>      | 3313                   | 1779            | 936              | 221              | 50                   | 327                 | 641                          |
| <b>Mois 1, n*</b>                   | 2528                   | 1359            | 742              | 143              | 32                   | 252                 | 542                          |
| <b>VEMS initial, % (ET)</b>         | 64,5<br>(24,83)        | 65,1<br>(24,68) | 61,2<br>(24,12)  | 70,9<br>(26,11)  | 72,1<br>(24,69)      | 66,7<br>(25,75)     | 30,6<br>(6,28)               |
| <b>Variation absolue au mois 1</b>  | 13,8<br>(12,31)        | 13,8<br>(11,83) | 16,7<br>(12,60)  | 4,2<br>(8,80)    | 8,0<br>(10,54)       | 11,8<br>(12,55)     | 15,7<br>(12,06)              |
| <b>Mois 6, n*</b>                   | 2933                   | 1592            | 844              | 175              | 42                   | 280                 | 605                          |
| <b>VEMS initial, % (ET)</b>         | 64,9<br>(24,71)        | 65,7<br>(24,76) | 61,6<br>(24,32)  | 69,1<br>(24,77)  | 71,5<br>(23,15)      | 66,1<br>(24,87)     | 30,3<br>(6,33)               |
| <b>Variation absolue au mois 6</b>  | 14,5<br>(12,77)        | 14,5<br>(12,02) | 18,1<br>(13,64)  | 3,9<br>(8,61)    | 5,7<br>(9,00)        | 12,1<br>(11,97)     | 17,8<br>(12,71)              |
| <b>Mois 12, n*</b>                  | 2814                   | 1529            | 827              | 162              | 38                   | 258                 | 590                          |
| <b>VEMS initial, % (ET)</b>         | 64,6<br>(24,69)        | 65,3<br>(24,54) | 61,5<br>(24,58)  | 68,6<br>(25,34)  | 71,8<br>(21,94)      | 66,4<br>(24,98)     | 30,5<br>(6,24)               |
| <b>Variation absolue au mois 12</b> | 14,8<br>(12,78)        | 15,0<br>(12,12) | 17,7<br>(13,52)  | 4,3<br>(8,39)    | 2,7<br>(9,74)        | 13,1<br>(12,24)     | 18,6<br>(13,10)              |

|                                     |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Mois 24, n*</b>                  | 1899            | 1142            | 616             | 26              | 9               | 106             | 506             |
| <b>VEMS initial, % (ET)</b>         | 59,8<br>(24,27) | 61,9<br>(24,44) | 57,4<br>(23,36) | 48,5<br>(26,69) | 61,0<br>(24,15) | 53,3<br>(24,23) | 30,2<br>(6,21)  |
| <b>Variation absolue au mois 24</b> | 15,9<br>(12,55) | 15,0<br>(12,09) | 17,7<br>(12,99) | 7,8<br>(13,24)  | 6,7<br>(7,59)   | 17,4<br>(13,01) | 18,6<br>(12,90) |
| <b>Mois 36, n*</b>                  | 308             | 138             | 136             | 8               | 0               | 26              | 286             |
| <b>VEMS initial, % (ET)</b>         | 29,7<br>(7,58)  | 28,3<br>(6,79)  | 31,5<br>(7,94)  | 26,8<br>(4,87)  | --              | 28,7<br>(8,56)  | 28,5<br>(6,00)  |
| <b>Variation absolue au mois 36</b> | 17,1<br>(11,27) | 18,2<br>(10,40) | 17,1<br>(12,12) | 10,3<br>(3,66)  | --              | 13,0<br>(11,40) | 17,4<br>(11,38) |

\* : patients disposant d'une mesure initiale et d'une mesure au mois concerné.

## Evolution des traitements par oxygène et nutrition entérale chez les patients âgés de 12 ans et plus

Un total de 269 des 3 313 patients (8,4%) étaient traités par oxygène, parmi lesquels 89 l'étaient moins de 8 heures par jour et 114 l'étaient 8 heures ou plus par jour. La grande majorité des patients traités par oxygène étaient des patients dont le VEMS était < 40% (82,8%). Les patients traités par oxygène étaient très majoritairement des patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR (133 patients) et de génotype F/FM (91 patients).

Au mois 1, les patients traités par oxygène représentaient 5,2% des patients, puis 3,5% au mois 6, 3,0% au mois 12 et 3,0% au mois 24. Les évolutions étaient comparables quel que soit le type de mutation principale (homozygotes *F508del* ou génotype F/FM).

Chez les 18 patients de génotype F/FR traités par oxygène avant la date index, le pourcentage de patients traités par oxygène restait stable. Aucun des 50 patients de génotype F/gating n'était traité par oxygène.

Dans le sous-groupe des patients dont le VEMS était < 40% à l'instauration du traitement par la trithérapie, 31,2% étaient à l'inclusion traités par oxygène. Ils n'étaient plus que 20,7% dès le mois 1, 15,6% au mois 3, 11,4% au mois 12 ; ce pourcentage se stabilisait jusqu'au mois 36.

Pendant les 12 mois précédant la date index, seulement 5,0% des patients bénéficiaient d'une ventilation non invasive, ils étaient 2,5% au mois 12 et 2,4% au mois 24.

Pendant les 12 mois précédant la date index, 133 des 3 313 patients (4,1%) bénéficiaient d'une nutrition entérale, parmi lesquels la majorité étaient des patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR (69 patients) et de génotype F/FM (50 patients). Au mois 1, 3,4% des patients étaient traités par nutrition entérale, puis 1,7% au mois 6, 1,1% au mois 12 et 1,2% au mois 18.

## Evolution des paramètres nutritionnels chez les patients âgés de 12 ans et plus

L'évolution des paramètres nutritionnels a été réalisée selon que les patients étaient âgés de 12 à moins de 20 ans ou de 20 ans et plus.

### Patients âgés de 12 à moins de 20 ans

A la date index, 1 013 patients étaient âgés de 12 à moins de 20 ans.

Chez les 685 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 12 mois, le z-score du poids s'est amélioré de +0,20 (valeur initiale -0,72) et chez les 267 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 24 mois, le z-score du poids s'est amélioré de +0,23 (valeur initiale -0,83).

Chez les 685 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 12 mois, le z-score de l'IMC s'est amélioré de +0,24 (valeur initiale -0,59) et chez les 267 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 24 mois, le z-score de l'IMC s'est amélioré de +0,28 (valeur initiale -0,69).

### **Patients âgés de 20 ans et plus**

A la date index, 2 300 patients étaient âgés de 20 ans et plus.

Chez les 2 096 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 12 mois, le poids augmentait, en moyenne, de +3,6 kg par rapport au poids initial (59,8 kg) et chez les 1 534 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 24 mois, le poids a augmenté, en moyenne, de +4,2 kg par rapport au poids initial (58,1 kg).

Chez les 2 095 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 12 mois, l'IMC a augmenté, en moyenne, de +1,3 (IMC initial 21,4) et chez les 1 532 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 24 mois, l'IMC a augmenté, en moyenne, de +1,5 par rapport à l'IMC initial (20,9). Chez les 288 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 36 mois (patients sévères majoritairement), l'IMC a augmenté, en moyenne, de +2,3 par rapport à l'IMC initial (19,8).

### **Evolution de la qualité de vie (Questionnaire CFQ-R<sup>12</sup>) chez les patients âgés de 18 ans et plus**

Seules les données pour les patients âgés de 18 ans et plus avec une date index à partir de juillet 2021 étaient disponibles, soit environ 600 patients.

A la date index, les domaines les moins affectés (score moyen de 70 ou plus) étaient les domaines rôle, alimentation, psychique et symptômes digestifs.

Les domaines les plus affectés étaient l'énergie (score de 54,2), la perception de l'état de santé (58,0), le poids du traitement (59,1) et les symptômes respiratoires (63,2). Les autres domaines avaient des scores de 68 à 69 (physique, social, image du corps et poids).

A 12 mois, les domaines les plus affectés se sont tous améliorés : +10,9 points pour l'énergie, +17,6 points pour la perception de l'état de santé et +25,6 pour les symptômes respiratoires, et de façon marginale pour la perception du poids du traitement qui s'est amélioré de 3,5 points.

Pour les autres domaines, une amélioration importante de plus de 10 points a été observée pour les dimensions concernant le poids et le fonctionnement physique. Une amélioration substantielle de 6 à 10 points a été observée pour les domaines relatifs au rôle, l'image du corps et la dimension sociale. Une amélioration de 4 points a été observée pour les domaines alimentaire et psychique. Enfin une amélioration modeste a été observée pour les symptômes digestifs (+2,1 points).

### **Tolérance chez les patients âgés de 12 ans et plus**

Un pourcentage de 32,6% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable respiratoire pendant la 1ère année et 29,6% pendant la deuxième.

Pendant la 3ème année (44,5%) qui concernait principalement les patients sévères dont le VEMS était < 40% (avec un effectif plus restreint), 44,5% des patients ont rapporté au moins un EI respiratoire.

Le taux annualisé des EI respiratoires était de 1,5 pendant les 3 années.

---

<sup>12</sup> Le questionnaire CFQ-R est un questionnaire spécifique de la mucoviscidose. Il comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Chaque domaine du questionnaire est évalué sous forme de score, variant de 0 (pire état) à 100. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Seul le domaine concernant les symptômes respiratoires a fait l'objet d'une détermination de la variation minimale cliniquement pertinente : dans le cas d'un état stable, une variation  $\geq 4$  points par rapport à l'état initial est considérée cliniquement pertinente.

Dans la population des patients âgés de 12 ans et plus, 72,1% des patients ont rapporté un événement indésirable non respiratoire pendant la 1<sup>ère</sup> année et 56,3% pendant la deuxième, ils étaient 66,8% pendant la 3<sup>ème</sup> année qui concernait principalement les patients sévères dont le VEMS était < 40%. Le taux annualisé des EI non respiratoires était de respectivement 3,3, 2,2 et 2,3.

Tableau 10 : Evénements indésirables (patients âgés de 12 ans et plus)

|  | Total<br>n=3313 | 1 <sup>ère</sup> année<br>n=2965 | 2 <sup>ème</sup> année<br>n=2037 | 3 <sup>ème</sup> année<br>n=328 |
|--|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <b>Nombre total d'EI</b>                                   | 12662           | 8518                             | 3418                             | 726                             |
| <b>EI respiratoires</b>                                    |                 |                                  |                                  |                                 |
| <b>Patients avec au moins 1 EI respiratoire, n (%)</b>     |                 | 968 (32,6)                       | 603 (29,6)                       | 146 (44,5)                      |
| <b>Nombre d'événements, n (%)</b>                          | 2556            | 1430                             | 901                              | 225                             |
| <b>Taux annualisé (IC95%)</b>                              |                 | 1,48 (1,40 ; 1,55)               | 1,49 (1,40 ; 1,59)               | 1,54 (1,34 ; 1,74)              |
| <b>EI non respiratoires</b>                                |                 |                                  |                                  |                                 |
| <b>Patients avec au moins 1 EI non respiratoire, n (%)</b> |                 | 2137 (72,1)                      | 1147 (56,3)                      | 291 (66,8)                      |
| <b>Nombre d'événements, n (%)</b>                          | 10106           | 7088                             | 2517                             | 501                             |
| <b>Taux annualisé (IC95%)</b>                              |                 | 3,32 (3,24 ; 3,39)               | 2,19 (2,11 ; 2,28)               | 2,29 (2,09 ; 2,49)              |

### 3.4.1.2 Résultats chez les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans

#### Caractéristiques des patients âgés de 6 à 11 ans

Plus de la moitié des patients (309 patients, 55,9%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR (patients F/F), les génotypes des autres patients étaient répartis de la façon suivante :

- Patients F/FM : 184 patients, 33,3%,
- Patients F/FR : 25 patients, 4,5%,
- Patients F/« gating » : 2 patients, 0,4%,
- Patients F/autre : 33 patients, 6,0%.

Les 244 patients naïfs de traitement étaient majoritairement de génotype F/FM (74,6%) et les patients antérieurement traités par modulateurs du CFTR étaient très majoritairement des patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

Tableau 11 : Nombre de patients selon les différents génotypes (patients âgés de 6 à 11 ans)

|                   | Population totale<br>n=553 | Patients naïfs<br>n=244 | Patients antérieurement<br>traités<br>n=303 |
|-------------------|----------------------------|-------------------------|---|
| Patients F/F      | 309 (55,9)                 | 12 (4,9)                | 293 (96,7)                                  |
| Patients F/FM     | 184 (33,3)                 | 182 (74,6)              | 1 (0,3)                                     |
| Patients F/FR     | 25 (4,5)                   | 17 (7,0)                | 7 (2,3)                                     |
| Patients F/gating | 2 (0,4)                    | 0                       | 2 (0,7)                                     |
| Patients F/autre  | 33 (6,0)                   | 33 (13,5)               | 0   |

Parmi les 553 patients inclus, les données de suivi à 6 mois étaient disponibles dans le registre à fin décembre 2023 pour 519 patients (93,9%) et celles à 12 mois pour 218 (39,4%) ; le suivi à 18 mois était disponible pour seulement 28 patients (5,1%) et au-delà pour 2 patients. Compte tenu de ces effectifs, seuls les résultats jusqu'à 1 an sont décrits.

Les analyses en sous-groupes n'étaient prévues que si l'effectif était d'au moins 30 patients.

Les patients étaient âgés en moyenne de 8,8 ans (médiane 8,6 ans), 54,6% étaient de sexe masculin. L'âge moyen des patients était sensiblement comparable selon les mutations et selon que les patients avaient été ou non antérieurement traités par modulateur du CFTR.

**Tableau 12 : Caractéristiques démographiques des patients (patients âgés de 6 à 11 ans)**

|                     | Population totale<br>n=553 | Patients F/F<br>n=309 | Patients F/FM<br>n=184 | Patients F/autre<br>n=33 | Patients naïfs<br>n=244 | Patients antérieurement traités<br>n=303 |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| Age, ans            |                            |                       |                        |                          |                         |  |
| Moyenne (ET)        | 8,8 (1,89)                 | 8,8 (1,90)            | 8,6 (1,81)             | 8,5 (1,95)               | 8,7 (1,85)              | 8,8 (1,90)                               |
| Médiane             | 8,6                        | 8,7                   | 8,3                    | 8,2                      | 8,4                     | 8,7                                      |
| Min-Max             | 6-12                       | 6,0-12,0              | 6,0-12,0               | 6,0-11,9                 | 6,0-12,0                | 6,0-12,0                                 |
| Sexe, hommes, n (%) | 302 (54,6)                 | 171 (55,3)            | 99 (53,8)              | 18 (54,5)                | 130 (53,3)              | 168 (55,4)                               |

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, le z-score moyen du poids était de -0,61, le z-score moyen de la taille était de -0,39 et le z-score de l'IMC était de -0,33.

Le VEMS moyen était de 1,5 litre et de 91,3% de la valeur théorique.

En termes de comorbidités, 2,9% des patients avaient un diabète de type 2, dont 60,0% traités par insuline, la majorité des patients (92,7%) avaient une insuffisance pancréatique. Seulement 3 patients (0,5%) avaient une maladie hépatique et avaient bénéficié d'une greffe du foie.

Une hémoptysie d'abondance légère à modérée était rapportée chez un seul patient.

### Antécédents de traitement des patients âgés de 6 à 11 ans

Un peu plus de la moitié (55,4%) des patients étaient ou avaient été traités par un modulateur du CFTR. La grande majorité des patients homozygotes pour la mutation *F508del* étaient ou avaient été traités par un modulateur du CFTR (96,1%).

Seulement 4 patients étaient traités par oxygénothérapie et 4 patients par ventilation non invasive (0,8%) ; 22 patients (4,3%) recevaient une nutrition entérale.

Aucun patient n'était en attente de greffe.

### Caractéristiques du traitement chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, 66,7% des patients ont débuté le traitement par le schéma posologique recommandé, sans différence notable selon les différents génotypes

La très grande majorité des patients (97% ou plus aux différentes dates d'évaluation) ont été traités de façon continue. Un faible nombre de patients a arrêté définitivement le traitement, 12 patients (2,2 %) ayant arrêté définitivement le traitement au cours de la période de suivi (suivi moyen de 8,9 mois (écart-type 3,85)).

## Suivi de la mortalité chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Aucun patient n'est décédé pendant le suivi.

## Evolution des hospitalisations chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Dans la population totale de l'étude, tandis que 39 patients âgés de 6 à 11 ans et plus (7,3%, dont 20 patients naïfs de traitement par modulateurs du CFTR) avaient été hospitalisés (hospitalisation non programmée) au moins une fois pendant l'année précédant l'instauration du traitement par la trithérapie, 9 patients (4,1%, dont 7 patients naïfs de traitement par modulateurs du CFTR) étaient hospitalisés pendant la 1ère année de traitement.

## Evolution des exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose ayant nécessité un traitement antibiotique par voie intra-veineuse chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Pendant les 3 années précédant l'instauration du traitement, environ 10% des patients ont nécessité un traitement antibiotique par voie intra-veineuse chaque année et, en moyenne, de 1,2, 1,3 et 1,5 respectivement pendant l'année -3, l'année -2 et l'année -1. Après instauration de la trithérapie, ils n'étaient plus que 1,8% pendant la 1ère année de traitement et chez ces patients, la fréquence des traitements par antibiotiques IV était de 1,0 par an.

L'incidence annualisée des épisodes ayant nécessité un traitement antibiotique par voie IV était de 0,12 (IC95% [0,10 ;0,15]) à 0,15 (IC95% [0,11 ;0,18]) pendant les 3 années précédant l'instauration du traitement et de 0,02 (IC95% [0,00 ;0,04]) pendant la 1ère année suivant son instauration.

La durée de traitement de chaque épisode était relativement stable.

## Evolution du VEMS chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Le VEMS moyen à la date index était de 91,3% de la valeur théorique. Une amélioration de 9,9 points de pourcentage était observée dès le 1er mois et se maintenait ensuite jusqu'au mois 12.

L'amélioration du VEMS était comparable selon que les patients étaient naïfs de traitements modulateurs du CFTR ou ayant déjà reçu ces traitements.

Tableau 13 : VEMS en pourcentage de la valeur théorique et amélioration du VEMS selon le génotype (patients âgés de 6 à 11 ans)

|  | Population totale | Patients F/F | Patients F/FM | Patients F/autre | Patients naïfs | Patients antérieurement traités |
|--|-------------------|--------------|---------------|------------------|----------------|---------------------------------|
| Effectifs à l'inclusion                  | 553               | 309          | 184           | 33               | 244            | 303                             |
| Mois 1, n*                               | 420               | 221          | 153           | 24               | 200            | 217                             |
| VEMS moyen initial, % (ET)               | 91,8 (17,39)      | 91,1 (16,85) | 90,9 (16,58)  | 98,2 (21,45)     | 91,7 (17,29)   | 91,7 (17,52)                    |
| Variation moyenne absolue au mois 1 (ET) | 9,9 (13,57)       | 9,4 (13,15)  | 10,7 (13,07)  | 7,8 (16,63)      | 10,2 (13,71)   | 9,4 (13,22)                     |
| Mois 6, n*                               | 443               | 234          | 159           | 29               | 209            | 230                             |
| VEMS moyen initial, % (ET)               | 91,2 (17,26)      | 90,1 (16,27) | 90,9 (16,14)  | 95,0 (23,75)     | 91,6 (17,53)   | 90,8 (17,14)                    |
| Variation moyenne absolue au mois 6 (ET) | 10,1 (14,85)      | 9,9 (14,25)  | 11,3 (14,41)  | 7,3 (19,47)      | 10,8 (15,21)   | 9,5 (14,62)                     |
| Mois 12, n*                              | 201               | 34           | 143           | 20               | 169            | 32                              |
| VEMS moyen initial, % (ET)               | 91,3 (17,19)      | 86,4 (16,73) | 91,3 (16,03)  | 95,8 (22,84)     | 92,1 (16,86)   | 86,9 (18,50)                    |

|  |             |              |              |             |             |             |
|--|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Variation moyenne absolue au mois 12 (ET)</b> | 9,6 (14,54) | 10,7 (12,20) | 10,3 (14,75) | 6,2 (13,82) | 9,5 (14,92) | 9,9 (12,58) |
|--|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|

\* : patients disposant d'une mesure initiale et d'une mesure au mois concerné.

### Evolution des traitements par oxygène et nutrition entérale chez les patients âgés de 6 à 11 ans

En raison du faible nombre de patients bénéficiant d'un traitement par oxygène ou d'une nutrition entérale, les résultats ne sont pas présentés.

### Evolution des paramètres nutritionnels chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Chez les 511 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 6 mois, le z-score du poids s'améliorait de +0,13 (valeur initiale -0,62) et chez les 214 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 12 mois, le z-score du poids s'améliorait de +0,14 (valeur initiale -0,68).

Chez les 513 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 6 mois, le z-score de l'IMC s'améliorait de +0,19 (valeur initiale -0,55) et chez les 214 patients avec une mesure initiale et une mesure de suivi à 12 mois, le z-score de l'IMC s'améliorait de +0,27 (valeur initiale -0,65).

### Tolérance chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Pendant la 1<sup>ère</sup> année, 64,7% des patients ont rapporté un événement indésirable respiratoire et 69,3% des patients ont rapporté un événement indésirable non respiratoire.

Tableau 14 : Evénements indésirables (patients âgés de 6 à 11 ans)

|   | Total<br>n=553 | Pendant l'AN1<br>n=218 | Pendant l'AN2<br>n=2 |
|---|----------------|------------------------|----------------------|
| <b>Nombre total d'EI</b>                            | 2099           | 755                    | 0                    |
| <b>El respiratoires</b>                             |                |                        |                      |
| Patients avec au moins 1 EI respiratoire, n (%)     |                | 141 (64,7)             | -                    |
| Nombre d'événements, n (%)                          | 698            | 272                    | -                    |
| Taux annualisé (IC95%)                              |                | 1,93 (1,70 ; 2,16)     | -                    |
| <b>El non respiratoires</b>                         |                |                        |                      |
| Patients avec au moins 1 EI non respiratoire, n (%) |                | 151 (69,3)             | -                    |
| Nombre d'événements, n (%)                          | 1401           | 483                    | -                    |
| Taux annualisé (IC95%)                              |                | 3,20 (2,91 ; 3,48)     | -                    |

### 3.4.2 Données du programme d'accès précoce chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans

Le 1<sup>er</sup> rapport d'analyse couvrant la période allant du 7 septembre 2023 au 7 avril 2024 avait été fourni dans le cadre de la demande de renouvellement de l'accès précoce. Dans le cadre de la présente demande, le laboratoire a fourni une mise à jour couvrant la période allant du 7 septembre 2023 au 15 septembre 2024 qui porte sur 66 patients supplémentaires et une durée médiane de suivi plus importante (8,9 mois versus 3,9 mois).

Un total de 468 demandes d'accès au traitement ont été reçues, parmi lesquelles 2 ont été refusées en raison d'un âge supérieur à 6 ans. Parmi les demandes acceptées 457 patients ont été inclus (98,1%), parmi lesquels 389 patients (85,1%) ont reçu au moins une dose de

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Chez 389 patients exposés au traitement, au moins une fiche (instauration du traitement, suivi ou arrêt) a été reçue ; 338 patients (90,9% des 372 attendus) disposaient d'une fiche de suivi du mois 1 et 224 patients (69,8% des 321 attendus) disposaient d'une fiche de suivi du mois 6. Un total de 39 fiches d'arrêt du traitement ont été reçues (parmi lesquelles 34 concernaient des patients ayant atteint l'âge de 6 ans et chez 1 patient l'observation d'un EI jugé lié au traitement).

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 3,7 ans. Un peu plus de la moitié (52,1%) était de sexe masculin. La totalité des patients avait au moins une mutation *F508del*. La moitié des 457 patients (49,9%) étaient ou avaient été traités par modulateur du CFTR.

A la date de la demande d'accès au traitement, aucun patient n'était traité par oxygène, 3 patients étaient traités par ventilation non invasive, 19 patients (4,2%) recevaient une nutrition entérale, 165 patients (36,3%) étaient traités par aérosols de mucolytiques et 43 patients (9,4%) étaient traités par antibiotique et/ou antifongique au long cours.

Les principaux résultats concernant le z-score de l'IMC, le taux de chlorures dans la sueur et le nombre de jours de traitement antibiotique pendant les 6 premiers mois du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sont détaillés dans le tableau ci-après.

Tableau 15 : Principaux résultats cliniques jusqu'au 6ème mois

|   | Instauration<br>n=380 | Mois 1<br>n=338 | Mois 2<br>n=176 | Mois 3<br>n=297 | Mois 6<br>n=224 |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>z-score de l'IMC</b>   |                       |                 |                 |                 |                 |
| Valeur à l'inclusion, n   | 356                   | 312             | 159             | 267             | 176             |
| Moyenne (ET)  | -0,06 (0,98)          | 0,06 (0,99)     | 0,18 (1,01)     | 0,15 (0,95)     | 0,15 (0,89)     |
| Médiane   | -0,10                 | 0,03            | -0,06           | 0,09            | 0,10            |
| Variation par rapport à l'instauration, n                                     | --                    | 299             | 153             | 257             | 169             |
| Moyenne (ET)  | --                    | 0,12 (0,46)     | 0,23 (0,55)     | 0,17 (0,56)     | 0,21 (0,66)     |
| Médiane   | --                    | 0,05            | 0,20            | 0,13            | 0,15            |
| <b>Taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)</b>                               |                       |                 |                 |                 |                 |
| Valeur à l'inclusion, n   | 361                   | 249             | 44              | 80              | 43              |
| Moyenne (ET)  | 80,63 (26,65)         | 33,01 (17,53)   | 30,18 (23,15)   | 31,89 (16,72)   | 28,53 (17,46)   |
| Médiane   | 88,0                  | 30,0            | 22,5            | 28,0            | 24,0            |
| Variation par rapport à l'instauration, n                                     | --                    | 236             | 42              | 76              | 42              |
| Moyenne (ET)  | --                    | -48,33 (24,94)  | -43,31 (25,31)  | -45,21 (32,00)  | -40,90 (33,65)  |
| Médiane   | --                    | -51,50          | -45,00          | -48,00          | -48,50          |
| <b>Antibiothérapie</b>  |                       |                 |                 |                 |                 |
| Nombre cumulé de jours d'antibiotiques IV/oral depuis la précédente visite, n | 338                   | 291             | 117             | 221             | 171             |
| Moyenne (ET)  | 5,55 (9,63)           | 2,93 (6,05)     | 1,90 (5,86)     | 3,33 (7,88)     | 6,16 (13,14)    |
| Médiane   | 0                     | 0               | 0               | 0               | 0               |

|   |    |               |               |               |              |
|---|----|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Variation par rapport à l'instauration, n | -- | 264           | 103           | 192           | 151          |
| Moyenne (ET)                              | -- | -2,93 (10,04) | -4,90 (10,10) | -1,68 (10,92) | 1,56 (12,68) |
| Médiane                                   | -- | 0             | 0             | 0             | 0            |

L'évaluation de la qualité de vie était renseignée chez 244 patients à l'instauration. L'évolution de la qualité de vie a été analysée chez 218 patients au mois 1, 123 patients au mois 2, 186 patients au mois 3 et 152 patients au mois 6. Pendant le suivi, il a été observé une augmentation du pourcentage de patients avec une impression globale de la qualité de vie bonne ou très bonne : 83,7% au mois 1, 86,5% au mois 2, 87,0% au mois 3 et 83,4% au mois 6. L'impression de changement de la qualité de vie des enfants depuis l'instauration du traitement a été jugée « améliorée » (valeur au mois considéré - valeur à l'instauration) par un pourcentage croissant de parents : 32,6% au mois 1, 39,8% au mois 2, 45,2% au mois 3 et 43,4% au mois 6, et moins bonne chez environ 10% des parents/enfants (respectivement 10,6%, 9,8%, 12,9% et 11,2%).

### 3.4.3 Etude post-commercialisation internationale (étude PASS)

L'étude s'appuie sur le registre de la fondation pour la mucoviscidose aux Etats-Unis (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, US CFFPR) et sur le registre allemand de la mucoviscidose (German Cystic Fibrosis Registry). Les deux registres ont été analysés séparément. Aux Etats-Unis, le registre utilise les données de dispensation, permettant ainsi de définir la date d'instauration du traitement par la trithérapie et d'ancrer les années de traitement sur cette date. En Allemagne, le registre fonctionne par année civile, par conséquent l'an 1 de suivi correspond à l'année civile pendant laquelle le traitement a été débuté. Cet an 1 réunit donc, par construction, des données relatives à la fois à la période avant et après instauration du traitement et doit être examiné avec prudence.

Il était prévu d'analyser deux périodes :

- La période avant traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Données disponibles pendant les 5 années précédant l'instauration du traitement : la date index étant la date exacte du début de traitement pour le registre aux Etats-Unis et l'année civile du début du traitement pour le registre en Allemagne.

- La période après instauration du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

La période de suivi de 5 ans correspond aux 5 années suivant la date d'instauration du traitement pour le registre américain et aux 5 années civiles comprenant l'année d'instauration du traitement pour le registre allemand.

Etaient inclus dans cette étude observationnelle les patients débutant un traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor :

- Registre US CFFPR : entre le 21 octobre 2019 et le 31 décembre 2020,
- Registre Allemand : entre le 21 août 2020 et le 31 décembre 2021.

Pour chacune des années de suivi, seuls les patients poursuivant le traitement pendant l'année précédente ont été retenus.

### Résultats du registre américain

Un total de 16 106 patients ayant débuté un traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à partir du 21 octobre 2019 ont été inclus dans l'étude. Parmi les 16 106 patients, 10 831 (67%) avaient complété 3 années de traitement et ont été pris en compte pour l'analyse de l'année 4. A la date du 31 décembre 2023, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 35,2 mois (médiane 46,0 mois). Chez les

patients pris en compte pour l'analyse de l'année 4, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 46,3 mois (médiane 47,0 mois).

A la date d'instauration du traitement, les patients étaient âgés en moyenne de 27,4 ans et 73,9% de 18 ans ou plus ; 47,8% étaient des femmes.

La très grande majorité des patients avaient au moins une mutation *F508del* (99,0%), la répartition selon le génotype était la suivante : F/F : 54,8%, F/FM : 25,4%, F/FR : 8,4%, F/gating : 3,9%, F/autre et déterminée : 5,5%, F/inconnue ou non documentée : 1,0%, autre/inconnue ou non documentée : 1,0%.

Le VEMS initial était en moyenne de 72,1% de la valeur théorique et 60,9% avaient déjà été traités par un modulateur du gène CFTR.

Un taux annuel des décès de 0,65 pour 100 années-patient (IC95% [0,58 ;0,72]) a été observé pendant la totalité du suivi avec un total de 308 décès : 86 pendant l'année 1, 95 pendant l'année 2, 75 pendant l'année 3 et 49 pendant l'année 4.

Dans le registre, chez les patients âgés de 12 ans et plus et ayant au moins une mutation *F508del*, le taux de décès historique d'un suivi longitudinal de 5 ans des patients du registre, avant l'introduction de la trithérapie, était de 2,34 pour 100 années-patient (IC95% [2,22 ;2,46]).

Le taux annuel de greffe de poumon a été de 0,14 pour 100 années-patient (IC95% [0,11 ;0,18]) pendant la totalité du suivi.

Dans le registre, chez les patients âgés de 12 ans et plus et ayant au moins une mutation *F508del*, le taux de greffe du poumon historique d'un suivi longitudinal de 5 ans des patients du registre, avant l'introduction de la trithérapie, était de 1,63 pour 100 années-patient. (IC95% [1,53 ;1,73]). Le taux d'hospitalisation passait de 0,81 par année-patient avant l'instauration du traitement à 0,27 par année-patient pendant la totalité du suivi.

Le taux d'exacerbations passait de 0,79 par année-patient avant l'instauration du traitement à 0,20 par année-patient pendant la totalité du suivi. Chez les 15 151 patients avec un VEMS documenté pendant l'année précédant l'instauration du traitement, le VEMS moyen était de 72,1% de la valeur théorique. L'amélioration du VEMS était de 7,7 points de pourcentage pendant la 1ère année de traitement et de respectivement 8,6, 8,0 et 7,7 pendant les trois années suivantes.

Chez les 15 747 patients avec une mesure de l'IMC pendant l'année précédant l'instauration du traitement, l'IMC moyen initial était de 22,3 kg/m<sup>2</sup>. L'augmentation de l'IMC était de +0,97 pendant la 1ère année de traitement et de respectivement +1,56, 1,71 et 1,92 pendant les trois années suivantes.

## Résultats du registre allemand

Parmi les patients inscrits dans le registre en 2020 et/ou 2021, 2 858 patients ayant débuté un traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont été inclus dans l'étude. Parmi les 2 858 patients, 1 392 (48,7%) avaient complété trois années de traitement et ont été pris en compte pour l'analyse de l'année 4. A la date du 31 décembre 2023, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 32,5 mois (médiane 35,6 mois). Chez les patients pris en compte pour l'analyse de l'année 4, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 38,2 mois (médiane 38,4 mois).

A la date d'instauration du traitement, les patients étaient âgés en moyenne de 27,2 ans et 75,9% de 18 ans ou plus ; 48,4% étaient des femmes.

La très grande majorité des patients avaient au moins une mutation *F508del* (99,1%), la répartition selon le génotype était la suivante : F/F : 57,0%, F/FM : 32,0%, F/FR : 4,5%, F/gating : 1,8%, F/autre et déterminée : 3,6%, F/inconnue ou non documentée : 0,3%, Autre/inconnue ou non documentée : 1,0%.

Le VEMS initial était en moyenne de 72,1% de la valeur théorique et 46,0% des patients avaient déjà été traités par un modulateur du gène CFTR.

Un total de 14 décès a été observé pendant la totalité du suivi : aucun pendant l'année 1, 7 pendant l'année 2, 6 pendant l'année 3 et 1 pendant l'année 4, avec un taux de décès de 0,16 pour 100 années-patient (IC95% [0,08 ;0,27]) pendant la totalité du suivi.

Dans le registre, chez les patients âgés de 12 ans et plus et ayant au moins une mutation *F508del*, le taux de décès d'une cohorte historique, avant l'année d'introduction de la trithérapie, était de 1,53 pour 100 patients-années (IC95% [1,35 ;1,73]).

Le taux de greffe de poumon a été de 0,03 pour 100 patients-années (IC95% [0,00 ;0,09]) pendant la totalité de la période de suivi. Dans le registre, chez les patients âgés de 12 ans et plus et ayant au moins une mutation *F508del*, le taux de greffe du poumon d'une cohorte historique, avant l'année d'introduction de la trithérapie, était de 1,05 pour 100 patients-années (IC95% [0,90 ;1,22]).

Le nombre moyen annuel d'hospitalisations passait de 0,62 par patient pendant l'année précédant l'instauration du traitement à 0,25 par patient-année pendant la totalité du suivi.

Le nombre moyen annuel d'exacerbations passait de 0,93 par patient pendant l'année précédant l'instauration du traitement à 0,32 par patient-année pendant la totalité du suivi.

Chez les 2 651 patients avec un VEMS documenté pendant l'année précédant l'instauration du traitement, le VEMS moyen était de 72,1% de la valeur théorique. L'amélioration du VEMS était de 5,3 points de pourcentage pendant la 1ère année de traitement et de respectivement 9,8, 9,5 et 9,8 pendant les trois années suivantes.

Chez les 2 672 patients avec une mesure de l'IMC pendant l'année précédant l'instauration du traitement, l'IMC moyen initial était de 20,7 kg/m<sup>2</sup>. L'augmentation de l'IMC était de +0,65 pendant la 1ère année de traitement et de respectivement +1,43, +1,69 et 1,85 pendant les trois années suivantes.

### 3.5 Modification du parcours de soins

Les résultats descriptifs de l'étude post-inscription basée sur l'analyse du registre permettent d'observer une diminution :

- du nombre de patients éligibles à la greffe du poumon chez les patients âgés de 12 ans et plus,
- des hospitalisations,
- des exacerbations ayant nécessité un traitement antibiotique par voie IV chez les patients traités par la trithérapie,
- du traitement par oxygène et par nutrition entérale.

La comparaison des données du registre de l'année 2023 à celles de 2019<sup>13</sup>, avant la mise à disposition de la trithérapie, met en évidence une diminution de 57% du nombre total d'hospitalisations complètes ; alors que le nombre de patients vus dans l'année a augmenté de plus de 7% entre les deux années considérées. Cette diminution est la résultante de la baisse simultanée du nombre de patients ayant eu une hospitalisation complète (-40%) et du nombre moyen de jours d'hospitalisation complète (-28%).

<sup>13</sup> Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2019. Accessible à l'adresse [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_bilan\\_2019.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2019.pdf).

**Tableau 16 : Evolution des hospitalisations complètes entre 2019 (avant la mise à disposition de KAFTRIO) et 2023**

|   | 2019<br>N = 7 160 | 2023<br>N = 7 688 | Variation<br>+ 7,4% |
|---|-------------------|-------------------|---------------------|
| Nombre de patients ayant eu au moins une hospitalisation complète | 1 964             | 1 185             | - 39,7%             |
| Jours d'hospitalisation complète (Moyenne)                        | 19,5              | 14,0              | - 28,2%             |
| Nombre total de jours d'hospitalisation complète                  | 38 298            | 16 590            | - 56,7%             |

Source : tableaux 10.1 des bilans 2019 et 2023

### 3.6 Programme d'études

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

#### → Dans l'indication évaluée

| Nom de l'étude   | Schéma de l'étude  | Disponibilité des données |
|--|--|---------------------------|
| <b>Chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans ayant complété l'étude 111</b> |  |                           |
| Etude 112  | Etude d'extension, en ouvert, jusqu'à 96 semaines de traitement chez les patients âgés de 2 à 5 ans ayant terminé l'étude 111. | Q3 2026                   |

#### Études non interventionnelles

- PASS (Post-authorisation safety study) en cours chez les patients âgés de 2 ans et plus, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, la progression de la maladie, les grossesses ainsi que l'utilisation d'ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor dans les conditions réelles d'utilisation (VX20-445-120).
- Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans : une étude d'efficacité à long terme, post-autorisation, sera mise en place à la demande du CHMP. Le protocole, soumis en juin 2024, est en cours d'évaluation par l'EMA. Cette étude a pour objectif de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité de la trithérapie chez les patients atteints de mucoviscidose, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Il est prévu de comparer, à partir des registres disponibles, la progression de la maladie chez les patients âgés de 2 à 5 ans traités par la trithérapie à celle d'une cohorte contemporaine et appariée de patients âgés de 2 à 5 ans n'ayant jamais été traités par la trithérapie ainsi qu'à celle d'une cohorte historique (fin des inclusions prévues en décembre 2024, rapport final attendu avant le 31 décembre 2029).
- Une étude post-inscription afin de décrire l'utilisation et les résultats en vraie vie de la trithérapie en France chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del*.

#### → Dans d'autres indications

| Nom de l'étude  | Schéma de l'étude   | Disponibilité des données |
|---|---|---------------------------|
| <b>Chez des patients âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base des données in vitro</b> |   |                           |
| Etude 125   | Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines, chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant participé à l'étude de phase III 124. | Q3 2025                   |

**Chez des patients âgés de 12 à moins de 24 mois, porteurs d'au moins une mutation F508del ou non porteurs d'une mutation F508del et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base des données in vitro**

|           |  |         |
|-----------|--|---------|
| Etude 122 | Etude de phase III, non comparative, d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif est d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité et l'efficacité de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les enfants âgés de 12 à moins de 24 mois | Q4 2025 |
| Etude 123 | Etude d'extension, en ouvert, jusqu'à 96 semaines, chez les patients âgés de 12 à moins de 24 mois, ayant participé à l'étude de phase III 122.  | Q3 2027 |

## 4. Discussion

**Lors de l'évaluation initiale de la trithérapie**, la Commission avait relevé que 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 amélioration moyenne 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 soulignait qu'il s'agit du premier médicament dans cette maladie apportant des résultats d'efficacité d'une telle ampleur et avait octroyé une amélioration du service médical rendu importante de niveau II dans la prise en charge thérapeutique (Avis du 18 novembre 2020).

Chez les 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, la Commission avait relevé que les résultats des études 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-même démontré une efficacité cliniquement pertinente notable par rapport au placebo (Avis du 27 octobre 2021 - ASMR IV versus ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor).

**Les nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de la réévaluation portent sur des études d'extension et une analyse descriptive issue des données du registre de la muco-viscidose, afin de répondre à la demande de la Commission.**

Dans le cadre des 7 études d'extension réalisées à la suite des études cliniques initiales, 1 266 patients ont reçu au moins une dose d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, parmi lesquels 1 015 étaient âgés de 12 ans ou plus, 180 étaient âgés de 6 à moins de 12 ans et 71 étaient âgés de 2 à moins de 6 ans. Leurs résultats suggèrent un maintien du bénéfice clinique observé à 4 ou 24 semaines dans les études initiales, jusqu'à 192 semaines (près de 4 ans) sur la fonction pulmonaire, la fonction CFTR mesurée par le taux de chlorures dans la sueur et sur les paramètres nutritionnels. Une diminution du nombre d'exacerbations a été observée jusqu'à 192 semaines.

Une étude post-inscription française a été mise en place afin de répondre à la demande de la Commission 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.

### – Patients âgés de 12 ans et plus

A la date de clôture de la base du 31/07/2024, 6 588 patients âgés de 12 ans et plus étaient enregistrés dans le registre, parmi lesquels 4 323 (65,6%) étaient ou avaient été traités par la trithérapie dont 3 855 (58,5%) avec au moins une mutation *F508del* du gène CFTR. Parmi ces patients, 3 313 (50,3%) répondaient aux critères d'inclusion dans l'étude.

Un total de 641 patients (19,3%) avaient un VEMS < 40% à la date d'instauration du traitement par la trithérapie (date index).

Parmi les 3 313 patients analysés, 89,5% bénéficiaient d'un suivi à 12 mois, 61,5% d'un suivi à 24 mois et 9,9% d'un suivi à 36 mois. Les patients suivis jusqu'à 36 mois ont débuté le traitement dans le cadre de l'ATU nominative, et correspondent à des patients ayant une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme.

A la date index, les patients étaient âgés en moyenne de 27,6 ans. Le VEMS moyen était de 65,4% de la valeur théorique et 53,7% des patients avaient déjà été traités par un modulateur du CFTR.

Après un suivi moyen de 21,2 mois, 16 patients sont décédés (soit 0,5% sur l'ensemble du suivi).

La majorité des décès (12 des 16 décès, 75%) ont été observés chez les patients sévères avec un VEMS <40%.

Une chute du nombre de patients éligibles à la greffe pulmonaire a été observée dès le 1er mois de traitement et tout au long du suivi. A la date index, 72 patients (2,2%) étaient éligibles à la greffe du poumon, ils n'étaient plus que 19 (0,7%) au mois 1, 4 (0,1%) au mois 12, 2 (0,1%) au mois 18 et aucun patient aux mois 24, 30 et 36.

A l'instauration du traitement par la trithérapie, 92% de ces patients (66 des 72 patients) avaient un VEMS <40%. Seulement 5 patients ont été greffés pendant la période de de suivi.

Chez les 654 patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans, un pourcentage moins élevé de patients hospitalisés au moins une fois (hospitalisation non programmée) était observé entre l'année précédant l'instauration du traitement par la trithérapie et les 2 années suivantes : 9,8% des patients étaient hospitalisés avant l'instauration du traitement, 4,7%, pendant la 1ère année de traitement et 1,0% pendant la 2ème année de traitement.

Chez les 2 545 patients âgés de 18 ans et plus, un pourcentage moins élevé de patients hospitalisés au moins une fois (hospitalisation complète) était également observé entre l'année précédant l'instauration du traitement par la trithérapie et les 2 années suivantes. Le taux annualisé des hospitalisations passait de 0,52 (IC95% [0,49 ;0,54]) pendant l'année précédant l'instauration du traitement, à 0,15 (IC95% [0,13 ;0,16]) pendant la 1ère année de traitement par la trithérapie et 0,16 (IC95% [0,14 ;0,18]) la 2ème année de traitement.

Le nombre moyen annuel d'exacerbations ayant nécessité un traitement antibiotique par voie IV par patient traité est passé de 0,76 à 0,92 pendant les 3 années précédant l'instauration du traitement, à 0,07 pendant la 1ère année de traitement par la trithérapie et 0,22 pendant la 2ème année de traitement.

Avant l'instauration du traitement, le VEMS moyen était de 65,4% de la valeur théorique. Une amélioration a été observée dès le 1er mois après instauration du traitement, amélioration qui s'est maintenue pendant le suivi. L'amélioration du VEMS était ainsi de :

- 13,8 points de pourcentage au mois 1,
- 14,8 points de pourcentage au mois 12 et

- 15,9 points de pourcentage au mois 24.

L'amélioration était de 17,1 points de pourcentage au mois 36 qui a concerné des patients avec une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme.

Les résultats sur la qualité de vie sur la base du questionnaire CFQ-R suggèrent une amélioration de différents paramètres.

Une amélioration des paramètres nutritionnels était observée.

### - Patients âgés de 6 à 11 ans

A la date du 15 octobre 2024, 1 422 patients âgés de 6 à 11 ans étaient enregistrés dans le registre, parmi lesquels 736 (51,8%) étaient ou avaient été traités par la trithérapie et 681 (47,9%) traités par la trithérapie et ayant au moins une mutation *F508del* du gène CFTR. Parmi ces patients, 553 (38,9%) ont été inclus dans l'étude. Parmi les 553 patients analysés :

- 505 (91,9%) bénéficiaient d'un suivi à 1 mois,
- 519 (93,9%) bénéficiaient d'un suivi à 6 mois et
- 218 (39,4%) bénéficiaient d'un suivi à 12 mois.

Seulement 28 patients (5,1%) bénéficiaient d'un suivi à 18 mois et 2 patients au-delà. Compte tenu de ces effectifs, seuls les résultats jusqu'à 1 an ont été décrits. Les patients étaient âgés en moyenne de 8,8 ans, 54,6% étaient de sexe masculin. Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, le z-score moyen du poids était de -0,61, le z-score moyen de la taille était de -0,39 et le z-score de l'IMC était de -0,33.

Le VEMS moyen était de 1,5 litre et de 91,3% de la valeur théorique. Un peu plus de la moitié (55,4%) des patients étaient ou avaient été traités par un modulateur du CFTR.

Aucun patient n'est décédé pendant le suivi.

Aucun patient âgé de 6 à moins de 12 ans n'était en attente de greffe avant l'instauration du traitement par la trithérapie et aucun patient n'a été greffé pendant le suivi.

Un total de 39 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (7,3%, dont 20 patients naïfs de traitement par modulateurs du CFTR) avaient été hospitalisés (hospitalisation non programmée) au moins une fois pendant l'année précédant l'instauration du traitement par la trithérapie, 9 patients (4,1%, dont 7 patients naïfs de traitement par modulateurs du CFTR) étaient hospitalisés pendant la 1ère année de traitement. Le taux annualisé d'hospitalisations n'a pas été calculé (les données nécessaires au calcul n'étant pas disponible dans le registre).

Pendant les 3 années précédant l'instauration du traitement, environ 10% des patients ont nécessité un traitement antibiotique par voie intra-veineuse chaque année et, en moyenne, de 1,2 à 1,5 traitement par an. Après instauration du traitement par la trithérapie, ils n'étaient plus que 1,8% pendant la 1ère année de traitement.

Le taux annualisé des épisodes ayant nécessité un traitement antibiotique par voie IV était de 0,12 à 0,15 pendant les 3 années précédant l'instauration du traitement et de 0,02 pendant la 1ère année suivant son instauration.

Dans la population des patients âgés de 6 à moins de 12 ans incluse dans l'étude, le VEMS moyen à la date index était de 91,3% de la valeur théorique. Une amélioration de 9,9 points de pourcentage était observée dès le 1er mois et se maintenait ensuite jusqu'au mois 12.

Une amélioration des paramètres nutritionnels était observée.

On ne dispose pas de données de qualité de vie chez l'enfant.

Les nouvelles données de tolérance ne mettent pas évidence de nouveau signal. Le profil de tolérance est notamment caractérisé par des élévations des transaminases nécessitant une surveillance ; un point d'attention est requis sur la possibilité de troubles comportementaux chez les jeunes enfants.

La Commission relève la qualité remarquable du registre de la mucoviscidose qui a permis de répondre à ses attentes de disposer de données lui permettant d'apprécier l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, à plus long terme, de cette association qui avait montré un bénéfice notable dans les études de phase III initiales avec un recul maximal de 24 semaines. Les résultats descriptifs objectifs montrent une diminution du nombre d'hospitalisations, de la consommation de soins (notamment d'antibiotiques), du recours à la nutrition entérale, un effondrement du nombre de transplantations pulmonaires et des décès.

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

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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

Compte tenu des données cliniques disponibles et du recul d'utilisation, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence.

La durée optimale de ce traitement n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2. Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale pour les patients âgés de 2 ans et plus ou à fonction résiduelle pour les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

### 5.3 Service Médical Rendu

- 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*). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. Cette maladie multi systémique impacte la qualité de vie des patients.

- La spécialité KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec la spécialité KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 2 ans et plus atteints de mucoviscidose et 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 prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert ou non couvert selon l'indication,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans les études initiales, les résultats descriptifs des études d'extension et de l'analyse du registre de la mucoviscidose suggérant un maintien au long court de ce bénéfice,
  - d'un impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage, en termes notamment de diminution des greffes du poumon chez les patients âgés de 12 ans et plus, des hospitalisations, des exacerbations ayant nécessité un traitement antibiotique par voie IV, du recours au traitement par oxygène et par nutrition entérale,

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

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) reste important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration initiale de l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans des études de phase III chez des patients porteurs d'au moins une mutation *F508del* qui avait mis en évidence une quantité d'effet importante versus placebo (lorsqu'aucun médicament n'était disponible dans la mutation concernée) ou comparateurs cliniquement pertinents sur des critères de jugement cliniquement pertinents, avec notamment une évaluation robuste de l'amélioration de la qualité de vie, à court terme avec une durée d'étude maximale de 24 semaines,

- des résultats des 7 études d'extension en ouvert réalisées à la suite des études cliniques initiales, portant sur 1 266 patients avec un suivi allant jusqu'à 192 semaines, suggérant un maintien du bénéfice clinique observé dans les études initiales sur la fonction pulmonaire, la fonction CFTR mesurée par le taux de chlorures dans la sueur, les paramètres nutritionnels, la diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires,
- des résultats de l'étude post-inscription basée sur le registre de la mucoviscidose, de qualité remarquable, qui a permis de répondre aux attentes de la Commission de disposer de données de vie réelle permettant de renseigner l'impact de la trithérapie en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle avec notamment le constat d'une diminution du nombre d'hospitalisations, de la consommation de soins, notamment d'antibiotiques, du recours à la nutrition entérale, d'un effondrement du nombre de transplantations pulmonaires et des décès,
- du profil de tolérance de la trithérapie qui apparaît favorable, caractérisé par une élévation des transaminases, avec un point d'attention sur des troubles comportementaux,
- des effets immédiats et durables de la trithérapie, avec notamment un effondrement de la mortalité attribuable à cette maladie et la transformation radicale de sa prise en charge, auparavant non maîtrisée,

la Commission considère que KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, 75 mg/50 mg/100 mg, (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) comprimé pelliculé, KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg, 75 mg/50 mg/100 mg, (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés en sachet en association à KALYDECO 75 mg, 150 mg (ivacaftor) comprimé pelliculé, KALYDECO 59,5 mg, 75 mg (ivacaftor) granulés en sachet apportent une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).

## 5.5 Population cible

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

En 2023, le registre français de la mucoviscidose indique que 6 378 patients (parmi les 7 688 patients vus dans l'année) avaient au moins une mutation *F508del*, dont 88,0% étaient non-transplantés. Parmi ces patients, il est dénombré 5 447 patients âgés de 2 ans et plus ayant au moins une mutation *F508del* (et non porteurs d'un transplant pulmonaire).

En appliquant l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (3% par an) et en tenant compte de l'exhaustivité du registre estimée à 90%, le nombre de patients âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* serait de 6 421 en 2025.

**La population cible est estimée à 6 421 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication.