



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 JUIN 2021

ivacaftor

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

tezacaftor/ivacaftor

SYMKEVI 100 mg/150 mg

Nouvelle indication

ivacaftor

KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé

tezacaftor/ivacaftor

SYMKEVI 50 mg/75 mg

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus**, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* spécifiée dans l'AMM.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la mucoviscidose des patients âgés de 6 ans et plus :
- homozygotes pour la mutation *F508del*,

- ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* spécifiée dans l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie. Il repose sur des interventions complémentaires en particulier la prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique.

Place du médicament

Comme chez l'enfant âgé de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC→T*.

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

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

Motif de l'examen	<p>Inscription de KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé (ivacaftor) et de SYMKEVI 50 mg/75 mg (tezacaftor/ivacaftor).</p> <p>Extension d'indication de KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé (ivacaftor) et de SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor).</p>
Indications concernées	<p>KALYDECO comprimés est indiqué en association avec tezacaftor/ivacaftor dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i>.</p> <p>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 pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i>.</p>
SMR	<p>IMPORTANT dans l'indication de l'AMM chez les patients âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations spécifiées dans l'AMM.</p>
ASMR	<p>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus <u>homozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i>, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à 8 semaines de traitement avec une différence de -0,51 points (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p<0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III ayant inclus une majorité de patients (77,6%) homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et une minorité (22,4%) de patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>, - du profil de tolérance qui apparaît acceptable chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans, - du besoin médical identifié dans cette maladie rare, relayé par l'association de patients, <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les résultats exploratoires sur les paramètres biologiques, de croissance staturo-pondérale, symptomatiques et sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor), - l'absence de données comparatives à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), <p>La Commission considère que comme chez les patients âgés de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus <u>hétérozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à 8 semaines de traitement avec une différence de -0,51 points (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p<0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III ayant inclus une majorité de patients (77,6%) homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et une minorité (22,4%) de patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>, - du profil de tolérance qui apparaît acceptable chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans,

	<ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical important car non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, relayé par l'association de patients, <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les résultats exploratoires sur les paramètres biologiques, de croissance staturo-pondérale, symptomatiques et sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor), <p>la Commission considère que comme chez les patients de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T</i>.</p>
ISP	Comme chez l'enfant de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme chez l'enfant âgé de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T</i> . Chez les patients <u>homozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i> , l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). Chez les patients <u>hétérozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i> concernés par l'indication de l'AMM, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de référence.
Population cible	La population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients âgés de 6 à 11 ans peut être estimée à environ 596 patients.
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Les conditionnements de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor), en boîtes de 28 comprimés, ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</p> <p>La dose recommandée est de 1 comprimé de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) le matin. La dose recommandée est de 1 comprimé de KALYDECO (ivacaftor) le soir.</p> <p>La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription dans une extension d'indication pédiatrique de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus**. Cette association a la particularité d'être indiquée à la fois chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ainsi que chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

De plus, le laboratoire sollicite l'inscription d'un nouveau dosage à 50 mg/75 mg de tezacaftor et d'ivacaftor pour SYMKEVI, comprimé pelliculé, et d'un nouveau dosage à 75 mg d'ivacaftor pour KALYDECO, comprimé pelliculé, adaptés à l'enfant âgé de 6 à 11 ans pesant moins de 30 kg.

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg a obtenu une AMM le 31 octobre 2018. KALYDECO (ivacaftor) 150 mg a obtenu une AMM le 10 octobre 2018. L'extension d'indication a été octroyée en date du 25 novembre 2020. Il s'agit de médicaments orphelins.

Dans son avis d'inscription du 13 mai 2020¹, la Commission a octroyé aux spécialités SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg et KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, un SMR important chez les patients **âgés de 12 ans et plus**, avec une ASMR IV chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* et une ASMR III chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM.

Le tezacaftor est un correcteur sélectif de la protéine *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) qui facilite sa maturation et son transport intracellulaires vers la membrane cellulaire, avec de ce fait une augmentation du transport des ions chlorures *in vitro*. L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine *CFTR* et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal *CFTR* à la surface cellulaire.

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) s'administre en association avec KALYDECO (ivacaftor) à raison d'un comprimé de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) le matin et d'un comprimé de KALYDECO (ivacaftor) le soir, avec un repas riche en graisses.

02 INDICATIONS

02.1 KALYDECO (ivacaftor)

« KALYDECO comprimés est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).
- **En association avec tezacaftor/ivacaftor comprimés, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*,**

¹ Avis de transparence des spécialités SYMKEVI 100 mg/150 mg et de KALYDECO 150 mg du 13 mai 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT18280&18279.pdf (consulté en ligne le 17 mai 2021).
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 5/45
Avis version définitive

711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T.

- En association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* avec une mutation à fonction minimale du gène *CFTR* (voir rubrique 5.1 du RCP). »

02.2 SYMKEVI (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 *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T.* »

03 POSOLOGIE

03.1 KALYDECO (ivacaftor)

« La prescription de KALYDECO est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement, afin de confirmer la présence d'une mutation du gène *CFTR* entrant dans l'indication (voir rubrique 4.1 du RCP). Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

Posologie

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

Tableau 1 : Recommandations posologiques

[...]

	Matin	Soir
Ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor		
6 ans à < 12 ans, < 30 kg	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 ans à < 12 ans, ≥ 30 kg	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

[...]

Les doses du matin et du soir doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle avec un repas riche en graisses (voir rubrique Mode d'administration). »

03.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

« La prescription de SYMKEVI est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence d'une mutation entrant dans l'indication.

Posologie

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

Age	Matin (1 comprimé)	Soir (1 comprimé)
6 ans à < 12 ans, poids < 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg	ivacaftor 75 mg
6 ans à < 12 ans, poids ≥ 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg

[...]

Les doses du matin et du soir doivent être prises en respectant un intervalle d'environ 12 heures, avec un repas riche en graisses (voir Mode d'administration). »

04 BESOIN MEDICAL

La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), dont la plus fréquente est la mutation *F508del*. Il s'agit d'une maladie génétique grave liée à une altération de la protéine *CFTR*. En l'absence de protéine *CFTR* fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique et pancréatique exocrine notamment).

Au niveau gastro-intestinal, près de 85% des patients touchés par la mucoviscidose présentent une **insuffisance pancréatique** responsable d'une malabsorption des graisses. Le mucus présent au sein du tractus intestinal favorise les **stases (arrêt du transit), les alternances diarrhées/constipation, la malabsorption des nutriments et des vitamines**. Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance) en particulier chez les jeunes enfants.

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

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

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique² :

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

² Filière Muco CFTR. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002³. Dès le diagnostic posé, il est préconisé d'évaluer la fonction pancréatique par l'élastase-1 fécale. En cas d'insuffisance, un traitement substitutif à base d'enzymes pancréatiques ainsi qu'une supplémentation en vitamines liposolubles et en chlorure de sodium sont instaurées dès le plus jeune âge. Comme pour l'ensemble des patients, les infections respiratoires doivent être prises en charge et traitées sans tarder selon des protocoles spécifiquement établis pour les patients atteints de mucoviscidose. La kinésithérapie respiratoire est instaurée dès les premiers mois, de façon régulière.

Il existe désormais des médicaments ciblant des anomalies spécifiques :

- **ORKAMBI** (association fixe de lumacaftor (correcteur de la protéine *CFTR* qui agit directement sur la protéine *F508del-CFTR*) et d'ivacaftor (potentiateur sélectif de la protéine *CFTR*) chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.
- **KALYDECO** (ivacaftor) en monothérapie chez les patients âgés d'au moins 4 mois, et pesant plus de 5 kg, porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*,
- **KALYDECO** (ivacaftor) en association à **SYMKEVI** (association fixe de tezacaftor (correcteur sélectif de la protéine *CFTR*) et d'ivacaftor) chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*, ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*,
- **KALYDECO** (ivacaftor) en association à **KAFTRIO** (association fixe d'ivacaftor, de tezacaftor et d'elexacaftor (correcteur de la protéine *CFTR*)) chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

A noter que KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie n'a pas l'AMM chez les patients porteurs de la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

L'extension d'indication de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor), comprimé pelliculé en association à KALYDECO (ivacaftor), comprimé pelliculé concerne les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC*.

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations précitées, le besoin médical est actuellement non couvert.

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation *F508del*, le besoin est actuellement partiellement couvert par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). Il subsiste néanmoins un besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés permettant notamment de prévenir les complications et d'améliorer la qualité de vie des patients.

³ HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Janvier 2009. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec la spécialité KALYDECO (ivacaftor) dans l'extension d'indication de l'AMM sont toutes les thérapeutiques ciblant la cause physiopathologie de la mucoviscidose utilisées chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations pré-spécifiées.

05.1 Médicaments

5.1.1 Patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del*, il existe la spécialité ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), comprimé pelliculé, mentionnée dans le tableau ci-après, et retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ORKAMBI 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé (lumacaftor/ivacaftor) <i>Vertex Pharmaceuticals</i>	Oui	ORKAMBI comprimés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ⁴ .	05/12/2018 (inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR IV dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, qui comprend des traitements symptomatiques, chez les patients âgés de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> .	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

⁴ La spécialité ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), granulés dispose également d'une AMM dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

A noter que la spécialité KALYDECO⁵ (ivacaftor), comprimé pelliculé, est indiquée en monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H*⁶ du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*. Compte tenu de ces éléments, KALYDECO (ivacaftor), en monothérapie, n'est pas un comparateur cliniquement pertinent de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

La spécialité KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) dispose d'une AMM en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*. N'étant pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) n'est pas un comparateur cliniquement pertinent de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

A noter que l'étude 106 (étude de phase III réalisée avec KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) chez des patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale) est publiée⁷. L'extension d'indication de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) dans cette tranche d'âge est en cours d'évaluation par l'EMA.

Par ailleurs, la spécialité KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) a été mis à disposition dans le cadre d'une ATU nominative, sous le nom de TRIKAFTA, dans l'indication « mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme chez les patients de plus de 30 kg »⁸.

Compte tenu de ces éléments, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) n'est pas un comparateur cliniquement pertinent de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

5.1.2 Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A*→*G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G*→*A*, *3272-26A*→*G* et *3849+10kbC*→*T*.

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients âgés de 6 ans à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A*→*G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G*→*A*, *3272-26A*→*G* et *3849+10kbC*→*T*.

D'autres traitements sont utilisés dans la prise en charge de la mucoviscidose :

⁵ La spécialité KALYDECO (ivacaftor), comprimé pelliculé dispose également d'une AMM en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, et en monothérapie dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

⁶ Indication non remboursable.

⁷ Zemanich E.T., et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One *F508del* Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021.

⁸ ANSM. Référentiel des ATU nominatives. TRIKAFTA, comprimé (co-packing de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg et ivacaftor 75 mg, comprimé et ivacaftor 150 mg, comprimé). Disponible en ligne sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/trikafta-comprime-co-packing-de-elexacaftor-100-mg-tezacaftor-50-mg-et-ivacaftor-75-mg-comprime-et-ivacaftor-150-mg-comprime>

- à visée respiratoire : dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) pour les patients âgés de plus de 5 ans, corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs, antibiothérapie en cas d'exacerbation ou d'infection chronique,
- à visée nutritionnelle : vitamines liposolubles (A, D, E, K), oligoéléments (fer, zinc, sélénium), supplémentation en chlorure de sodium et l'apport et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par des extraits pancréatiques.

Ces traitements sont uniquement symptomatiques, ils ne sont pas spécifiques du traitement des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'indication validée par l'AMM pour l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor). En conséquence, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge respiratoire repose également sur une kinésithérapie respiratoire quotidienne. La transplantation pulmonaire, cardiopulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

► Conclusion

Dans l'extension d'indication de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor), à savoir le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* et *3849+10kbC→T* :

- il existe chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del*, un seul comparateur cliniquement pertinent ayant l'AMM : la spécialité ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).
- il n'existe pas, chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une des mutations précitées, de comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) sont commercialisés aux Etats-Unis en présentation commune sous le nom de marque SYMDEKO dans l'indication suivante : « *SYMDEKO is a combination of tezacaftor and ivacaftor, indicated for the treatment of patients with cystic fibrosis (CF) age 6 years and older who are homozygous for the F508del mutation or who have at least one mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene that is responsive to tezacaftor/ivacaftor based on in vitro data and/or clinical evidence.* »

Cette indication est plus large que l'indication octroyée par l'EMA en termes de nombre de mutations concernées. Lors des tests in vitro, 25 mutations à fonction résiduelle avaient été observées. Seules 14 de ces mutations ont été retenues par l'EMA.

► Prise en charge

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

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

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	Avis du 13 mai 2020 (inscription)
Indication	<p>SYMKEVI est indiqué en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T</i>.</p> <p>KALYDECO comprimé est indiqué en association avec tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T</i>.</p>
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - important dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, <u>homozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i>. - important dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, <u>hétérozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T</i>.</p> <p>Chez les patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). En l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de déterminer la place respective de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) par rapport à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). Une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison d'événements indésirables respiratoires.</p> <p>Le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo. Il est à noter qu'au vu de leur RCP respectif, le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) apparaît différent de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) avec entre autres le fait que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne devraient pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.</p>

	<p>Chez les patients hétérozygotes concernés par l'indication de l'AMM, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de référence.</p>
<p>ASMR</p>	<p>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> :</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue du VEMS jusqu'à 24 semaines de traitement (critère de jugement principal) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo avec une différence intergroupe de +4,0 points (IC95% [3,1 ; 4,8], p<0,0001) dans une étude de phase III, - de la démonstration d'une diminution du taux d'exacerbations pulmonaires jusqu'à 24 semaines de traitement en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé (0,99/an dans le groupe placebo versus 0,64/an dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (soit un rapport de 0,65 (IC95% [0,48 ; 0,88], p=0,0054), - du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparait acceptable dans cette indication, mais considérant, <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de comparaison directe à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) du fait de leur développement concomitant, - les résultats d'une comparaison indirecte ne permettant pas de hiérarchiser sans biais ces 2 traitements dans la stratégie de prise en charge de la mucoviscidose, - les résultats exploratoires en termes de bénéfice sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor), <p>la Commission considère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte, comme ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, <u>homozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM :</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente en termes de variation absolue du VEMS (critère de jugement principal) avec une différence intergroupe de + 6,8 points (IC95% [5,7 ; 7,8], p<0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III, - du résultat observé sur le score du domaine respiratoire du questionnaire <i>CFQ-R</i> (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une différence intergroupe de 11,1 IC95% [8,7 ; 13,6], p <0,0001 en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans cette même étude, - du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparait acceptable dans cette indication, - du besoin médical non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, - et malgré l'absence de résultat interprétable en termes d'efficacité sur le taux d'exacerbations pulmonaires, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie, évalué dans cette étude en tant que critère de jugement exploratoire, <p>la Commission considère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L</i>,</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 150 mg et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg dans l'extension d'indication aux enfants âgés de 6 ans à 11 ans, et la demande d'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 75 mg et de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 50 mg/75 mg dans le traitement de la mucoviscidose des patients âgés de 6 ans à 11 ans reposent sur :

- une étude de phase III (étude 113)⁹, non comparative, multicentrique, en ouvert, en deux parties (parties A et B) évaluant la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.
- une étude de phase III (étude 115) non comparative, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.
- une phase d'extension non comparative d'une étude de phase III (étude 116) non comparative, multicentrique, en ouvert, en deux parties (parties A et B) évaluant la sécurité d'emploi à long terme de l'association tezacaftor/ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Seuls les résultats de la partie A seront présentés, la partie B de l'étude étant toujours en cours.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission chez les patients âgés de 12 ans et plus

Le laboratoire a fourni les données de l'étude 106 (ou EVOLVE) de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, par rapport au placebo chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, après 24 semaines de traitement, et de l'étude 108 (ou EXPAND) de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, croisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor ainsi que de l'ivacaftor en monothérapie par rapport au placebo chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle.

Dans son avis d'inscription du 13 mai 2020³, la Commission avait relevé chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, une efficacité modérée de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) versus placebo en termes de variation absolue du VEMS (critère de jugement principal) jusqu'à 24 semaines de traitement, et les résultats sur la variation du taux d'exacerbations (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avaient montré une diminution de la fréquence des exacerbations respiratoires jusqu'à 24 semaines en faveur du groupe tezacaftor/ivacaftor versus placebo (rapport de 0,65 ; IC95% [0,48 ; 0,88] ; $p=0,0054$).

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle, une efficacité importante de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) versus placebo avait été relevée en termes de variation absolue du VEMS (critère de jugement principal) sur les 2 périodes de traitement de 8 semaines séparées d'une période de 8 semaines de sevrage. Une amélioration de la qualité de vie des patients

⁹ Walker S, Flume P, McNamara J et col. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019 ;18(5):708-713.

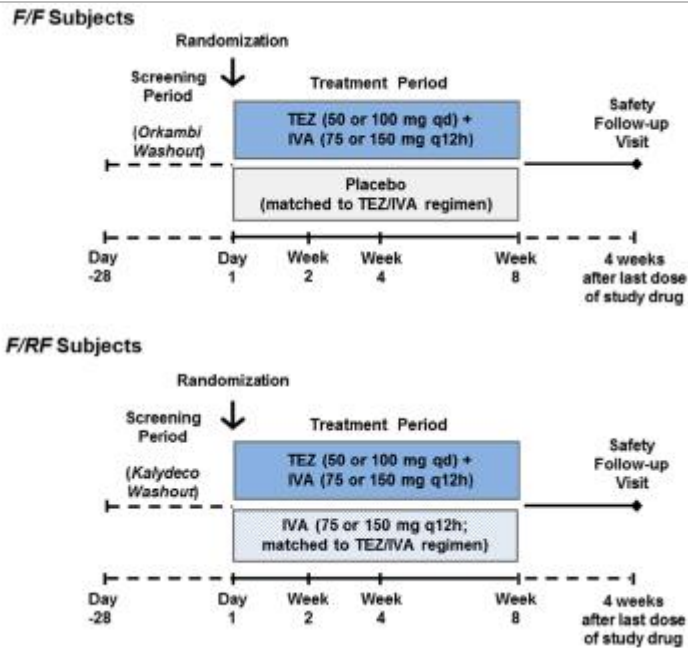
traités par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) versus placebo, objectivée par l'amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avait été observée. La variation du taux d'exacerbation respiratoire n'était pas interprétable en raison de la courte durée des deux périodes de traitement.

8.1.2 Données issues des études cliniques chez les 6 à 11 ans

8.1.2.1 Etude versus placebo (115)

Référence	Etude 115 ou VX16-661-115
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03559062
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> .
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, double-aveugle, en groupe parallèles, versus placebo ou ivacaftor, stratifiée sur le génotype <i>CFTR</i> .
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 17/05/2018 – 21/12/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 01/01/2019 Etude conduite dans 25 centres dans 8 pays européens et l'Australie (dont 2 centres en France ayant inclus 8 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Fille ou garçon âgé(e) de 6 à 11 ans inclus et pesant 15 kg ou plus sans les chaussures, - Diagnostic confirmé de mucoviscidose défini par un taux de chlorure sudoral ≥ 60 mmol/L et présentant un génotype <i>CFTR</i> éligible, - Homozygote ou hétérozygote pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>. - VEMS $\geq 70\%$ de la valeur théorique ajusté sur l'âge, le sexe, la taille et l'ethnie selon l'équation du <i>Global Lung Function Initiative</i>, - Indice de clairance pulmonaire (ICP) $ICP_{2,5} \geq 7,5$, - Maladie stable, - Poursuite du traitement de la mucoviscidose à dose stable jusqu'à la 8^{ème} semaine de l'étude, ou jusqu'à la visite de contrôle.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbidités pouvant, selon l'investigateur, avoir un impact sur les résultats de l'étude ou générer un risque supplémentaire lors de l'administration du traitement étudié : cirrhose avec hypertension portale et/ou facteurs de risque exposant aux torsades de pointe, - Au moins une des anomalies biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Hémoglobine < 10 g/dL, o Anomalie de la fonction hépatique définie par au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ▪ Alanine aminotransférase (ALAT) $\geq 3 \times$ LSN, ▪ Gamma-glutamyl-transférase (GGT) $\geq 3 \times$ LSN, ▪ Phosphatases alcalines (PAL) $\geq 3 \times$ LSN, ▪ Bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN, - Altération de la fonction hépatique définie par ASAT ou ALAT $\geq 5 \times$ LSN, - Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≤ 45 ml/min/1,73m² (formule de Cournahan-Baratt), - Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, exacerbation pulmonaire ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) au cours des 28 jours précédant la première administration du traitement de l'étude (jour 1), - Colonisation par un organisme associé à un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire, - Intervalle QTc > 450 msec à l'électrocardiogramme (ECG) à la visite de sélection, - Antécédent de transplantation d'organe ou de greffe hématologique.

Schéma de l'étude



Les patients ayant terminé la période de traitement de 8 semaines étaient éligibles au traitement de l'étude d'extension évaluant l'association tezacaftor/ivacaftor (étude 116, en cours).

Après avoir été stratifiés selon le génotype, les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 4:1) pour recevoir :

Patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

Groupe tezacaftor/ivacaftor :

- Poids corporel < 40 kg¹⁰ : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg le soir pendant 8 semaines.
- Poids corporel ≥ 40 kg : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir pendant 8 semaines.

Groupe placebo (poids corporel < ou ≥ 40 kg) : 1 comprimé de placebo tezacaftor/ivacaftor le matin + 1 comprimé de placebo d'ivacaftor le soir

Patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

Groupe tezacaftor/ivacaftor :

- Poids corporel < 40 kg¹⁰ : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg et 1 comprimé de placebo d'ivacaftor le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg le soir pendant 8 semaines.
- Poids corporel ≥ 40 kg : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg et 1 comprimé de placebo d'ivacaftor le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir pendant 8 semaines.

Groupe ivacaftor :

- Poids corporel < 40 kg : 1 comprimé de placebo de tezacaftor/ivacaftor et 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg le soir pendant 8 semaines.
- Poids corporel ≥ 40 kg : 1 comprimé de placebo de tezacaftor/ivacaftor et 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir pendant 8 semaines.

Il a été recommandé aux patients inclus de maintenir leur traitement de la mucoviscidose à dose stable au moins 4 semaines avant le premier jour de traitement de l'étude (jour 1) et ce, jusqu'à la fin de l'étude.

Critère de jugement principal

Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement.

¹⁰ La posologie pour un poids corporel entre 30 kg et 40 kg est de 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir.

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue du taux de chlorure sudoral à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie <i>Cystic Fibrosis Questionnaire revised (CFQ-R)</i> jusqu'à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude. - Tolérance. <p><u>Critères de jugement additionnels non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{5,0} jusqu'à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude. - Variation absolue de la VEMS, en pourcentage de la valeur théorique, jusqu'à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue de l'IMC et du z-score de l'IMC pour l'âge à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du poids et du z-score du poids pour l'âge à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue de la taille et du z-score de la taille pour l'âge à la semaine 8 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Acceptabilité du traitement à la semaine 2, - Paramètres pharmacocinétiques du tezacaftor et de l'ivacaftor, et de leurs métabolites. <p><u>Autres critères de jugement non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue de l'élastase-1 fécale par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du trypsinogène immunoréactif par rapport à l'instauration du traitement de l'étude,
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée pour observer dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (patients homozygotes et hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> réunis) une variation de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} par rapport à sa valeur initiale qui exclurait un effet placebo maximum prédéfini. Si l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la variation de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} par rapport à sa valeur initiale du groupe tezacaftor/ivacaftor excluait l'effet placebo maximal possible prédéfini, l'étude était considérée comme ayant atteint son objectif primaire.</p> <p>La valeur retenue pour définir l'effet placebo maximum était de -0,10 (obtenue à partir des résultats de l'étude VX14-809-109 évaluant l'association lumacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>).</p> <p>En assumant un taux d'arrêt prématuré de l'étude de 10%, le nombre de sujets nécessaires dans le groupe ivacaftor/tezacaftor étaient de 40 patients pour permettre d'exclure l'effet placebo maximum de -0,10, si la variation moyenne de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} était de -0,9 (écart-type : 1,41), au risque alpha bilatéral de 0,05 et à la puissance d'au moins 90%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Population d'analyse :</u></p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées en population <i>Full Set Analysis (FAS)</i> définie par l'ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et présentant un génotype éligible.</p> <p>Les analyses de tolérance ont été réalisées en population d'analyse de la tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>Le critère de jugement principal a été analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées et une méthode du maximum de vraisemblance restreinte chez les patients du groupe ivacaftor/tezacaftor en population <i>FAS</i> (prise en compte de toutes les mesures de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5}) jusqu'à la semaine 8, y compris celles ayant pu être réalisées après l'arrêt du traitement de l'étude) incluant la visite comme effet fixe, avec ajustement selon le type de mutation (homozygote/hétérozygote) et la valeur initiale de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} (variable continue) comme covariables, et le patient comme variable aléatoire. Une structure de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujets. Si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% était inférieure</p>

à la valeur de l'effet placebo maximal prédéfinie, l'objectif principal d'efficacité était atteint.

Les critères de jugement secondaires (taux de chlorure sudoral et questionnaire *CFQ-R*) ont été analysés de la même manière que pour l'analyse du critère de jugement principal, soit en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées, avec pour la variation absolue du taux de chlorure sudoral l'ajout du taux initial de chlorure sudoral comme covariable et, pour la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire *CFQ-R*, le score du domaine respiratoire initial comme covariable. Les critères de jugement secondaire de tolérance ont été analysés à l'aide de statistiques descriptives.

Les critères de jugement secondaires additionnels ont été analysés en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées ou des statistiques descriptives.

Les autres critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide de statistiques descriptives.

Résultats :

Effectifs

Au total, 69 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 67 (97,1%) ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude : 54 (80,6%) patients dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, 10 (14,9%) patients dans le groupe placebo et 3 (4,5%) patients dans le groupe ivacaftor. Un patient du groupe ivacaftor/tezacaftor a arrêté le traitement car il ne satisfaisait pas les critères d'inclusion de l'étude. Les autres patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude ont terminé l'étude (n=66/67, 98,5%).

Deux déviations importantes au protocole ont été rapportées dans le groupe tezacaftor/ivacaftor. Pour le premier patient, la valeur de l'indice de clairance pulmonaire $ICP_{2,5}$ ne satisfaisait pas les critères d'inclusion de l'étude, le patient n'a donc pas été inclus dans l'analyse de l'étude. Pour le deuxième patient, le traitement antibiotique a été modifié au cours des 28 jours précédant le premier jour d'administration du traitement de l'étude.

Tableau 1. Effectif des patients de l'étude 115

	Placebo n (%)	Ivacaftor n (%)	Tezacaftor/ Ivacaftor n (%)	Total n (%)
Patients randomisés	11	3	55	69
Patients randomisés mais non traités	1	0	1	2
Population FAS	10	3	54	67
Population d'analyse de la tolérance	10	3	54	67
Patients ayant terminé le traitement de l'étude	10 (100)	3 (100)	53 (98,1)	66 (98,5)
Patients ayant arrêté le traitement de l'étude prématurément	0	0	1 (1,9)	1 (1,5)
Événement indésirable	0	0	0	0
Critères d'éligibilité non remplis	0	0	1 (1,9)	1 (1,5)
Patients ayant terminé l'étude	10 (100)	3 (100)	53 (98,1)	66 (98,5)
Patients ayant arrêté l'étude prématurément	0	0	1 (1,9)	1 (1,5)
Événement indésirable	0	0	0	0
Autre	0	0	1 (1,9)	1 (1,5)

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS)

L'âge moyen des patients de l'étude était de 8,6 ans (médiane : 9,0 ans), dont 9,0 ans pour le groupe placebo, 9,0 ans pour le groupe ivacaftor et 8,5 ans pour le groupe tezacaftor/ivacaftor. La majorité des patients (n=52/67, 77,6%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Quinze (22,4%) patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une autre mutation du gène *CFTR* à l'origine d'une fonction résiduelle. Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les trois groupes avec un VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 89,6% dans le groupe placebo, de 89,1% dans le groupe ivacaftor et de 86,5% dans le groupe tezacaftor/ivacaftor. L'indice de clairance pulmonaire $ICP_{2,5}$ moyen était de 9,67 dans le groupe placebo, de 8,60 dans le groupe ivacaftor et de 9,56 dans le groupe tezacaftor/ivacaftor. La majorité des patients avaient un poids < 40 kg (n=64/67, 95,5). La concentration moyenne en

chlorure sudoral était de 103,8 mmol/l dans le groupe placebo, de 100,7 mmol/l dans le groupe ivacaftor et de 99,2 mmol/l dans le groupe tezacaftor/ivacaftor.

Plus de 79% des patients n'avaient pas de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* à l'inclusion. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 115 (population FAS)

	Placebo N = 10	Ivacaftor N = 3	Tezacaftor/ ivacaftor N = 54	Total N = 67
Age, ans (%)				
Moyenne (ET)	9,0 (1,7)	9,0 (1,7)	8,5 (1,7)	8,6 (1,7)
Médiane	9,5	10,0	8,5	9,0
Min ; max	6 ; 11	7 ; 10	6 ; 11	6 ; 11
Sexe, n (%)				
Homme	4 (40,0)	1 (33,3)	25 (46,3)	30 (44,8)
Femme	6 (60,0)	2 (66,7)	29 (53,7)	37 (55,2)
Génotype, n (%)				
<i>F508del/F508del</i>	10 (100)	0	42 (77,8)	52 (77,6)
<i>F508del/fonction résiduelle</i>	0	3 (100)	12 (22,2)	15 (22,4)
Poids, n (%)				
< 40 kg	9 (90,0)	3 (100)	52 (96,3)	64 (95,5)
≥ 40 kg	1 (10,0)	0	2 (3,7)	3 (4,5)
IMC, kg/m²				
Moyenne (ET)	16,17 (1,02)	15,98 (1,58)	16,13 (1,66)	16,13 (1,66)
Médiane	16,03	16,11	15,91	15,92
Min ; max	14,58 ; 17,68	14,35 ; 17,50	13,18 ; 21,69	13,18 ; 21,69
z-score de l'IMC				
Moyenne (ET)	-0,25 (0,37)	-0,37 (0,54)	-0,26 (0,85)	-0,26 (0,78)
Médiane	-0,30	-0,48	-0,05	-0,11
Min ; max	-0,89 ; 0,23	-0,84 ; 0,22	-2,58 ; 1,07	-2,58 ; 1,07
Poids, kg				
Moyenne (ET)	30,5 (6,1)	33,5 (9,8)	28,9 (6,7)	29,4 (6,7)
Médiane	31,0	38,7	28,2	28,9
Min ; max	21,0 ; 43,0	22,2 ; 39,5	19,1 ; 51,3	19,1 ; 51,3
z-score du poids				
Moyenne (ET)	-0,23 (0,62)	0,22 (0,57)	-0,29 (0,72)	-0,25 (0,70)
Médiane	-0,35	0,55	-0,25	-0,26
Min ; max	-1,29 ; 0,57	-0,44 ; 0,55	-1,86 ; 1,42	-1,86 ; 1,42
Taille, cm				
Moyenne (ET)	136,7 (11,5)	143,2 (16,8)	133,1 (11,9)	134,1 (12,0)
Médiane	133,7	148,7	133,4	133,5
Min ; max	120,0 ; 158,6	124,4 ; 156,6	108,5 ; 156,0	108,5 ; 158,6
z-score de la taille				
Moyenne (ET)	0,06 (1,21)	1,07 (1,03)	-0,14 (0,95)	-0,06 (1,01)
Médiane	-0,12	0,95	0,08	0,09
Min ; max	-1,34 ; 1,69	0,09 ; 2,15	-2,44 ; 1,91	-2,44 ; 2,15
Indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5}				
Moyenne (ET)	9,67 (1,65)	8,60 (1,40)	9,56 (2,06)	9,54 (1,97)
Médiane	9,04	8,47	8,86	8,84
Min ; max	7,66 ; 12,54	7,28 ; 10,06	6,95 ; 15,52	6,95 ; 15,52
VEMS, % de la valeur théorique				
Moyenne (ET)	89,6 (10,1)	89,1 (5,7)	86,5 (12,9)	87,1 (12,2)
Médiane	91,5	91,4	86,0	86,2
Min ; max	74,0 ; 107,2	82,6 ; 93,4	57,9 ; 124,1	57,9 ; 124,1
Domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R				
Moyenne (ET)	80,0 (21,2)	75,0 (22,0)	84,6 (11,4)	83,5 (13,6)
Médiane	83,3	83,3	83,3	83,3
Min ; max	33,3 ; 100,0	50,0 ; 91,7	50,0 ; 100,0	33,3 ; 100,0
Taux chlorure sudoral, mmol/L				
Moyenne (ET)	103,8 (7,5)	100,7 (9,6)	99,2 (19,5)	99,9 (17,9)
Médiane	101,0	97,5	105,0	104,0

	Placebo N = 10	Ivacaftor N = 3	Tezacaftor/ ivacaftor N = 54	Total N = 67
Min ; max	98,0 ; 121,5	93,0 ; 111,5	30,5 ; 122,0	30,5 ; 122,0

► Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (population FAS)

Dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, par rapport à sa valeur initiale, la variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} moyenne (ET) jusqu'à la semaine 8 a été de -0,51 (0,11) (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p<0,0001). La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (-0,29) étant inférieure à l'effet placebo maximum pré-défini (-0,10), l'objectif principal de l'étude a été atteint.

Tableau 3. Variation de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} du groupe tezacaftor/ivacaftor (population FAS)

	Tezacaftor/Ivacaftor N = 54
ICP_{2,5} initial, n	54
Moyenne (ET)	9,56 (2,06)
Variation absolue du ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 8, n	53
Moyenne des moindres carrés (ET)	-0,51 (0,11)
IC95%	[-0,74 ; -0,29]
P	<0,0001
Variation absolue du ICP_{2,5} à la semaine 2, n	47
Moyenne des moindres carrés (ET)	-0,51 (0,14)
IC95%	(-0,80 ; -0,22)
Variation absolue du ICP_{2,5} à la semaine 4, n	47
Moyenne des moindres carrés (ET)	-0,36 (0,21)
IC95%	(-0,78 ; 0,05)
Variation absolue du ICP_{2,5} à la semaine 8, n	49
Moyenne des moindres carrés (ET)	-0,67 (0,13)
IC95%	(-0,93 ; -0,41)

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués par l'investigateur (population FAS)

Dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, la variation absolue moyenne (ET) de la concentration en chlorure sudoral à la semaine 8 a été de -12,3 (1,5) mmol/L (IC95% [-15,3 ; -9,3] mmol/L) par rapport à l'instauration du traitement. La variation absolue moyenne (ET) du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 8 a été de +2,3 (1,2) (IC95% [-0,1 ; 4,6]).

► Critères de jugement additionnels non hiérarchisés évalués par l'investigateur (population FAS)

Dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, la variation absolue moyenne (ET) de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{5,0} jusqu'à la semaine 8 a été -0,30 (0,05) (IC95% [-0,39 ; -0,20]). La variation absolue moyenne (ET) de la VEMS jusqu'à la semaine 8 a été de 2,8 (0,8)% de sa valeur théorique (IC95% [1,0 ; 4,6]).

La variation absolue moyenne (ET) de l'IMC à la semaine 8 a été de -0,04 (0,43) kg/m² et du z-score de l'IMC de -0,08 (0,27). La variation absolue moyenne (ET) du poids à la semaine 8 a été de 0,3 (0,8) kg et celle du z-score du poids de -0,05 (0,16). La variation absolue moyenne (ET) de la taille à la semaine 8 a été de 0,9 (0,7) cm et du z-score de la taille de -0,01 (0,12).

► Autres critères de jugement non hiérarchisés évalués par l'investigateur

Parmi les patients du groupe tezacaftor/ivacaftor avec une insuffisance pancréatique, la variation absolue moyenne (ET) de l'élastase-1 fécale à la semaine 8 était de 1,6 (16,9) µg/g par rapport à l'initiation du traitement, et la variation absolue moyenne (ET) du trypsinogène immunoréactif à la semaine 8 était de -20,4 (53,4) ng/mL par rapport à l'initiation du traitement.

Parmi les patients du groupe tezacaftor/ivacaftor n'ayant pas d'insuffisance pancréatique, la variation absolue moyenne (ET) du trypsinogène immunoréactif à la semaine 8 était de -235,4 (246,2) ng/mL par rapport à l'initiation du traitement. Il n'a pas été possible d'observer de variation de l'élastase-1 fécale dans ce groupe de patients.

► Analyse complémentaire des critères de jugement selon le type de mutation

A la demande du CHMP, une analyse complémentaire des critères de jugement principal et secondaires selon le type de mutation a été effectuée. Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Résultats des principaux critères de jugement selon le type de mutation (population FAS)

	Groupe tezacaftor/ivacaftor	
	F508del homozygote N = 42	F508del hétérozygote N = 12
ICP_{2,5}		
Valeur initiale, n	42	12
Moyenne (ET)	9,84 (2,17)	8,60 (1,30)
Médiane	8,93	8,52
Min ; max	7,41 ; 15,52	6,95 ; 11,76
Variation absolue de l'ICP _{2,5} jusqu'à la semaine 8, n	42	11
Moyenne des moindres carrés (ET)	-0,39 (0,91)	-0,92 (1,08)
Médiane	-0,28	-0,96
Min ; max	-2,51 ; 1,71	-2,5 ; 0,74
IC95%	[-0,67 ; -0,10]	[-1,65 ; -0,20]
Concentration en chlorure sudoral (mmol/l)		
Valeur initiale, n	39	12
Moyenne (ET)	107,1 (6,5)	73,5 (25,2)
Médiane	107,5	69,5
Min ; max	88,5 ; 122,0	30,5 ; 116,0
Variation absolue à la semaine 8, n	38	10
Moyenne des moindres carrés (ET)	-12,9 (9,3)	-10,9 (14,0)
Médiane	-13,3	-8,0
Min ; max	-38,0 ; 7,0	-35,0 ; 10,0
IC95%	[-16,0 ; -9,9]	[-20,8 ; -0,9]
Domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R		
Valeur initiale, n	42	12
Moyenne (ET)	85,3 (9,7)	81,9 (16,2)
Médiane	83,3	83,3
Min ; max	58,3 ; 100,0	50,0 ; 100,0
Variation absolue jusqu'à la semaine 8, n	42	12
Moyenne des moindres carrés (ET)	1,4 (10,5)	5,6 (13,1)
Médiane	1,4	4,2
Min ; max	-22,2 ; 27,8	-11,1 ; 36,1
IC95%	[-1,9 ; 4,7]	[-2,8 ; 13,9]

8.1.2.2 Etude d'extension non comparative d'une étude clinique (116)

Référence	Etude 116 ou VX17-661-116
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03537651
Objectif principal de l'étude	Evaluer la sécurité d'emploi à long terme de l'association tezacaftor/ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.
Type de l'étude	Phase d'extension d'une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, non comparative, réalisée en deux parties (parties A et B).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus partie A) : 25/04/2018 – 28/10/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : Etude conduite dans 55 centres (Amérique du Nord, Europe et Australie). Une analyse intermédiaire a été réalisée, à la demande du CHMP, incluant tous les patients ayant terminé la semaine 48 (date de clôture de la base pour analyse intermédiaire : 18 décembre 2019).

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<p>Partie A :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant effectué la visite de suivi à la semaine 24 pour l'étude 113B et à la semaine 8 pour l'étude 115, - Patient n'ayant pas retiré son consentement lors des études 113B et 115, - Patient ayant un génotype éligible, - Poursuite du traitement de la mucoviscidose à dose stable jusqu'à la visite de contrôle. <p>Partie B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant effectué la visite de suivi à la semaine 96 de la partie A de la présente étude, - Patient n'ayant pas retiré son consentement lors de la partie A de la présente étude, - Poursuite du traitement de la mucoviscidose à dose stable jusqu'à la visite de contrôle.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'intolérance au traitement de l'étude lors des études 113B et 115 (pour les parties A et B) et lors de la partie A de la présente étude (pour la partie B uniquement) qui, selon l'investigateur, présenteraient un risque supplémentaire pour le sujet, - Antécédents de mauvaise observance du traitement de l'étude et/ou des procédures au cours d'une étude précédente (pour les parties A et B) et lors de la partie A de la présente étude (pour la partie B uniquement), selon l'investigateur, - Patients ayant arrêté le traitement de façon prématurée pendant les études 113B et 115.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma illustre deux périodes de traitement. La partie A (Part A Treatment Period) s'étend de Day 1 à Week 96. Elle implique un traitement par TEZ 50 mg qd + IVA 75 mg q12h pour les sujets < 40 kg, ou TEZ 100 mg qd + IVA 150 mg q12h pour les sujets ≥ 40 kg. Une visite de suivi de sécurité (Safety Follow-up Visit) est prévue à Week 100. La partie B (Part B Treatment Period) s'étend de Day 1 à Week 96. Elle implique un traitement par TEZ 50 mg qd + IVA 75 mg q12h pour les sujets < 30 kg, ou TEZ 100 mg qd + IVA 150 mg q12h pour les sujets ≥ 30 kg. Une visite de suivi de sécurité est prévue à Week 100. Le statut actuel est que la partie B est en cours, seule la partie A est terminée.</p> <p>TEZ : tezacaftor ; IVA : ivacaftor ; qd : dose quotidienne ; q12h : dose toutes les 12 heures La partie B de l'étude est en cours, seule la partie A est terminée.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Partie A :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Poids corporel < 40 kg*</u> : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg le soir pendant 96 semaines. - <u>Poids corporel ≥ 40 kg*</u> : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir pendant 96 semaines. <p>Partie B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Poids corporel < 30 kg*</u> : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg le soir pendant 96 semaines. - <u>Poids corporel ≥ 30 kg*</u> : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir pendant 96 semaines. <p>* : poids corporel à l'inclusion de l'étude 116. En cas de prise de poids au cours de l'étude, un ajustement de dose à la dose supérieure pouvait être effectué si le poids corporel mesuré lors de deux visites de</p>

	<p>suivi consécutives était ≥ 40 kg lors de la partie A de l'étude ou ≥ 30 kg lors de la partie B de l'étude, lors de la deuxième visite de suivi.</p> <p>Aucun ajustement de dose à la baisse n'était prévu en cas de diminution du poids corporel.</p> <p>Après l'approbation aux États-Unis de l'association tezacaftor/ivacaftor chez les patients âgés de 6 à 11 ans, le protocole de l'étude 116 a été modifié pour aligner le schéma posologique aux posologies de l'AMM. Le seuil de poids corporel a été abaissé de 40 kg à 30 kg dans certains centres pour la partie A et dans l'ensemble des centres pour la partie B de l'étude.</p>
Critère de jugement principal	Sécurité d'emploi à long terme (partie A).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires d'efficacité (partie A) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du taux de chlorure sudoral par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie <i>Cystic Fibrosis Questionnaire revised (CFQ-R)</i> par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue de l'IMC par rapport à l'instauration du traitement de l'étude. <p><u>Critères de jugement secondaires de tolérance (partie B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Événements indésirables, tests hépatiques et examens ophtalmologiques. <p><u>Critères de jugement additionnels (partie A)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{5,0} par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue et relative de la VEMS, en pourcentage de la valeur théorique par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du z-score de l'IMC pour l'âge par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue de la taille et du z-score de la taille pour l'âge par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du poids et du z-score du poids pour l'âge par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Nombre d'exacerbations pulmonaires et temps d'apparition de la première exacerbation pulmonaire, - Variation absolue de l'élastase-1 fécale par rapport à l'instauration du traitement de l'étude (étude 115 uniquement), - Variation absolue du trypsinogène immunoréactif par rapport à l'instauration du traitement de l'étude (étude 115 uniquement).
Taille de l'échantillon	<p>L'étude 116 incluait des patients des études 113B et 115. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été effectué.</p> <p>Environ 56 patients de l'étude 113B et 65 patients de l'étude 115 étaient éligibles pour la partie A, soit un total de 121 patients.</p> <p>Environ 75 patients étaient éligibles pour la partie B de l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Population d'analyse :</u></p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées en population <i>Full Set Analysis (FAS)</i> définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude 116 ayant un génotype éligible, ainsi qu'en population <i>Full Set Analysis (FAS)</i> 115 et 113B étant un sous-groupe de l'étude 116 ayant participé à l'étude 115 et 113B, respectivement.</p> <p>Les analyses de tolérance ont été réalisées en population d'analyse de la tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude 116.</p> <p>Les critères de jugement secondaires d'efficacité ont été analysés en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées incluant la variation absolue par rapport à l'initiation du traitement de l'étude comme variable dépendante, la visite comme effet fixe, le patient comme variable aléatoire, et la valeur initiale comme covariable.</p>

Les critères de jugement secondaires additionnels ont été analysés en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées ou des statistiques descriptives. Les critères de jugement secondaires de tolérance ont été analysés à l'aide de statistiques descriptives.

Principaux amendements au protocole

Version 2.0, 2.1 (IRA, BEL), 2.2 (FRA) et 2.4 (CAN) du 08 novembre 2019 : ajout de la partie B (96 semaines de traitement supplémentaires) avec un seuil de poids corporel poids de 30 kg dans tous les centres.

Version 2.3 (US) et 2.4 (CAN) du 08 novembre 2019 : modification du seuil de poids corporel poids à 30 kg pour la partie A.

Modification du protocole de l'étude 116 afin d'assurer la sécurité des patients de sécurité en minimisant le risque d'exposition au COVID-19 lors de leurs déplacements : consentement à distance, visites à distance, etc.

Résultats :

Effectifs

Au total, 130 patients ont été inclus dans l'étude, dont 64 patients issus de l'étude 113B et 66 de l'étude 115. L'ensemble des patients a reçu au moins une dose du traitement de l'étude 116. Cent-neuf (83,8%) patients ont terminé le traitement de l'étude et 69 patients (53,1%) ont terminé l'étude. Chez les 21 (16,2%) patients ayant arrêté prématurément le traitement, le motif d'arrêt le plus fréquent était la commercialisation de la spécialité (n=14, 10,8%). Soixante et un (46,9%) patients ont arrêté prématurément l'étude pour le même motif.

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude, ni n'a été perdu de vue.

Au total, 12 déviations au protocole ont été recensées chez 11 patients. Parmi elles, 7 sont liées à la compliance, 2 au consentement (absence de signature), 1 à un examen biologique (absence de test de grossesse à la semaine 96) et 1 à une mauvaise délivrance du traitement de l'étude.

Tableau 5. Effectif des patients de l'étude 116

n (%)	Tezacaftor/ivacaftor
Population totale	130
Population d'analyse de la tolérance	130
Population FAS	130
113B/116 FAS	64
115/116 FAS	66
Patients ayant terminé le traitement	109 (83,8)
Patients ayant arrêté prématurément le traitement	21 (16,2)
Événement indésirable (EI)	4 (3,1)
Décision du patient (non liée au EI)	2 (1,5)
Commercialisation du traitement	14 (10,8)
Recours à un traitement non autorisé	1 (0,8)
Patient ayant complété la visite de suivi	69 (53,1)
Patient n'ayant pas complété la visite de suivi	61 (46,9)
Événement indésirable	2 (1,5)
Retrait du consentement	2 (1,5)
Perdu de vue	0
Commercialisation du traitement	56 (43,1)
Autre	1 (0,8)

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients de l'étude était de 8,3 ans (médiane : 8,0 ans), dont 8,0 ans pour les patients de l'étude 113B et 8,6 ans pour les patients de l'étude 115. La majorité des patients (n=107/130, 82,3%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Vingt-trois (17,7%) patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une autre mutation du gène *CFTR* à l'origine d'une fonction résiduelle. Le VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 88,9%. L'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} moyen était de 9,43. La majorité des patients de l'étude avaient un poids < 30 kg (n=74/130, 56,9%). La concentration moyenne en chlorure sudoral était de 99,5 mmol/l.

Plus de 78% des patients n'avaient pas de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* à l'inclusion. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 116 (population FAS)

	Patients ayant participé à l'étude 113B (n = 64)	Patients ayant participé à l'étude 115 (n = 66)	Population totale étude 116 (n = 130)
Age, ans			
Moyenne (ET)	8,0 (1,8)	8,6 (1,7)	8,3 (1,7)
Médiane	8,0	9,0	8,0
Min ; max	6 ;11	6 ;11	6 ;11
Sexe, n (%)			
Homme	33 (51,6)	30 (45,5)	63 (48,5)
Femme	31 (48,4)	36 (54,5)	67 (51,5)
Région géographique, n (%)			
Amérique du Nord	64 (100)	0	64 (49,2)
Europe	0	52 (78,8)	52 (40,0)
Australie	0	14 (21,2)	14 (10,8)
Génotype, n (%)			
<i>F508del/F508del</i>	55 (85,9)	52 (78,8)	107 (82,3)
<i>F508del/fonction résiduelle</i>	9 (14,1)	14 (21,2)	23 (17,7)
Poids, n (%)			
< 30 kg	39 (60,9)	35 (53,0)	74 (56,9)
30 à < 40 kg	18 (28,1)	28 (42,4)	46 (35,4)
≥ 40 kg	7 (10,9)	3 (4,5)	10 (7,7)
IMC, kg/m²			
Moyenne (ET)	17,40 (2,54)	16,16 (1,56)	16,77 (2,18)
Médiane	16,51	15,93	16,15
Min ; max	13,73 ; 25,30	13,18 ; 21,69	13,18 ; 25,30
z-score de l'IMC			
Moyenne (ET)	0,40 (0,89)	-0,25 (0,79)	0,07 (0,90)
Médiane	0,51	-0,09	0,13
Min ; max	- 1,44 ; 2,15	-2,58 ; 1,07	-2,58 ; 2,15
Poids, kg			
Moyenne (ET)	30,4 (9,9)	29,5 (6,6)	29,9 (8,4)
Médiane	28,4	29,0	28,7
Min ; max	19,1 ; 58,0	19,1 ; 51,3	19,1 ; 58,0
z-score du poids			
Moyenne (ET)	0,24 (0,92)	-0,24 (0,71)	0,00 (0,85)
Médiane	0,15	-0,26	-0,08
Min ; max	-1,52 ; 2,58	-1,86 ; 1,42	-1,86 ; 2,58
Taille, cm			
Moyenne (ET)	130,5 (13,3)	134,3 (12,0)	132,4 (12,7)
Médiane	127,8	133,7	132,0
Min ; max	110,5 ; 163,4	108,5 ; 158,6	108,5 ; 163,4
z-score de la taille			
Moyenne (ET)	-0,03 (0,99)	-0,04 (1,03)	-0,03 (1,01)
Médiane	-0,01	0,09	0,08
Min ; max	-1,96 ; 2,36	-2,44 ; 2,23	-2,44 ; 2,36
ICP_{2,5}			
Moyenne (ET)	9,07 (1,79)	9,57 (1,97)	9,43 (1,93)
Médiane	8,71	8,86	8,79
Min ; max	6,64 ; 14,01	6,95 ; 15,52	6,64 ; 15,52
VEMS, % de la valeur théorique			
Moyenne (ET)	90,9 (12,4)	87,0 (12,3)	88,9 (12,4)
Médiane	89,9	86,2	89,5
Min ; max	63,4 ; 118,0	57,9 ; 124,1	57,9 ; 124,1
Domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R			
Moyenne (ET)	82,0 (14,1)	83,3 (13,7)	82,7 (13,9)

	Patients ayant participé à l'étude 113B (n = 64)	Patients ayant participé à l'étude 115 (n = 66)	Population totale étude 116 (n = 130)
Médiane	83,3	83,3	83,3
Min ; max	41,7 ; 100,0	33,3 ; 100,0	33,3 ; 100,0
Concentration en chlorure sudoral, mmol/L			
Moyenne (ET)	99,1 (20,1)	99,9 (18,0)	99,5 (19,0)
Médiane	105,5	104,3	105,0
Min ; max	15,5 ; 120,5	30,5 ; 122,0	15,5 ; 122,0

► Critère de jugement principal

Il n'y avait pas de critère de jugement principal d'efficacité.

► Critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés évalués par l'investigateur (populations 115/116 FAS et 113B/116 FAS)

La variation absolue moyenne (ET) de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} à la semaine 96 de l'étude 116 par rapport à sa valeur initiale à l'inclusion dans les études 115 et 113B a été de -0,95 (0,21) (IC95% [-1,38 ; -0,52]) et de -2,04 (1,73) (IC95% [5,06 ; -0,82]), respectivement.

La variation absolue moyenne (ET) de la concentration en chlorure sudoral à la semaine 96 de l'étude 116 a été de -13,8 (1,9) mmol/l (IC95% [-17,7 ; -9,9]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 115 et de -16,2 (2,8) mmol/l (IC95% [-21,9 ; -10,5]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 113B.

La variation absolue moyenne (ET) du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la semaine 96 de l'étude 116 a été de +6,4 (1,4) points (IC95% [3,5 ; 9,3]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 115 et de +6,0 (2,4) points (IC95% [1,1 ; 10,8]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 113B.

La variation absolue moyenne (ET) de l'indice de masse corporelle à la semaine 96 de l'étude 116 a été de 1,25 (0,12) kg/m² (IC95% [1,00 ; 1,49]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 115 et de 1,19 (0,22) kg/m² (IC95% [0,74 ; 1,64]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 113B.

► Critères de jugement additionnels non hiérarchisés évalués par l'investigateur (populations 115/116 FAS et 113B/116 FAS)

La variation absolue moyenne (ET) de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{5,0} à la semaine 96 de l'étude 116 par rapport à sa valeur initiale à l'inclusion dans les études 115 et 113B a été de -0,43 (0,09) (IC95% [-0,61 ; -0,25]) et de -0,82 (0,64) (IC95% [-1,57 ; 0,04]), respectivement.

La variation absolue moyenne (ET) du VEMS en % de la valeur théorique à la semaine 96 de l'étude 116 a été de +5,8 (1,3) points (IC95% [3,1 ; 8,4]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 115 et de +2,2 (1,8) points (IC95% [-1,4 ; 5,9]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 113B.

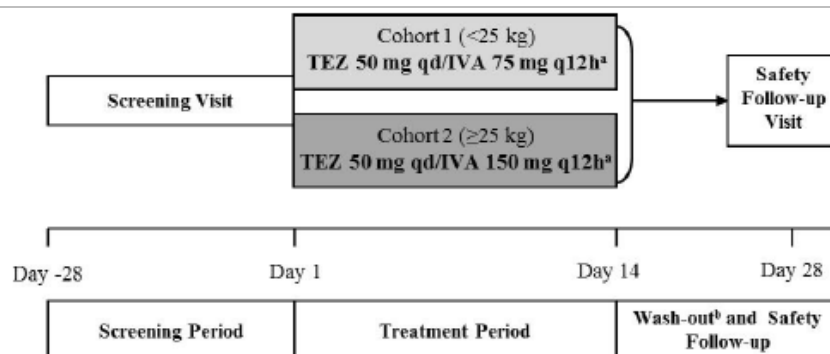
Trente-neuf patients ont rapporté au moins une exacerbation pulmonaire au cours de l'étude dont 9 (6,9%) ont nécessité une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse. La durée moyenne (ET) d'apparition d'une exacerbation était de 22,3 (18,0) jours et la durée moyenne (ET) d'hospitalisation pour exacerbation de 27,3 (20,7) jours.

La variation absolue moyenne (ET) de l'élastase-1 fécale et du trypsinogène immunoréactif à la semaine 96 de l'étude 116 par rapport à sa valeur initiale à l'inclusion dans l'étude 115 a été de 4,8 (14,9) µg/g et de -57,1 (153,3) ng/mL, respectivement.

8.1.2.3 Etude non comparative (113)

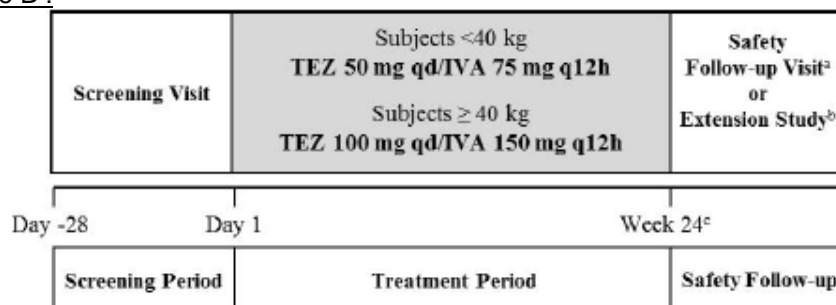
Référence	Etude 113 ou VX15-661-113 ⁹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02953314

Objectif principal de l'étude	<p>Evaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>.</p> <p>La partie A de l'étude a été conçue pour étudier la pharmacocinétique du tezacaftor et de l'ivacaftor en lien avec le poids corporel chez des patients âgés de 6 à 11 ans. La partie B de l'étude a été conçue pour évaluer la tolérance à long terme, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'association tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 à 11 ans.</p>
Type de l'étude	<p>Étude de phase III, multicentrique, en ouvert, non comparative, réalisée en deux parties (partie A sur 14 jours et partie B sur 24 semaines).</p>
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 11/11/2016 – 05/04/2017 (partie A) et 11/09/2018 (partie B)</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20 septembre 2018</p> <p>Etude conduite dans 33 centres dans 2 pays (Etats-Unis et Canada).</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Sauf précision, les critères de sélection étaient communs aux deux parties de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fille ou garçon âgé(e) de 6 à 11 ans inclus et pesant 15 kg ou plus sans les chaussures, - Diagnostic confirmé de mucoviscidose défini par un taux de chlorure sudoral ≥ 60 mmol/l et présentant un génotype <i>CFTR</i> éligible, - Homozygote ou hétérozygote pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>. <p>Les sujets hétérozygotes de la partie A doivent être porteurs d'une mutation sur un second allèle <i>CFTR</i> prédite comme ayant une fonction résiduelle et/ou causant un « gating defect » démontré comme cliniquement répondeur à l'ivacaftor et/ou qui ne répond pas au tezacaftor et/ou l'ivacaftor. Les sujets hétérozygotes de la partie B doivent être porteurs d'une mutation sur un second allèle <i>CFTR</i> à fonction résiduelle et si l'efficacité clinique de l'association tezacaftor/ivacaftor a été démontrée dans la population adulte correspondante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - VEMS $\geq 40\%$ de la valeur théorique ajusté sur l'âge, le sexe, la taille et l'ethnie selon l'équation du <i>Global Lung Function Initiative</i>, - Maladie stable, - Poursuite du traitement de la mucoviscidose à dose stable jusqu'au 14^{ème} jour (partie A) ou jusqu'à la 24^{ème} semaine (partie B) de l'étude, ou jusqu'à la visite de contrôle.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbidités pouvant, selon l'investigateur, avoir un impact sur les résultats de l'étude ou générer un risque supplémentaire lors de l'administration du traitement étudié : cirrhose avec hypertension portale ou facteurs de risque exposant aux torsades de pointe. - Au moins une des anomalies biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Hémoglobine < 10 g/dL, o Anomalie de la fonction hépatique définie par au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ▪ Alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 3 x LSN, ▪ Gamma-glutamyl-transférase (GGT) ≥ 3 x LSN, ▪ Phosphatases alcalines (PAL) ≥ 3 x LSN, ▪ Bilirubine totale ≥ 2 x LSN, - Altération de la fonction hépatique définie par ASAT ou ALAT ≥ 5 x LSN, - Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≤ 45 ml/min/1,73m² (formule de Cournahan-Baratt), - Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, exacerbation pulmonaire ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) au cours des 28 jours précédant la première administration du traitement de l'étude (jour 1), - Colonisation par un organisme associé à un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire.
Schéma de l'étude	<p><u>Partie A :</u></p>



TEZ : tezacaftor ; IVA : ivacaftor ; qd : dose quotidienne ; q12h : dose toutes les 12 heures

Partie B :



Les patients ayant terminé la période de traitement de 24 semaines de la partie B étaient éligibles au traitement de l'étude d'extension évaluant l'association tezacaftor/ivacaftor (étude 116, en cours).

Une sous-étude exploratoire additionnelle a été menée à partir de la partie B de l'étude pour évaluer un nouveau dispositif mesurant l'indice de clairance pulmonaire.

Partie A :

- Poids corporel < 25 kg (cohorte 1) : 1 comprimé de tezacaftor 50 mg le matin + 1 gélule d'ivacaftor 75 mg le matin et le soir pendant 14 jours.
- Poids corporel ≥ 25 kg (cohorte 2) : 1 comprimé de tezacaftor 50 mg¹¹ le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le matin et le soir pendant 14 jours.

L'ivacaftor a été administré toutes les 12 heures.

Le seuil de poids corporel a été modifié dans la partie B de l'étude, passant de 25 kg à 40 kg, compte-tenu des résultats de modélisation observés au cours de la partie A de l'étude prédisant des expositions potentiellement plus élevées chez les sujets recevant une dose quotidienne de 100 mg de tezacaftor. Sur la base des expositions au tezacaftor observées chez les adultes, la dose quotidienne de tezacaftor a été augmentée à 100 mg pour les sujets pesant ≥ 40 kg **Erreur ! Signet non défini.** de la partie B de l'étude, afin d'obtenir une exposition comparable à celle observée chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Partie B :

- Poids corporel < 40 kg : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50/75 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg le soir pendant 24 semaines.
- Poids corporel ≥ 40 kg : 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100/150 mg le matin + 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir pendant 24 semaines.

L'ivacaftor a été administré toutes les 12 heures. Aucun ajustement de dose n'a été réalisé durant la période de traitement de la partie B de l'étude.

Il a été recommandé aux patients inclus dans la partie A et/ou B de l'étude de maintenir leur traitement de la mucoviscidose à dose stable au moins 28 jours avant le premier jour de traitement (jour 1) et ce, jusqu'à la fin de l'étude.

Traitements étudiés

Critère de jugement principal

Paramètres pharmacocinétiques du tezacaftor et de l'ivacaftor (résultats non décrits dans le présent avis).

Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés (partie B) :

¹¹ La posologie AMM pour un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg est de 100 mg.

	<ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue et relative de la VEMS, en pourcentage de la valeur théorique, jusqu'à la semaine 24 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du poids et du z-score du poids pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue de la taille et du z-score de la taille pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue de l'IMC et du z-score de l'IMC pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du taux de chlorure jusqu'aux semaines 4 et 24 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude, - Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie <i>Cystic Fibrosis Questionnaire revised (CFQ-R)</i> jusqu'à la semaine 24 par rapport à l'instauration du traitement de l'étude. <p><u>Tolérance : critère de jugement secondaire non hiérarchisé (partie A) ou critère de jugement principal (partie B)</u></p> <p><u>Autres critères de jugement (partie A) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue et relative de la VEMS, en pourcentage de la valeur théorique, jusqu'aux 14^{ème} et 28^{ème} jours par rapport à l'instauration du traitement. <p><u>Critère de jugement exploratoire (sous-étude exploratoire additionnelle, partie B) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} et ICP_{5,0} jusqu'à la semaine 24 par rapport à l'instauration du traitement.
Taille de l'échantillon	<p><u>Partie A :</u> Le calcul du nombre de sujets nécessaires incluait un total de 16 patients pour la partie A de l'étude (soit 8 patients par cohorte), afin d'atteindre dans chaque cohorte un intervalle de confiance à 95% de l'estimation de la moyenne géométrique de la clairance du tezacaftor compris entre 60% et 140%, avec une puissance de 80%.</p> <p><u>Partie B :</u> Il était prévu d'inclure environ 56 patients. En assumant un taux d'arrêt prématuré de l'étude de 10%, il était attendu que 50 patients terminent l'étude. Cet effectif de 50 patients devait permettre de détecter avec une probabilité de 92,3% des événements indésirables chez au moins un sujet avec un taux d'incidence de 5%, et avec une probabilité de 99,5% des événements indésirables chez au moins un sujet avec un taux d'incidence de 10%.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse des critères de jugement était descriptive.</p> <p><u>Population d'analyse :</u> Les analyses pharmacocinétiques ont été réalisées à partir de la population totale de l'étude définie par tous les patients ayant consenti ou ayant reçu au moins une dose du traitement étudié à la partie A. Les analyses d'efficacité ont été réalisées en population <i>Full Set Analysis (FAS)</i> définie par l'ensemble des patients porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude à la partie B. Les analyses de tolérance ont été réalisées en population d'analyse de la tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude aux parties A et B. La sous-analyse exploratoire a été réalisée à partir de l'ensemble des patients porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> et ayant reçu au moins une dose du traitement étudié à la partie B.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole :</u> Version 2.0 du 11 avril 2017 : ajout d'un comité indépendant de contrôle des données avant le début de la partie B, révision du temps de restriction pour l'utilisation d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), et de l'objectif de recrutement pour la partie A. Version 3.0 du 19 juillet 2017 : précision des doses sélectionnées pour la partie B sur la base des résultats de la partie A et révision des conditions de jeûne afin de supprimer le jeûne avant le bilan lipidique et les évaluations pharmacocinétiques.</p>

Résultats :

► Effectifs

Partie A :

Au total, 13 patients ont été inclus dans la partie A de l'étude, dont 2 (15,4%) patients dans la cohorte 1 (poids corporel < 25 kg) et 11 (84,6%) patients dans la cohorte 2 (poids corporel ≥ 25 kg). Tous les patients ont terminé les 14 jours de traitement.

Aucune déviation de protocole n'a été rapportée.

Partie B :

Au total, 70 patients ont été inclus dans les populations FAS et d'analyse de tolérance, et 35 patients dans l'analyse de la sous-étude exploratoire additionnelle.

Soixante-sept (95,7%) patients ont terminé les 24 semaines de traitement. Trois (4,3%) patients ont arrêté prématurément l'étude dont un (1,4%) pour événement indésirable et deux (2,9%) pour retrait du consentement. Soixante-deux (88,6%) patients avaient un poids corporel < 40 kg et 8 (11,4%) patients avaient un poids corporel ≥ 40 kg.

Trois déviations de protocole ont été rapportées.

Tableau 7. Effectif des patients de l'étude 113

n (%)	Partie A		Total	Partie B
	Cohorte 1 TEZ 50 mg qd/ IVA 75 mg q12h	Cohorte 2 TEZ 50 mg qd/ IVA 150 mg q12h		Total
Population totale	2	11	13	-
Population FAS	-	-	-	70
Population d'analyse de la tolérance	2	11	13	70
Population FAS – sous-étude	0	0	0	35
Patients ayant terminé le traitement	2 (100)	11 (100)	13	67 (95,7)
Patients ayant arrêté le traitement prématurément	0	0	0	3 (4,3)
Événement indésirable	0	0	0	1 (1,4)
Refus de poursuite du traitement	0	0	0	2 (2,9)
Patients ayant terminé l'étude	2 (100)	11 (100)	13	67 (95,7)
Patients ayant arrêté l'étude prématurément	0	0	0	3 (4,3)
Événement indésirable	0	0	0	1 (1,4)
Retrait du consentement	0	0	0	2 (2,9)

TEZ : tezacaftor ; IVA : ivacaftor ; qd : dose quotidienne ; q12h : dose toutes les 12h.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population d'analyse de la tolérance, parties A et B)

L'âge moyen des patients, identique entre les deux parties de l'étude, était de 8,1 ans (médiane : 8,0 ans). La majorité des patients (n=61/70, 87,1%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Neuf (12,9%) patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une autre mutation du gène *CFTR* à l'origine d'une fonction résiduelle. Le VEMS moyen variait entre 89,1 et 91,1% de sa valeur théorique entre les parties A et B. Le taux de chlorure sudoral moyen était de 99,1 mmol/L pour la partie B.

Plus de 75% des patients n'avaient pas de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* au cours des deux ans précédant le début de la partie B de l'étude.

Tableau 8. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 113 (population d'analyse de la tolérance, parties A et B)

	Partie A			Partie B
	Cohorte 1 (N = 2)	Cohorte 2 (N = 11)	Total (N = 13)	Total (N = 70)
Age, ans (%)				
Moyenne (ET)	7,5 (2,12)	8,2 (1,83)	8,1 (1,80)	8,1 (1,80)
Médiane	7,5	8,0	8,0	8,0
Min ; max	6 ; 9	6 ; 11	6 ; 11	6 ; 11
Sexe, n (%)				
Homme	1 (50,0)	5 (45,5)	6 (46,2)	36 (51,4)
Femme	1 (50,0)	6 (54,5)	7 (53,8)	34 (48,6)
Génotype, n (%)				
<i>F508del/ F508del</i>	-	-	-	61 (87,1)
<i>F508del/fonction résiduelle</i>	-	-	-	9 (12,9)
Poids, kg				
Moyenne (ET)	23,5 (0,71)	31,7 (8,66)	30,5 (8,49)	30,7 (10,0)
Médiane	23,5	28,0	26,0	28,6
Min ; max	23 ; 24	25 ; 50	23 ; 50	19,1 ; 58,0
z-score du poids				
Moyenne (ET)	-	-	-	0,20 (0,94)
Médiane	-	-	-	0,05
Min ; max	-	-	-	-1,52 ; 2,58
Taille, cm				
Moyenne (ET)	123,0 (1,41)	134,3 (12,29)	132,5 (12,00)	131,0 (13,0)
Médiane	123,0	131,0	127,0	128,6
Min ; max	122 ; 124	118 ; 154	118 ; 154	110,5 ; 163,4
z-score de la taille				
Moyenne (ET)	-	-	-	-0,07 (0,98)
Médiane	-	-	-	-0,09
Min ; max	-	-	-	-1,96 ; 2,36
IMC, kg/m²				
Moyenne (ET)	15,53 (0,11)	17,37 (2,56)	17,09 (2,44)	17,44 (2,69)
Médiane	15,53	16,64	16,52	16,58
Min ; max	15,5 ; 15,6	13,9 ; 23,8	13,9 ; 23,8	13,73 ; 26,37
z-score de l'IMC				
Moyenne (ET)	-	-	-	0,37 (0,90)
Médiane	-	-	-	0,50
Min ; max	-	-	-	-1,44 ; 2,15
VEMS, % de la valeur théorique				
Moyenne (ET)	84,4 (3,32)	90,9 (15,97)	89,1 (14,76)	91,1 (19,2)
Médiane	84,4	89,9	88,9	90,4
Min ; max	82 ; 87	60 ; 116	60 ; 116	63,4 ; 118,0
Taux de chlorure sudoral, mmol/L				
Moyenne (ET)	-	-	-	99,1 (19,2)
Médiane	-	-	-	105,3
Min ; max	-	-	-	15,5 ; 120,5

NB : Les caractéristiques des patients ont été mesurées à l'instauration définie comme la mesure la plus récente avant la première dose du traitement de l'étude.

► Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (population totale)

Compte-tenu des objectifs du présent dossier, les résultats concernant les paramètres pharmacocinétiques ne seront pas détaillés dans cet avis.

► Critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés évalués par l'investigateur (population FAS, partie B)

Par rapport à l'instauration, la variation absolue moyenne (ET) du VEMS jusqu'à la semaine 24 était de 0,9 (0,7)% de sa valeur théorique (IC95% [-0,6 ; 2,3] ; NS) et la variation relative moyenne (ET) jusqu'à la semaine 24 était de 1,4 (0,9)% de la valeur théorique (IC95% [-0,4 ; 3,1] ; NS).

Par rapport à l'instauration, le taux de chlorure sudoral a diminué dès la 4^{ème} semaine et cette baisse s'est maintenue tout au long des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) a

été de -13,0 (1,6) mmol/l (n=57 ; IC95% [-16,2 ; -9,9]) jusqu'à la semaine 4 et de -14,5 (1,5) mmol/l (n=61 ; IC95% [-17,4 ; -11,6]) jusqu'à la semaine 24 (population FAS, partie B). Ces résultats ont un caractère exploratoire compte tenu de la méthodologie de l'étude non comparative. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité (population FAS, partie B)

	Partie B
	Total (N = 70)
VEMS, % de la valeur théorique N = 70	
Variation absolue jusqu'à la semaine 4, moyenne (ET)	0,9 (0,7)
IC95%	[-0,6 ; 2,3]
Variation relative jusqu'à la semaine 24, moyenne (ET)	1,4 (0,9)
IC95%	[-0,4 ; 3,1]
Poids, kg N = 67	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne (ET)	1,7 (0,2)
IC95%	[1,3 ; 2,0]
z-score du poids	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne (ET)	0,00 (0,02)
IC95%	[-0,05 ; 0,05]
Taille, cm N = 67	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne (ET)	2,7 (0,1)
IC95%	[2,4 ; 2,9]
z-score de la taille	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne (ET)	0,00 (0,02)
IC95%	[-0,05 ; 0,05]
IMC, kg/m² N = 67	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne (ET)	0,23 (0,09)
IC95%	[0,06 ; 0,40]
z-score de l'IMC	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne (ET)	-0,03 (0,04)
IC95%	[-0,10 ; 0,04]
Taux de chlorure sudoral, mmol/L	
Variation absolue jusqu'à la semaine 4, moyenne (ET)	-13,0 (1,6)
IC95%	[-16,2 ; -9,9]
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne (ET)	-14,5 (1,5)
IC95%	[-17,4 ; -11,6]
Domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R N = 70	
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne (ET)	3,4 (1,0)
IC95%	[1,4 ; 5,5]

► **Critère de jugement exploratoire évalué par l'investigateur (sous-étude exploratoire, population FAS sous-étude, partie B) :**

Par rapport à l'instauration, la variation absolue moyenne du ICP_{2,5} a été de 0,09 (n=35 ; IC95% [-0,32 ; 0,49] jusqu'à la semaine 24 et la variation absolue moyenne du ICP_{5,0} a été de 0,05 (n=35 ; IC95% [-0,15 ; 0,26]).

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les trois études présentées ci-dessus par l'intermédiaire du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie *Cystic Fibrosis Questionnaire revised* (CFQ-R).

La qualité de vie a été un critère de jugement secondaire non hiérarchisé dans les trois études. Bien que l'étude 115 ait été réalisée en double-aveugle, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole de l'étude. Les études 113 et 116 ont été réalisées en ouvert.

Compte-tenu de la méthodologie employée et de ces réserves, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment évaluées par la Commission chez les patients âgés de 12 ans et plus

Dans son avis d'inscription du 13 mai 2020³, la Commission avait relevé chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle que le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaissait favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo. Une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggérait que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pouvait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison d'événements indésirables respiratoires. Le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) différait, quant à lui, de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). Notamment et contrairement à ORKAMBI, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne semblait pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

8.3.2 Données issues des études cliniques chez les 6 à 11 ans

8.3.2.1 Etude versus placebo (115)

Au total, 67 patients ont reçu au moins une dose de traitement. Cinquante et un (76,1%) patients ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude, dont 41 (75,9%) patients dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, 2 (66,7%) patients dans le groupe ivacaftor et 8 (80,0%) patients dans le groupe placebo. Aucun EI grave, ni ayant entraîné la mort ou engagé le pronostic vital, ni entraîné une interruption ou un arrêt prématuré du traitement n'a été rapporté au cours de l'étude.

Dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, la majorité des EI survenus étaient d'intensité faible (n=29/54, 53,7%) ou modérée (n=10/54, 18,5%). Dix (18,5%) des EI étaient considérés comme liés au traitement de l'étude : céphalées (n=3/54, 5,6%) et douleurs abdominales (n=2/54, 3,7%).

Au total, deux (3,0%) patients ont rapporté une augmentation des transaminases : 1 (10,0%) patient dans le groupe placebo (ALAT et ASAT) et 1 (1,9%) patient dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (ALAT).

Les EI les plus fréquemment observés dans le groupe tezacaftor/ivacaftor au cours de l'étude ont été de type toux et céphalées (n=8/54, 14,8%, respectivement), toux productive (n=7/54, 13,0%) et rhinopharyngite (n=5/54, 9,3%).

8.3.2.2 Etude d'extension non comparative (116)

Seuls les résultats de la partie A sont présentés, la partie B étant en cours de réalisation.

Au total, 130 (100%) patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude 116, avec une durée moyenne d'exposition de 92,1 semaines. Un total de 129 (99,2%) patients ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude, dont la majorité (n=62, 47,7%) étaient d'intensité modérée et 40 (30,7%) EI ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun EI ayant entraîné la mort ou engagé le pronostic vital n'a été rapporté au cours de l'étude. Cinq (3,8%) patients ont arrêté le traitement pour EI (aspergillose bronchopulmonaire et augmentation des ALAT, ASAT, PAL, GGT, créatine phosphokinase) et 9 (6,9%) patients l'ont interrompu pour EI (augmentation des ALAT, test mycobactérie anormalement positif, obstruction intestinale, thrombocytopenie, gastro-entérite, céphalées et troubles de l'humeur). Des EI graves sont survenus chez 31 (23,8%) patients, dont 15 (11,5%) exacerbations pulmonaires infectieuses, 3 (2,3%) tests bactériens positifs et 2 (1,5%) douleurs abdominales.

Les EI les plus fréquemment observés au cours de l'étude ont été de type toux (n=73, 56,2%), exacerbation pulmonaire infectieuse (n=60, 46,2%) et infection des voies respiratoires hautes (n=31, 23,8%).

8.3.2.3 Etude non comparative (113)

► Partie A :

Au total, 13 patients ont reçu au moins une dose de traitement. Le temps d'exposition moyen était de 14,2 jours.

Des événements indésirables (EI) ont été observés chez 12 patients au cours de la période de traitement. Aucun EI grave, ni ayant engagé le pronostic vital ou entraîné la mort, ni entraîné un arrêt prématuré du traitement n'a été rapporté au cours de l'étude. Les EI survenus étaient majoritairement d'intensité faible (n=9, 69,2%) ou modérée (n=3, 23,1%).

Quatre (30,8%) patients ont eu des EI considérés comme liés au traitement de l'étude qui se sont manifestés par de la toux (n=2, 15,4%), une augmentation des crachats, une constipation, des céphalées ou une éruption érythémateuse (n=1, 7,7%, respectivement).

Les EI les plus fréquemment observés au cours de l'étude ont causé des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (n=4, 30,8%) de type toux (n=3, 23,1%) ou congestion nasale (n=2, 15,4%), et des troubles du système nerveux de type céphalées (n=3, 23,1%).

► Partie B :

Au total, 70 patients ont reçu au moins une dose de traitement. Le temps d'exposition moyen était de 23,6 semaines (médiane : 24 semaines). Un total de 69 (98,6%) patients a reçu le traitement pendant plus de 16 semaines.

Soixante-cinq (92,9%) patients ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude. Aucun EI survenu n'a engagé le pronostic vital ou entraîné la mort au cours de l'étude. La majorité des EI survenus ont été d'intensité faible (n=34, 48,6%) ou modérée (n=28, 40,0%). Six (8,6%) EI graves ont été observés au cours de l'étude mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur : exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (n=2, 2,9%), constipation, sinusite (n=1, 1,4%, respectivement) et haleine odorante et ronflement chez un (1,4%) même patient. Une (1,4%) interruption de traitement pour EI, due à une constipation d'intensité modérée, non liée au traitement de l'étude, et 4 (5,7%) arrêts de traitement pour EI dus à une augmentation des marqueurs biologiques considérés comme liée au traitement de l'étude (ALAT, ASAT, PAL et GGT), des douleurs oropharyngée et à l'oreille et une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose sont intervenus au cours de l'étude. Ces EI ont été résolus sans traitement.

Dix-neuf (27,1%) patients ont rapporté des EI considérés comme liés (1 patient) ou potentiellement liés (18 patients) au traitement de l'étude : exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose et augmentation des ALAT (n=3, 4,3%, respectivement), nausées, toux productive ou non, rhinorrhée et augmentation des PAL (n=2, 2,9%, respectivement).

Les EI les plus fréquemment observés au cours de l'étude ont été de type toux (n=25, 35,7%), exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (n=16, 22,9%), fièvre (n=13, 18,6%), congestion nasale et douleur abdominale (n=10, 14,3%, respectivement), des vomissements (n=7, 10,0%) et une augmentation des ALAT (n=6, 8,6%).

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

8.3.3.1 KALYDECO (ivacaftor)

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) (version 10.1 du 07 décembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Sans objet
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Cataracte
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Utilisation chez les enfants âgés de 6 à 11 ans

8.3.3.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

Le résumé des risques du PGR de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) (version 3.0 du 09 septembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Sans objet
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Utilisation concomitante avec des inhibiteurs ou inducteurs puissants du cytochrome CYP3A4 - Cataracte
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Sécurité d'emploi à long terme - Utilisation chez un patient présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère - Utilisation chez un patient présentant un VEMS < 40% de la valeur théorique normale

8.3.4 Données issues des PSUR

8.3.4.1 KALYDECO (ivacaftor)

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 24 janvier 2017 au 23 janvier 2020. Durant la période couverte par le dernier PSUR, un signal pour augmentation de la créatine phosphokinase sanguine a été ouvert puis clos en raison de l'absence de lien de causalité entre l'évènement indésirable ayant fait l'objet du signal et l'exposition à KALYDECO (ivacaftor).

Aucun nouveau signal n'a été identifié pendant la période couverte par le dernier PSUR.

8.3.4.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

Le dernier PSUR couvre la période de référence du 12 février 2020 au 11 août 2020.

Aucun nouveau signal n'a été identifié pendant la période couverte par le dernier PSUR.

8.3.5 Données issues du RCP

8.3.5.1 KALYDECO (ivacaftor)

Ajout de données de sécurité concernant la population pédiatrique à la rubrique « 4.8. Effets indésirables » : « L'incidence des augmentations des transaminases (ALAT ou ASAT) observées dans les études 2, 5 et 6 (patients âgés de 6 à moins de 12 ans), dans l'étude 7 (patients âgés de 2 à moins de 6 ans) et dans l'étude 8 (patients âgés de 6 à moins de 24 mois) est présentée dans le tableau 5 du RCP. Dans les études contrôlées contre placebo, l'incidence des augmentations des transaminases était similaire chez les patients traités par l'ivacaftor (15,0 %) et chez les patients recevant le placebo (14,6 %). Les augmentations des transaminases étaient généralement plus importantes chez les enfants que chez les patients plus âgés. Dans toutes les populations, les taux de transaminases sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement, et le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans presque tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4 du RCP). Des cas évocateurs d'un rechallenge positif ont été observés. Dans l'étude 7, le traitement par l'ivacaftor a été arrêté définitivement chez un patient. Dans l'étude 8, aucun patient n'a présenté d'augmentation de la bilirubine totale et le traitement par l'ivacaftor n'a été arrêté dans aucune cohorte d'âge en raison de transaminases élevées (voir la rubrique 4.4 du RCP pour la prise en charge des augmentations des transaminases). »

8.3.5.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

Ajout de données de sécurité concernant la population pédiatrique à la rubrique « 4.8. Effets indésirables » : « La sécurité de Symkevi en association avec l'ivacaftor a été évaluée chez 124

patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Les doses de 100 mg de tezacaftor/150 mg d'ivacaftor et de 150 mg d'ivacaftor n'ont pas été évaluées dans les études cliniques conduites chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans pesant de 30 kg à moins de 40 kg.

En général, le profil de sécurité est similaire chez les enfants et chez les adolescents et est également similaire à celui observé chez les patients adultes. Au cours de l'étude de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans (étude 5, n = 70), l'incidence de l'augmentation maximale des transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 x LSN était respectivement de 1,4 %, 4,3 % et 10,0 %. Aucun des patients traités par Symkevi n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 x LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation des transaminases. Le traitement par Symkevi a été interrompu chez un patient en raison de transaminases élevées et a ensuite été repris avec succès (voir la rubrique 4.4 du RCP pour la prise en charge des augmentations des transaminases). »

08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni trois études de phase III ayant inclus des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une des mutations mentionnées dans l'AMM :

- L'étude 113 ou VX15-661-113 non comparative, multicentrique, en ouvert, en deux parties (parties A et B) évaluant la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor pendant 14 jours pour la partie A et 24 semaines pour la partie B,
- L'étude 115 ou VX16-661-115 non comparative, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor/ivacaftor pendant 8 semaines,
- L'étude d'extension 116 ou VX17-661-116 non comparative, multicentrique, en ouvert, en deux parties (parties A et B) évaluant la sécurité d'emploi pendant 96 semaines de l'association tezacaftor/ivacaftor.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude versus placebo (115), 69 patients ont été randomisés selon un ratio 4:1, stratifiés selon le type de mutation. Parmi ceux-ci, 67 (97,1%) patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude : 54 (80,6%) patients ont été traités par tezacaftor/ivacaftor, 10 (14,9%) patients par placebo et 3 (4,5%) patients par ivacaftor.

L'âge moyen des patients de l'étude était de 8,6 ans (médiane : 9,0 ans), dont 9,0 ans pour les groupes placebo et ivacaftor et 8,5 ans pour le groupe tezacaftor/ivacaftor. La majorité des patients (n=52/69, 77,6%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et 15 (22,4%) patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une autre mutation du gène *CFTR* à l'origine d'une fonction résiduelle. Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les trois groupes avec un VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 89,6% dans le groupe placebo, de 89,1% dans le groupe ivacaftor et de 86,5% dans le groupe tezacaftor/ivacaftor. L'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} moyen était de 9,67 dans le groupe placebo, de 8,60 dans le groupe ivacaftor et de 9,56 dans le groupe tezacaftor/ivacaftor.

Dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, par rapport à sa valeur initiale, la variation absolue moyenne (ET) de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} (critère de jugement principal) jusqu'à la semaine 8 a été de -0,51 (0,11) (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p<0,0001). La variation absolue moyenne (ET) de la concentration en chlorure sudoral (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) à la semaine 8 a été de -12,3 (1,5) mmol/L (IC95% [-15,3 ; -9,3] mmol/L) par rapport à l'instauration du traitement et la variation absolue moyenne (ET) de la VEMS (critère de jugement additionnel) jusqu'à la semaine 8 a été de 2,8 (0,8) % de sa valeur théorique (IC95% [1,0 ; 4,6]).

Dans l'étude d'extension non comparative (116), 130 patients ont été inclus dans l'étude, dont 64 patients issus de l'étude 113B et 66 patients issus de l'étude 115. L'ensemble des patients de l'étude a reçu au moins une dose du traitement de l'étude tezacaftor/ivacaftor. L'âge moyen des patients de l'étude était de 8,3 ans (médiane : 8,0 ans). La majorité des patients (n=107/130, 82,3%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Vingt-trois (17,7%) patients étaient

hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une autre mutation du gène *CFTR* à l'origine d'une fonction résiduelle. Le VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 88,9%. La concentration moyenne en chlorure sudoral était de 99,5 mmol/l.

À la semaine 96, la concentration moyenne (ET) en chlorure sudoral (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) a varié de -13,8 (1,9) mmol/l (moyenne des moindres carrées, IC95% [-17,7 ; -9,9]) et de -16,2 (2,8) mmol/l (moyenne des moindres carrées IC95% [-21,9 ; -10,5]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 116 et 113B, respectivement.

A la semaine 96, le VEMS moyen (ET), exprimé en pourcentage de la valeur théorique (critère de jugement additionnel) a varié de +5,8 (1,3) points (IC95% [3,1 ; 8,4]) et de +2,2 points (1,8) (IC95% [-1,4 ; 5,9]) par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 115 et 113B, respectivement.

Au moins une exacerbation pulmonaire (critère de jugement additionnel) s'est manifestée chez 39 patients au cours de l'étude dont 9 (6,9%) ont nécessité une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse. La durée moyenne d'apparition d'une exacerbation était de 22,3 jours et la durée moyenne d'hospitalisation pour exacerbation de 27,3 jours.

Dans l'étude non comparative (113), 13 patients ont été inclus dans la partie A et 70 patients dans la partie B. Les patients étaient âgés en moyenne de 8,1 ans (médiane : 8,0 ans) dans les deux parties de l'étude. La majorité des patients (n=61/70, 87,1%) étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Neuf (12,9%) patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une autre mutation du gène *CFTR* à l'origine d'une fonction résiduelle. Les caractéristiques de la maladie étaient comparables entre les deux groupes en termes de VEMS moyen en pourcentage de sa valeur théorique de 89,1% pour la partie A et 91,1% pour la partie B. La concentration de chlorure sudoral moyenne était de 99,1 mmol/L pour la partie B.

Jusqu'à la semaine 24, le VEMS moyen (ET), exprimé en pourcentage de sa valeur théorique, (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) a varié de +0,9 (0,7) points (moyenne des moindres carrées, IC95% [-0,6 ; 2,3] ; p = 0,2361) pour les patients de la partie B. Le taux de chlorure sudoral (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) a diminué dès la 4^{ème} semaine et cette baisse s'est maintenue tout au long des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) a été de -13,0 (1,6) mmol/l (moyenne des moindres carrées, n=57 ; IC95% [-16,2 ; -9,9]) à la semaine 4 et de -14,5 (1,5) mmol/l (moyenne des moindres carrées, n=61 ; IC95% [-17,4 ; -11,6] ;) à la semaine 24 pour les patients de la partie B.

Compte-tenu de la méthodologie employée, aucun résultat de qualité de vie n'a pu être présenté dans le présent avis.

► Tolérance

Dans l'étude 115, 51 (76,1%) patients ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude, dont 41 (75,9%) patients dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, 2 (66,7%) patients dans le groupe ivacaftor et 8 (80,0%) patients dans le groupe placebo. Aucun EI grave, ni ayant entraîné la mort ou engagé le pronostic vital, ni entraîné une interruption ou un arrêt prématuré du traitement n'a été rapporté au cours de l'étude.

Au total, deux (3,0%) patients ont rapporté une augmentation des transaminases : 1 (10,0%) patient dans le groupe placebo (ALAT et ASAT) et 1 (1,9%) patient dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (ALAT).

Les EI les plus fréquemment observés dans le groupe tezacaftor/ivacaftor au cours de l'étude ont été de type toux et céphalées (n=8/54, 14,8%, respectivement), toux productive (n=7/54, 13,0%) et rhinopharyngite (n=5/54, 9,3%).

Au cours de la partie A de l'étude 116, 129 (99,2%) patients ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude. Quarante (30,7%) EI ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun EI ayant entraîné la mort ou engagé le pronostic vital n'a été rapporté au cours de l'étude. Cinq (3,8%) patients ont arrêté le traitement pour EI (aspergillose bronchopulmonaire et augmentation des ALAT, ASAT, PAL, GGT, créatine phosphokinase) et 9 (6,9%) patients l'ont interrompu pour EI (augmentation des ALAT, test mycobactérie anormalement positif, obstruction intestinale, thrombocytopenie, gastro-entérite, céphalées et troubles de l'humeur). Des EI graves sont survenus chez 31 (23,8%) patients, dont 15 (11,5%) exacerbations pulmonaires infectieuses, 3 (2,3%) tests bactériens positifs et 2 (1,5%) douleurs abdominales.

Les EI les plus fréquemment observés au cours de l'étude ont été de type toux (n=73, 56,2%), exacerbation pulmonaire infectieuse (n=60, 46,2%) et infection des voies respiratoires hautes (n=31, 23,8%).

La partie B est en cours d'investigation.

Dans l'étude 113, au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 12 patients au cours de la période de traitement de la partie A et chez 65 (92,9%) patients de la partie B.

Aucun EI ayant engagé le pronostic vital ou entraîné la mort n'a été rapporté au cours des deux parties de l'étude.

Aucun EI grave n'a été rapporté au cours de la partie A de l'étude. Six (8,6%) EI graves ont été observés au cours de la partie B de l'étude mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur : exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (n=2, 2,9%), constipation, sinusite, (n=1, 1,4%, respectivement) et, haleine odorante et ronflement chez un (1,4%) même patient.

Les EI les plus fréquemment observés ont causé des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (n=4, 30,8%) de type toux (n=3, 23,1%) ou congestion nasale (n=2, 15,4%), et des troubles du système nerveux de type céphalées (n=3, 23,1%) au cours de la partie A, et de la toux (n=25, 35,7%), une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (n=16, 22,9%), une fièvre (n=13, 18,6%), des congestions nasales et douleur abdominale (n=10, 14,3%, respectivement), des vomissements (n=7, 10,0%) et une augmentation des ALAT (n=6, 8,6%) au cours de la partie B.

Discussion

Le niveau de preuve de la démonstration de l'intérêt clinique SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans apparaît du même ordre que celui évalué précédemment par la Commission chez l'enfant âgé de 12 ans et plus, avec une évaluation reposant principalement sur une étude de phase III comparative évaluant l'efficacité de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) à court terme (variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} moyenne, critère de jugement principal, avec une différence de -0,51 points (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p<0,0001) jusqu'à 8 semaines de traitement), sans démonstration d'un impact sur la qualité de vie.

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, on ne dispose pas de données par rapport au comparateur cliniquement pertinent ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor), comprimé pelliculé en association avec KALYDECO (ivacaftor) comprimé pelliculé comme chez l'enfant âgé de 12 ans et plus un impact supplémentaire de sur la morbidité des patients traités. En revanche, aucun impact sur la qualité de vie des enfants âgés d'au moins 6 ans à moins de 12 ans n'a à ce jour été démontré. Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur l'organisation des soins.

En conséquence, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin médical couvert par ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 6 ans à moins de 12 ans, homozygotes pour la mutation *F508del*. De plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés d'au moins 6 ans à moins de 12 ans, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*.

08.5 Programme d'études

Plusieurs études sont en cours :

- Les activités de pharmacovigilance de routine prévoient un formulaire de recueil d'informations sur la sécurité du médicament en cas d'utilisation au cours de la grossesse.
- L'étude d'extension VX15-770-126 est en cours. L'objectif est d'évaluer la tolérance (objectif principal) et l'efficacité à long-terme (96 semaines) du traitement par ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de moins de 24 mois au moment de l'initiation du traitement et porteurs d'une mutation répondant à l'ivacaftor. Le rapport final d'étude est prévu pour mars 2022.
- L'étude d'efficacité post-autorisation VX15-770-125 est en cours. L'objectif est de comparer la progression de la maladie chez les enfants atteints de mucoviscidose, âgés de 2 à 5 ans lors de l'initiation de KALYDECO et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* par rapport à une cohorte appariée n'ayant jamais reçu de traitement par KALYDECO. Des rapports intermédiaires sont prévus de façon biannuelle depuis 2017 jusqu'au rapport final prévu en décembre 2023.
- L'étude PASS (*Post-authorisation safety study*) accompagnant la mise sur le marché de SYMKEVI (étude 117) et un accord de collecte des données avec le NHS England et le NICE à partir de données en vie réelle recueillies par le registre de la mucoviscidose UK.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie. Il repose sur des interventions complémentaires en particulier la prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique.

La prise en charge respiratoire repose sur :

- la kinésithérapie respiratoire quotidienne,
- l'aérosolthérapie, avec :
 - la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) qui améliore modestement la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Il doit être suivi d'une séance de kinésithérapie respiratoire de 30 minutes. Le mannitol inhalé (BRONCHITOL) peut également être utilisé.
 - Les données disponibles ne permettent pas de recommander la prescription systématique des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs. Un bêta-2-mimétique peut être proposé en cas d'exacerbations, ou au long cours en période stable (avec réévaluation régulière du bénéfice clinique) ou en nébulisation avec des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action avant le début de la séance kinésithérapie afin d'améliorer le drainage bronchique.
- l'antibiothérapie est nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique, en cures rapprochées ou au long cours.

Les autres traitements des troubles respiratoires de la mucoviscidose sont les corticoïdes oraux en cure courte, après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation, en cas d'absence d'amélioration clinique et/ou fonctionnelle (avis d'experts), ou en cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge nutritionnelle comprend un régime hypercalorique, normolipidique, l'utilisation de vitamines liposolubles (A, D, E, K) et d'oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par l'apport d'extraits pancréatiques.

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation *F508del* du gène

CFTR. En complément d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), les traitements symptomatiques sont maintenus ou adaptés en fonction du contexte. La durée optimale de traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) n'est pas connue.

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'indication validée par l'AMM, la stratégie thérapeutique n'inclut actuellement aucun traitement par modulateur du *CFTR*.

Place de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans la stratégie thérapeutique chez les patients âgés de 6 ans à 11 ans :

Comme chez l'enfant âgé de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*.

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* concernés par l'indication de l'AMM, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de référence.

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

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* âgés de 6 à 11 ans

► La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. La mutation *F508del* du gène *CFTR* est la mutation la plus fréquemment observée et expose à une forme relativement sévère de mucoviscidose.

► La spécialité SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

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

► Il existe une alternative thérapeutique : ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

► SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par la spécialité ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor),
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de la réponse partielle au besoin identifié du même ordre que celle observée chez les enfants de tranche d'âge supérieure (absence de données de mortalité mais impact sur la morbidité reposant sur les résultats de critères secondaires et tertiaires),

comme chez l'enfant âgé de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) n'est pas 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 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans l'extension d'indication de l'AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé et dans l'indication de l'AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 75 mg, comprimé pelliculé.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension des indications de l'AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé et dans l'indication AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 75 mg, comprimé pelliculé et aux posologies de l'AMM.

▸ Taux de remboursement proposé : 65%

10.1.2 Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T* âgés de 6 à 11 ans

▸ La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. La mutation *F508del* du gène *CFTR* est la mutation la plus fréquemment observée et expose à une forme relativement sévère de mucoviscidose.

▸ La spécialité SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

▸ Le rapport efficacité/effets indésirables de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important.

▸ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

▸ SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'un des mutations spécifiées dans l'AMM.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de la réponse partielle au besoin identifié du même ordre que celle observée chez les enfants de tranche d'âge supérieure (absence de données de mortalité mais impact sur la morbidité reposant sur les résultats de critères secondaires et tertiaires),

comme chez l'enfant âgé de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) n'est pas 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 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans l'extension d'indication de l'AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé et dans l'indication de l'AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 75 mg, comprimé pelliculé.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension des indications de l'AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé et dans l'indication AMM de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé et KALYDECO (ivacaftor) 75 mg, comprimé pelliculé et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* âgés de 6 à 11 ans

Compte tenu :

- de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ICP_{2,5} moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à 8 semaines de traitement avec une différence de -0,51 points (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; p<0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III ayant inclus une majorité de patients (77,6%) homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et une minorité (22,4%) de patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*,
- du profil de tolérance qui apparaît acceptable chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans,
- du besoin médical identifié dans cette maladie rare, relayé par l'association de patients,

Et malgré :

- les résultats exploratoires sur les paramètres biologiques, de croissance staturo-pondérale, symptomatiques et sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor),
- l'absence de données comparatives à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor),

la Commission considère que comme chez les patients âgés de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*.

10.2.2 Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T* âgés de 6 à 11 ans

Compte tenu :

- de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire $ICP_{2,5}$ moyenne (critère de jugement principal) jusqu'à 8 semaines de traitement avec une différence de -0,51 points (IC95% [-0,74 ; -0,29] ; $p < 0,0001$) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III ayant inclus une majorité de patients (77,6%) homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et une minorité (22,4%) de patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*,
- du profil de tolérance qui apparaît acceptable chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans,
- du besoin médical important car non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*, relayé par l'association de patients,

Et malgré :

- les résultats exploratoires sur les paramètres biologiques, de croissance staturo-pondérale, symptomatiques et sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor),

la Commission considère que comme chez les patients de 12 ans et plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T*.

010.3 Population cible

10.3.1 Patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

La population de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication correspond à l'ensemble des patients âgés de 6 ans à 11 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Selon le Registre français de la mucoviscidose, en 2018 on comptait 7 180 patients atteints de mucoviscidose dont 2 898 homozygotes pour la mutation *F508del*. Parmi ceux-ci, 428 patients étaient âgés de 6 à 11 ans et non transplantés.

En tenant compte du taux d'exhaustivité du Registre (estimée à 90% de la population vivant avec la mucoviscidose en France) et de l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (3,09% par an), la population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication peut être estimée à 520 patients en 2021.

10.3.2 Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T*.

La population de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication correspond à l'ensemble des patients âgés de 6 ans à 11 ans atteints de mucoviscidose, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

Selon le Registre français de la mucoviscidose, en 2018 on comptait 2 927 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*. Parmi ceux-ci, 62 patients âgés de 6 à 11 ans et non transplantés étaient porteurs de l'une des mutations pré-spécifiées.

En tenant compte du taux d'exhaustivité du Registre (estimée à 90% de la population vivant avec la mucoviscidose en France) et de l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (3,09% par an), la population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication peut être estimée à 76 patients en 2021.

► Estimation

La population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients âgés de 6 à 11 ans peut être estimée à environ 596 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor), en boîtes de 28 comprimés, ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La dose recommandée est de 1 comprimé de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) le matin. La dose recommandée est de 1 comprimé de KALYDECO (ivacaftor) le soir.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 30 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Vaincre la mucoviscidose
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>SYMKEVI 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 302 202 7 6) <u>SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 301 578 4 8) <u>KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 302 202 6 9) <u>KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 301 594 8 4)
Demandeur	Laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : SYMKEVI 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé : 25/11/2020 SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé : 31/10/2018 KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé : 25/11/2020 KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé : 23/07/2012 Date des rectificatifs et teneur : 25/11/2020 (extension d'indication)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (KALYDECO : 08/07/2008 et SYMKEVI : 27/02/2017) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle Renouvellement non restreint
Code ATC	SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) : R07AX31 KALYDECO (ivacaftor) : R07AX02

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