

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 15 février 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2202995A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale (CSS) ;

Vu l'arrêté du 2 juillet 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (*Journal officiel* de la République française du 3 juillet 2021) ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence du 30 juin 2021, relatif à la spécialité SYMKEVI®, avis communiqués au laboratoire concerné en application de l'article R. 163-16 du code de la sécurité sociale (CSS) et consultable sur le site de la Haute Autorité de santé ;

Considérant qu'aux termes de l'article R. 163-2 (troisième alinéa) du CSS, l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux « peut être assortie, pour certains médicaments particulièrement coûteux, unitairement ou au regard des dépenses globales représentées, et d'indications précises, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la commission mentionnée à l'article R. 163-15 (...) » ;

Considérant que, conformément aux dispositions précitées dudit article R. 163-2 définissant le régime dit du « médicament d'exception », les ministres compétents, comme le recommande également la commission de la transparence dans son avis du 30 juin 2021, estiment qu'il convient par ailleurs de soumettre la spécialité SYMKEVI® à ce régime en raison du caractère particulièrement coûteux de ce médicament et de l'existence d'indications remboursables précises,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour la spécialité SYMKEVI figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à SYMKEVI qui figurait en annexe II de l'arrêté du 2 juillet 2021 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 15 février 2022.

*Le ministre des solidarités  
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
de la politique des produits de santé  
et de la qualité des pratiques et des soins,*  
H. MONASSE

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
N. LABRUNE

*Le ministre de l'économie,  
des finances et de la relance,*  
Pour le ministre et par délégation :  
*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
N. LABRUNE

## ANNEXES

## ANNEXE I

## PREMIÈRE PARTIE

*(1 inscription)*

Est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux la spécialité suivante à compter du quatrième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel*.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour la spécialité visée ci-dessous :

SYMKEVI est indiqué en association avec l'ivacaftor comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (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*.

Code CIP	Présentation
34009 302 202 7 6	SYMKEVI 50 mg/75 mg (tezacaftor, ivacaftor), comprimés pelliculés en plaquette PCTFE/PVC/aluminium (B/28) (laboratoires VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE))

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

## DEUXIÈME PARTIE

*(Extension d'indication)*

La prise en charge de la spécialité ci-dessous est étendue à l'indication suivante :

SYMKEVI est indiqué en association avec l'ivacaftor comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (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*.

Code CIP	Présentation
34009 301 578 4 8	SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor, ivacaftor), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE))

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

## ANNEXE II

## FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

*La FIT des médicaments princeps ou de référence est applicable  
à tous les biosimilaires et génériques dans leurs indications de l'AMM respectives.*

**SYMKEVI (tezacaftor, ivacaftor)**

[Laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE)]

**Médicament d'exception**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé.

Boîte de 28 (CIP : en 34009 301 578 4 8).  
SYMKEVI 50 mg/75 mg, comprimés pelliculés.  
Boîte de 28 (CIP : en 34009 302 202 7 6).

### 1. Indications remboursables (\*)

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*.

### 2. Conditions de prescription et de délivrance (\*\*)

Liste I.

Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Renouvellement non restreint.

### 3. Modalités d'utilisation (\*\*)

Date initiale d'AMM (procédure centralisée) : 31 octobre 2018.

### 4. 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.

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.

L'efficacité d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) a été démontrée chez les patients avec mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs de la mutation *F508del* du gène *CFTR*, en termes d'amélioration modeste du VEMS à court terme (24 semaines). L'efficacité de cette association sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas encore connue. Enfin, l'absence de donnée de morbidité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer précisément l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution. Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, ORKAMBI représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. La durée optimale de traitement n'est pas connue.

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

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 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).

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

Le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo.

Il est à noter qu'au vu de leur RCP respectif, le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) apparaît différent de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) avec entre autres le fait que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne devraient pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

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

### 5. SMR/ASMR (\*)

Indication / dates des avis CT	SMR	Rappel du libellé d'ASMR attribué par la CT
<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 CFTR (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 et 3849+10kbC→T.</i></p> <p>13 mai 2020 (inscription de SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé (tezacaftor/ivacaftor))</p>	<p>Le service médical rendu par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>Le service médical rendu par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR (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 et 3849+10kbC→T.</i></p>	<p>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, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>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 CFTR : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T.</i></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 CFTR (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 et 3849+10kbC→T.</i></p> <p>30 juin 2021 (inscription de de SYMKEVI 50 mg/75 mg (tezacaftor/ivacaftor), extension d'indication de SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor)).</p>	<p>Le service médical rendu par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>Le service médical rendu par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR (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 et 3849+10kbC→T.</i></p>	<p>Comme chez les patients 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 à 11 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>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 à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T.</i></p>

### 6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût du traitement :

N° CIP	Présentation	PPTC	PPTC au 25/02/2022
34009 301 578 4 8	SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor, ivacaftor), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE))	5535,19 €	4532,78 €
34009 302 202 7 6	SYMKEVI 50 mg/75 mg (tezacaftor, ivacaftor), comprimés pelliculés en plaquette PCTFE/PV-C/aluminium (B/28) (laboratoires VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE))	4532,78 €	4532,78 €

Taux de remboursement : 65 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

(\*) Cf. avis de la Commission de la transparence du 13 mai 2020, consultable sur le site de la HAS :  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184804/fr/symkevi--kalydeco-symkevi-tezacafator/ivacaftor/-kalydeco-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184804/fr/symkevi--kalydeco-symkevi-tezacafator/ivacaftor/-kalydeco-ivacaftor).

(\*\*) Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_fr.pdf).

Base de données publique des médicaments :

<http://www.medicaments.gouv.fr>.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à la Haute Autorité de santé, DEMESP,  
5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.