

N/Réf. 6 785 191 2 - 6 838 105 2
6 659 462 1 – 6 210 452 9

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS
KAFTRIO granulés en sachet en association avec KALYDECO granulés en sachet
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 16 mai 2023 complétée le 30 mai 2023, le 07 juin 2023 et le 25 juillet 2023 ;

Nom du demandeur : **VERTEX PHARMACEUTICALS**

Dénomination des médicaments :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet
KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet
DCI/nom de code : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

KALYDECO 75 mg, granulés en sachet
KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet
DCI/nom de code : ivacaftor

Indications thérapeutiques revendiquées par le laboratoire :

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

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

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet
KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet

dans l'indication thérapeutique:

« *Kaftrio granulés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).* »

KALYDECO 75 mg, granulés en sachet
KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet

dans l'indication thérapeutique :

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que les résumés des caractéristiques du produit, les étiquetages et les notices validés par l'ANSM dans ces indications thérapeutiques.

Fait à Saint-Denis.

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetages, notices

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Les spécialités KAFTRIO granulés en sachet dosées à 75 mg/50 mg/100 mg et 60 mg/40 mg/80 mg et KALYDECO granulés dosées à 59,5 mg n'ont à ce jour pas d'autorisation de mise sur la marché (AMM) européenne.

La spécialité KALYDECO 75 mg, granulés en sachet dispose d'une AMM européenne en monothérapie chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois et les enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg.

Des demandes respectivement d'AMM et d'extension d'indication dans l'indication de la présente demande d'accès précoce pour le traitement des enfants de 2 à 5 ans porteurs d'au moins une mutation F508del sont en cours d'évaluation en procédure centralisée à l'agence européenne des médicaments (EMA).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique :**

Les médicaments qui seront mis à disposition dans le cadre de cet accès précoce sont les présentations granulés en sachets autorisées par la Food and Drug administration (FDA) et commercialisés aux Etats Unis par le laboratoire Vertex dans les spécialités dénommées TRIKAFTA.). Les sachets contenant les granules correspondant à chacune des 4 présentations seront conditionnés dans des boîtes séparées sous les dénominations KAFTRIO et KALYDECO. La qualité des produits proposés pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle des produits décrits dans les dossiers de demande d'AMM en cours d'évaluation à l'agence européenne des médicaments (EMA) hormis les spécifications du produit fini qui sont celles des spécialités TRIKAFTA commercialisées aux Etats Unis. La qualité pharmaceutique de ces médicaments est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- **Au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de la demande d'AMM européenne. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées.

- **Au plan clinique :**

Introduction :

Actuellement, les formes en comprimés de KAFTRIO (ivacaftor/tézacaftor/éléxacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) disposent d'AMM européennes en traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de plus de 6 ans d'âge porteurs d'au moins une mutation F508del. La présente demande d'accès précoce concerne la même indication étendue aux enfants 2 ans à moins de 6 ans pour des formes granulés et dosages adaptés à cette tranche d'âge.

La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé aux USA l'indication des formes granulés chez les enfants de 2 ans à moins de 6 ans en avril 2023 (nom de spécialité US : TRIKAFTA, oral granules). [Ref 1]

Données cliniques disponibles chez les enfants de 2 ans à moins de 6 ans : étude VX20-445-111 :

Les données cliniques disponibles chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans reposent sur une étude de phase III multicentrique, ouverte non comparative (étude VX20-445-111 [NCT04537793],) qui avaient pour objectifs principaux l'évaluation de la pharmacocinétique et de la tolérance de l'association de KAFTRIO/KALYDECO granulés chez des enfants âgés de 2 à 5 ans.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine en juillet 2023. (ref 2: Goralski 2023).

Cette étude, non comparative, multicentrique, était conçue en deux parties en ouvert.

. La première partie (partie A) avait pour objectif principal de vérifier les paramètres pharmacocinétiques de l'association KAFTRIO/KALYDECO administrée pendant 15 jours à la posologie choisie dans cette tranche d'âge sur la base d'une modélisation à partir des valeurs observées chez les patients âgés d'au moins 6 ans, les adolescents et les adultes afin d'obtenir une exposition systémique comparable.

. La seconde partie (partie B) avait pour objectif principal d'étudier la tolérance et la sécurité du traitement administré pendant une durée de 24 semaines après confirmation du choix de la posologie en fonction des résultats de la partie A. L'efficacité était évaluée dans cette partie en tant qu'objectif secondaire.

Dix-huit (18) enfants (âge moyen : 4.3 ans [min : 3.2 ans, max : 5.5 ans] étaient inclus dans la partie A et 75 enfants (âge moyen 4,1 (ET : $\pm 1,1$) [min : 2,1 ans ; max : 6 ans] étaient inclus dans la partie B répartis en : ≥ 2 à < 3 ans n= 11 (14,7%) ; ≥ 3 à < 4 ans n= 27 (36%) ; ≥ 4 à < 5 ans n= 22 (29,3%) ; ≥ 5 à ≤ 6 ans n= 15 (20%).

Ils étaient homozygotes pour la mutation *F508del* (F/F) du gène *CFTR* (soit : partie A : n=7 (38,9%); partie B : 23 (30,7%) ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* porteurs d'une mutation à fonction minimale (F/MF) (soit partie A : n=11 (61,1%) ; partie B n= 52 (69,3%))

- *Données pharmacocinétiques et choix de la posologie:*

L'analyse des mesures pharmacocinétiques chez les 18 enfants inclus dans la partie A a mis en évidence des paramètres similaires à ceux observés chez les patients adultes confirmant le choix initial de la posologie qui a donc été retenue pour la partie B soit :

- chez les enfants de moins de 14 kg : ivacaftor 60 mg / tezacaftor 40 mg / elexacaftor 80 mg le matin et ivacaftor 59,5 mg le soir (soit 16 patients (21,3%) dans la partie B).
- chez les enfants pesant 14 kg et plus : ivacaftor 75 mg /tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir (soit 59 enfants (78,7% dans la partie B)

Les mesures des concentrations des principes actifs dans la partie B de l'étude ont confirmé la similarité des expositions systémiques avec celles mesurées dans les études chez les enfants âgés de plus de 6 ans, les adolescents et les adultes. Cette posologie correspond à celle revendiquée pour la demande d'AMM.

- *Données d'efficacité*

L'efficacité chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans était évaluée de façon descriptive dans la partie B par comparaison avec l'état clinique à l'inclusion.

Taux de chlorures dans la sueur :

La concentration moyenne en chlorures dans la sueur à l'inclusion était de 101 mmol/L. Après 24 semaines de traitement dans la partie B, le taux moyen de chlorures dans la sueur chez 69 patients était significativement diminué par rapport à la valeur à l'inclusion ($\Delta = - 57,9$ mmol/L (IC95% [-61,3 ; -54,6] ; $p < 0.0001$) et 90% avaient une concentration en ions chlorures dans la sueur inférieure à 60 mmol/L. L'amélioration était observée dès la 4^{ème} semaine de traitement et maintenue sur les 24 semaines. Cette variation était du même ordre de grandeur que celles observées dans les études conduites chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes porteurs d'au moins une mutation *F508del*.

Index de clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) :

L'index de clairance pulmonaire permet d'analyser l'hétérogénéité de ventilation dans les petites voies respiratoires et donc de détecter de manière sensible une atteinte pulmonaire débutante au niveau des petites bronches qui peut ne pas être détectable par la mesure du VEMS. Ce critère est adapté aux enfants en bas âge. Dans la partie B de l'étude VX20-445-111, l'indice de clairance pulmonaire a été mesuré chez 51 des 75 patients inclus. A l'inclusion, il était en moyenne de 8,41 (± 1.48) indiquant une atteinte des petites voies respiratoires pour la majeure partie des enfants inclus. La diminution absolue de l'ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 24 a été de - 0,83 (IC95% [-1,01 ; -0,66]) $p < 0.0001$. Cette valeur apparaît plus faible que celle observée chez les enfants de 6 à 11 ans (-1.71 (95% CI: -2.11, -1.30) mais elle doit être interprétée en fonction du fait que chez les très jeunes enfants la fonction pulmonaire peut n'être encore que peu altérée par rapport aux enfants plus âgés. L'amélioration observée témoigne néanmoins d'une efficacité du traitement sur les altérations précoces au niveau des petites bronches.

Croissance et état nutritionnel

Les paramètres décrivant la croissance et l'état nutritionnel (poids, taille et IMC) sont globalement restés stables pendant le traitement, voire se sont améliorés. Les paramètres marqueurs de la fonction pancréatique exocrine et de l'inflammation gastro-intestinale (élastase foecale, calprotectine) étaient sensiblement améliorés.

Exacerbations pulmonaires :

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

- *Données de sécurité*

Les données de sécurité chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans sont issues de l'étude VX20-445-111. L'exposition des patients était de 15 jours dans la partie A et 23,8 semaines dans la partie B.

Le traitement a été arrêté prématurément chez un enfant de 3 ans en raison d'une incontinence anale et urinaire et d'un comportement anormal.

Les effets indésirables étaient en majorité légers à modérés, les plus fréquemment rapportés dans l'étude étant : toux (61,3%), pyrexie (34,7%), rhinorrhée (33,3%) et vomissements (28,0%).

Anomalies hépatiques : 3 patients (16,7%) dans la partie A et 8 patients (10,7%) dans la partie B ont présenté une augmentation des enzymes hépatiques qui dans tous les cas était de sévérité légère à modérée. Le traitement a été interrompu temporairement dans un cas. Aucun cas n'a entraîné d'arrêt définitif du traitement.

Un rash cutané est apparu chez un total de 19 patients dans l'étude. Tous les épisodes étaient légers à modérés. Chez 12 patients, les rashes ont été jugés non liés ou peu probablement liés au traitement ou était associés à des symptômes viraux. Le traitement a été temporairement interrompu chez 2 patients puis repris après résolution sans réapparition ultérieure.

Une légère opacité du cristallin a été identifiée chez 1 patient n'ayant pas entraîné la modification du traitement.

Les patients ayant achevé le traitement dans la partie B de l'étude pouvaient poursuivre la trithérapie dans le cadre d'une étude d'extension prévue pour une durée de 2 ans (étude VX-20-445-112, NCT05153317). Cette étude est en cours et devrait se terminer au 1^{er} semestre 2026.

Discussion:

Au plan de la sécurité, le profil de sécurité à 24 semaines de traitement dans l'étude VX-20-445-111 est apparu similaire à celui rapporté chez les enfants de 6 à 11 ans.

Au plan de l'efficacité, en l'absence de groupe comparateur, les données d'efficacité ne sont que descriptives mais elles mettent en évidence une diminution significative, importante quantitativement et rapide du taux de chlorures dans la sueur maintenue pendant les 24 semaines de traitement ainsi qu'une amélioration l'ICP_{2,5}, ce qui représentent des critères pertinents témoignant d'un bénéfice chez les enfants en bas âge.

L'étude VX-20-445-111 n'a inclus que des patients homozygotes F508 ou hétérozygotes F508 et porteurs d'une fonction minimale. Néanmoins, les données disponibles chez les patients plus âgés ont montré une efficacité de la trithérapie pour les différents génotypes hétérozygotes F508 ; ce qui permet d'extrapoler le bénéfice dans l'indication large chez les enfants porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR sans restriction à l'instar de l'indication approuvée pour KAFTRIO associé à KALYDECO chez les patients à partir de 6 ans.

De plus, l'extension de l'indication dans cette tranche d'âge fondée sur

- la comparabilité des expositions systémiques avec celles observées chez les adultes, l'étiologie commune (liée aux mutations du gène de la protéine CFTR),
- la similarité d'effet pharmacodynamique (activité sur la protéine CFTR)
- la bonne tolérance du médicament,

répond aux prérequis conformément aux recommandations en vigueur ICH E116 (International Council for Harmonization) et au document de réflexion de l'EMA concernant le développement des médicaments pédiatriques (EMA/189724/2018).

La mucoviscidose est une maladie évolutive débutant dès le jeune âge. L'expérience et les connaissances acquises montrent que la restauration des échanges ioniques par les modulateurs de la protéine CFTR améliore

la clairance muco-ciliaire et diminue l'obstruction des bronches par le mucus dont on sait qu'elle entraîne progressivement des lésions irréversibles sur lesquelles les modulateurs de la protéine CFTR n'ont que peu d'effet. Ainsi, laissée à l'appréciation du clinicien en fonction de l'état clinique du patient, l'initiation du traitement par KAFTRIO/KALYDECO à un jeune âge, au stade précoce de la maladie avant l'installation des lésions irréversibles est pleinement justifiée.

Conclusion :

Le rapport bénéfice/risque de l'administration de KAFTRIO associé à KALYDECO granulés en sachet chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation F508 est fortement présumé favorable.

L'inclusion des patients traités par KAFTRIO associé à KALYDECO dans le registre français de la mucoviscidose dédié à la collecte des données des patients atteints de mucoviscidose et contribuant à l'acquisition des connaissances dans le domaine, est fortement recommandée.

Références:

1. TRIKAFTA NDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf mise à jour juin 2021.
2. Ref : Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 1;208(1):59-67.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet
KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet

dans l'indication thérapeutique:

« *Kaftrio granulés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).* »

KALYDECO 75 mg, granulés en sachet
KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet

dans l'indication thérapeutique :

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

Les RCP, les étiquetages et les notices proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition de conditionnements présentant les caractéristiques suivantes :

- conditionnement primaire : sachets conformes à l'autorisation de TRIKAFTA octroyée par la FDA, c'est-à-dire étiquetés en langue anglaise avec mention des DCI ;
- conditionnement secondaire : boîtes étiquetées en français et contre-étiquetées pour faire apparaître les codes CIP et les conditions de prescription et délivrances définies dans le cadre de l'accès précoce.

Annexe 2 : RCP, étiquetages, notices