
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 37,5mg/25mg/50mg comprimé pelliculé en association avec KALYDECO (ivacaftor) 75mg comprimé pelliculé

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 75mg/50mg/100mg comprimé pelliculé en association avec KALYDECO (ivacaftor) 150mg comprimé pelliculé

Traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données in vitro disponibles.

Rapport n° 1 Période du 07 septembre 2023 au 07 avril 2024

I. INTRODUCTION

Le 07 septembre 2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a octroyé une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament KAFTRIO 37,5 mg/25mg/50mg comprimé pelliculé en association avec KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé et KAFTRIO 75mg/50mg/100mg comprimé pelliculé en association avec KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé dans l'indication : Traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base des données in vitro disponibles.

Après accord de l'ANSM et de la HAS, la mise en oeuvre de cette autorisation d'accès précoce avec la mise à disposition des présentations de KAFTRIO et KALYDECO concernées a été effective en date du 05 février 2024, du fait de la nécessité d'un alignement avec le protocole du Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) dont une partie de la population éligible était commune entre les 2 programmes.

A noter que, dans un objectif de simplification, le traitement par « KAFTRIO en association avec KALYDECO » sera indiqué par « KAFTRIO » seul dans ce résumé.

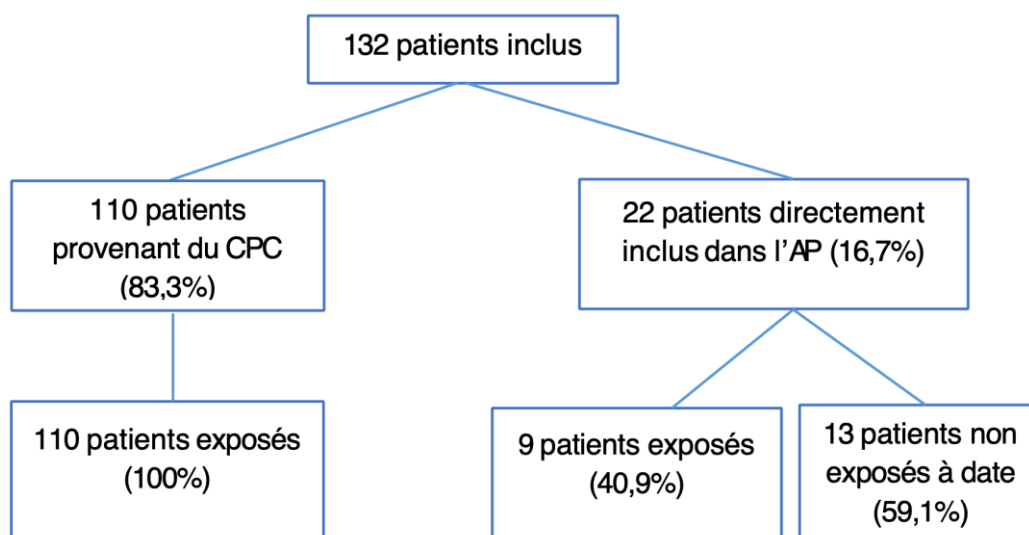
II. DONNÉES RECUEILLIES

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

II.1.1. Suivi des patients

Sur la période du 05 février 2024 (date effective de mise en oeuvre de l'AP) au 07 avril 2024 (date limite des données recueillies pour ce rapport (cut-off)), 132 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès à KAFTRIO dans le cadre de l'accès précoce (AP). Tous les patients correspondaient aux critères d'éligibilité du PUT.

Parmi ces 132 patients, 110 (83.3%) avaient préalablement initié leur traitement dans le cadre du CPC et ont donc été considérés comme exposés au traitement. Parmi les 22 patients (16.7%) désignés comme « directement inclus dans l'accès précoce » dans ce rapport, 13 n'ont pas initié le traitement avant le 7 avril 2024 (fiche d'initiation complète non transmise); ce qui porte le nombre total de patients exposés au traitement à 119 (90.15%).



Définitions:

Patients "inclus" :	Patients pour lesquels une autorisation d'accès précoce a été accordée.
Patients "exposés" :	Patients inclus, ayant initié son traitement dans le CPC, ou ayant débuté le traitement directement dans le cadre de l'AP et ayant au moins une fiche reçue pendant la période (fiche d'initiation, fiche de suivi ou d'arrêt de traitement) et n'ayant pas de statut « arrêt prématuré ».
Patients ayant un statut « arrêt prématuré » :	Patients inclus, ayant un statut renseigné sur la base administrative suite à une information reçue par un professionnel de santé, indiquant que le patient n'a jamais reçu le traitement et ne le recevra pas.

Données manquantes :

Comme le prévoyait le PUT-RD, afin d'éviter une double saisie et de minimiser la charge administrative des médecins et les consultations itératives, les patients ayant initié leur traitement dans le cadre du CPC ont continué leur suivi dans le cadre de l'accès précoce selon leur date d'initiation réelle de traitement sans qu'une nouvelle fiche d'initiation soit demandée, les visites de suivi dans le CPC étant prévues tous les 6 mois après une 1ère visite réalisée entre le 1er et le 2ème mois après initiation du traitement. Pour ces patients, aucune fiche d'initiation n'était donc attendue et le premier suivi attendu était différent selon la durée initiale de traitement. De plus, le démarrage de l'AP a été différé d'environ 5 mois, ce qui limite à 3 mois (du 5 février au 7 avril 2024), la période de suivi dans le cadre de cet accès précoce décrit dans ce 1^{er} rapport de synthèse. Les visites de suivi dans le CPC étant prévues tous les 6 mois après une 1ère visite réalisée entre le 1er et le 2ème mois après initiation du traitement.

Pour ces raisons, toutes les fiches ne sont pas disponibles et des données sont manquantes, notamment concernant les questionnaires de qualité de vie ou les mesures du taux de chlorure sudoral qui ne sont pas systématiques en pratique courante.

Des relances automatiques mensuelles par courriel auprès des médecins prescripteurs ainsi que des relances manuelles, en temps réel, à réception de chaque fiche ont été mises en place pour maximiser la collecte de données.

Durée d'exposition au traitement

A la date de recueil des données pour ce rapport, la durée médiane d'exposition au traitement pour les 119 patients exposés était de 7,5 mois : les patients ayant initié leur traitement dans le cadre du CPC avaient une durée médiane de 7,7 mois contre 0,7 mois pour ceux nouvellement traités dans le cadre de cet AP.

Arrêts de traitement :

Sur la période du rapport, 1 seul patient sur les 119 patients exposés (soit 0,8%) a arrêté le traitement définitivement. Ce patient avait initié son traitement dans le cadre du CPC. Sur la fiche d'arrêt de traitement, les motifs d'arrêt indiqués étaient les suivants : effet thérapeutique insatisfaisant et souhait du patient associé à des effets indésirables.

Interruptions temporaires et modifications de dose pendant cette période de suivi:

Il n'y a pas eu de modifications de doses pendant la période de traitement.

Deux patients sur les 119 patients exposés (soit 1,7%) ont interrompu temporairement le traitement en raison d'évènements indésirables considérés comme non reliés au traitement d'après la base de données de pharmacovigilance

II.1.2. Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen des patients inclus dans l'AP était de $32,64 \pm 16,96$ ans. Les patients étaient de sexe féminin pour la majorité d'entre eux (53,0%) et avaient un poids moyen de $61,22 \pm 17,69$ kg.

Dans le cadre de l'AP, aucune donnée avant initiation n'a été recueillie pour les 110 patients ayant initié leur traitement dans le cadre du CPC (ces données ayant été recueillies dans le cadre de ce CPC). Pour les 9 patients l'ayant initié dans le cadre de cet AP, avant initiation, la moyenne de la concentration d'ions chlorures dans la sueur était de $51,56 \pm 29,65$ mmol/l et la moyenne du VEMS était de $79,44 \pm 20,30$ % de la valeur théorique.

II.1.3. Caractéristiques de la maladie

L'ensemble des 132 patients inclus présentaient un diagnostic confirmé de mucoviscidose et étaient porteurs d'au moins une mutation répondeuse à KAFTRIO sur la base des données *in vitro* disponibles selon le test de Fisher (voir rubrique 5.1 du Résumé des caractéristiques du produit de l'AP). Les trois mutations les plus fréquemment observées dans la cadre de cet AP sont G551D (11.4%), D1152H (9,8%) et G85E (8,3%). Ces 3 mutations sont également parmi les plus fréquentes des mutations rares retrouvées en France et représentaient respectivement 1,8%, 1,2% et 1,2% des 7743 patients français atteints de mucoviscidose recensés en 2022 dans le registre national. Il est à noter que 11 patients étaient porteurs de deux mutations répondeuses. 27 mutations (20.5%) n'étaient portées chacune que par un seul patient.

Parmi les 132 patients inclus, 110 (83.3%) avait initié leur traitement par KAFTRIO dans le cadre du CPC et 35 patients (36.5%) avaient reçu antérieurement un autre modulateur de la protéine CFTR (KALYDECO seul) dans un autre contexte.

Aucun patient ne présentait de pathologie hépatique ou d'antécédent de transplantation à l'inclusion.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Posologie envisagée au moment de l'initiation

Deux schémas posologiques étaient possibles en fonction du poids du patient :

- La posologie standard « faible dose » pour les patients ayant un poids < 30kg (KAFTRIO 37,5mg/25mg/50mg, 2 comprimés le matin en association avec KALYDECO 75mg, 1 comprimé le soir) ;
- La posologie standard « haute dose » pour les patients ayant un poids ≥ 30kg (KAFTRIO 75mg/50mg/200mg, 2 comprimés le matin en association avec KALYDECO 150mg, 1 comprimé le soir).

Les conditions d'utilisation des 2 médicaments étaient celles prévues dans les RCP. La dose prescrite était conforme à la dose préconisée en fonction du poids pour la majorité des patients. Parmi ceux pour lesquels la donnée est disponible, 6 ont initié le traitement à une dose réduite.

II.3. Données d'efficacité

Les fiches du PUT prévoient l'évolution du poids, de la taille, de l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que les évolutions de la concentration en ions chlorures dans la sueur et du volume maximal expiratoire en 1 seconde (VEMS) pour évaluer l'efficacité du traitement.

Patients provenant du CPC :

Sachant que les patients reprennent leur suivi dans le cadre de l'AP en fonction de la date réelle d'initiation via le CPC, aucune fiche d'initiation, ni aucune donnée « avant initiation » n'est attendue pour cette population. Par ailleurs, la durée effective de la période n'étant que de 3 mois depuis la mise en œuvre de l'AP, très peu de fiches de suivi ont été complétées et aucun patient n'a deux visites de suivi consécutives. De ce fait, aucune analyse sur l'évolution des paramètres d'efficacité n'est possible à ce stade. A noter toutefois que tous les patients pour lesquels une fiche de suivi est

disponible ont une concentration d'ions chlorures dans la sueur inférieure ou proche de 60 mmol/l dans l'AP (seuil de diagnostic de la mucoviscidose).

Patients ne provenant pas du CPC / ayant une initiation directement dans l'AP :

Dû au très faible taux de données récupérées (au mieux 3 patients pour chaque paramètre d'efficacité), aucune évaluation des données d'efficacité n'est actuellement pertinente pour ce sous-groupe.

II.4. Données de qualité de vie

Sur la période considérée, aucun questionnaire de qualité de vie n'a été réceptionné.

II.5. Données nationales de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance (PV) déclarés par les professionnels de santé à VERTEX Pharmaceuticals ainsi que les cas déclarés aux CRPV et jugés compatibles avec l'AP sur la période du 05 février 2024 au 07 avril 2024.

Durant cette période, 2 effets indésirables (EI) non attendus et non graves ont été reportés chez un même patient. Ces deux EI ont conduit à l'interruption définitive du traitement. Deux raisons d'arrêt supplémentaires ont été indiquées par le médecin pour ce même patient, à savoir souhait du patient et effet thérapeutique non satisfaisant.

Aucun EI n'a eu d'issue fatale.

Aucune situation particulière n'a été reportée et aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours de la période.

Le faible taux de fiches de suivi remplies rend difficile une évaluation des effets indésirables sur cette période.

III. CONCLUSION

Ce premier rapport périodique décrit la population et les premières données concernant l'évolution des patients recevant KAFTRIO dans le cadre de l'AP portant sur le « Traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données in vitro disponibles ».

Compte tenu de la courte période de l'AP à ce stade et du fait que la majorité des patients avaient initié leur traitement dans le cadre du CPC, le nombre de fiches recueillies sur la période est faible. Ainsi, seulement 9 (40,9%) fiches d'initiation ont été complétées sur les 22 attendues pour les patients inclus directement dans l'AP et pour la population totale des 119 patients exposés comprenant les patients initialement traités dans le cadre du CPC, 32 patients ont au moins une fiche de suivi complétée.

Au 07 avril 2024, il n'est pas possible de décrire l'efficacité du traitement en raison du faible recul de suivi (environ 2 mois puisque l'accès précoce a été mis en œuvre le 05 février 2024 pour une collection des données jusqu'au 07 avril 2024) et donc du faible nombre de données collectées.

Cependant les données d'efficacité sur la population des patients provenant du CPC seront présentées dans le rapport annuel du CPC (2024) et les données du présent AP avec davantage de recul et de patients seront complétées dans le prochain rapport.

Sur la période considérée, un seul cas de pharmacovigilance a été reporté incluant 2 effets indésirables non graves et inattendus ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement chez un même patient. Aucun EI grave n'a été reporté. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté.

En conclusion, ce rapport ne modifie pas l'évaluation du ratio bénéfice / risque et ne présente aucune nouvelle donnée susceptible de modifier les conditions d'utilisation du KAFTRIO.