

N/Réf. 6 787 536 1 - 6 927 509 8

6 503 631 8 - 6 615 057 7

**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 comprimé pelliculé en association avec KALYDECO comprimé pelliculé
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 : 25 avril 2023 complétée le 12 mai 2023, le 1er juin 2023 et le 25 juillet 2023 ;

Nom du demandeur : **VERTEX PHARMACEUTICALS**

Dénomination des médicaments :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé
KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé
DCI/nom de code : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé
KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé
DCI/nom de code : ivacaftor

Indications thérapeutiques revendiquée par le laboratoire :

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), comprimé pelliculé :

« *Kaftrio comprimé pelliculé, est indiqué en association avec ivacaftor comprimés dans 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 (voir rubrique 5.1).* »

KALYDECO(ivacaftor), comprimé pelliculé :

« *Kalydeco comprimé pelliculé, est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimé dans 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 (voir rubrique 5.1).* »

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 comprimé pelliculé
KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé

dans l'indication thérapeutique:

« *Kaftrio comprimé pelliculé, est indiqué en association avec l'ivacaftor comprimés dans 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. (voir rubrique 5.1).* »

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé
KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé

dans l'indication thérapeutique :

« Kalydeco comprimé pelliculé, est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans 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. (voir rubrique 5.1). »

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.

Dans le cadre de leurs AMM européennes actuellement en vigueur, les spécialités KAFTRIO (ivacaftor/tézacaftor/élexacaftor) dosés à 75 mg/50 mg/100 mg et 37,5 mg/25 mg/50 mg, comprimés pelliculés sont indiquées en association avec les spécialités KALYDECO (ivacaftor) dosées 150 et 75 mg, comprimés pelliculés, dans le « *traitement de la mucoviscidose chez des patients à partir de 6 ans porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.* »

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce 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 de données in vitro disponibles* (voir rubrique 5.1) que :

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

Les médicaments qui seront mis à disposition dans le cadre de l'accès précoce sont ceux mis à disposition dans le cadre de leurs autorisations de mise sur le marché européenne (AMM).

La qualité pharmaceutique de ces médicaments est donc démontrée pour garantir la sécurité des patients pour une utilisation dans le cadre de la présente demande d'accès précoce.

- **Au plan toxicologique/préclinique :**

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

- **Au plan clinique :**

Introduction :

Sur plus de 2000 mutations du gène CFTR répertoriées, environ 300 sont connues pour être à l'origine de la mucoviscidose avec une sévérité variable. La mutation F508del est la plus fréquente, présente en France sur au moins un allèle chez environ 83% des patients symptomatiques (Registre Français de la mucoviscidose données 2021). Les autres mutations du gène CFTR sont réparties dans la population avec des fréquences beaucoup plus rares voire exceptionnelles pour certaines.

La présente demande d'accès précoce concerne l'indication des spécialités Kaftrio et Kalydeco en comprimés pelliculés, pour le « *traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 6 ans, non porteurs d'une mutation F508del et porteurs d'au moins une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données in vitro disponibles* (voir rubrique 5.1). », la rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du résumé des caractéristiques du produit proposé par le laboratoire reprenant une liste de 177 mutations (hors F508del).

Rationnel de la demande fondée sur la base des données in vitro pour 177 mutations:

La Food and Drug Administration (FDA) aux Etats Unis a adopté le test *in vitro* sur des cellules thyroïdiennes de rats de Fischer (Fischer Rat Thyroid, FRT) transfectées avec des mutations CFTR individuelles, en tant que test prédictif d'une efficacité des modulateurs de la protéine CFTR chez l'homme. Le test a été considéré potentiellement prédictif de l'efficacité clinique lorsque le produit testé sur ces cellules en culture augmente le transport des ions chlorures d'au moins 10% de l'activité normale par rapport à la valeur initiale. Le rationnel ayant conduit la FDA à adopter en 2018 ce test réalisé avec l'ivacaftor pour définir l'indication de KALYDECO a été publié dans la revue Journal Annal of American Thoracic Society [ref 1 Durmowicz 2018].

Depuis, la FDA a approuvé aux Etats Unis en 2020 l'extension de l'indication de la trithérapie ivacaftor/tézacaftor/élexacaftor associé à ivacaftor chez des patients non porteurs de la mutation F508del

présentant au moins une des 177 mutations que le laboratoire Vertex a qualifié en tant que mutations répondeuses à la trithérapie sur la base de ce test sur cellules FRT. La liste exhaustive de ces 177 mutations, qui correspondent à la présente demande d'accès précoce, est inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit de la spécialité TRIKAFTA (Ref 2 US Prescribing Information (USPI) nom de la trithérapie ivacaftor/tézacaftor/élexacaftor associé à ivacaftor aux Etats Unis).

Données cliniques d'efficacité dans l'indication revendiquée :

- *Etudes cliniques randomisées :*

Les études cliniques randomisées conduites par le laboratoire Vertex pour le développement de KAFTRIO (allant jusqu'à 2 ans de traitement) ont été menées chez les patients avec une atteinte respiratoire modérée tous porteurs de la mutation F508del sur au moins un allèle.

Le laboratoire Vertex a débuté une étude internationale européenne (étude VX21-445-124) incluant la France, randomisée contre placebo (2 :1), en double aveugle, de 24 semaines (6 mois) prévoyant l'inclusion d'un effectif total d'environ 270 patients non porteurs de la mutation F508del, âgés de plus de 6 ans avec une fonction respiratoire modérément altérée. Cet essai ne prévoit l'inclusion que de 15 mutations (hors F508del) faisant partie de la liste des 177 approuvées par la FDA. Les inclusions débutées en mars 2022 dans cette étude ont été clôturées en janvier 2023. Les traitements des derniers patients inclus s'achevant en juillet 2023, les résultats de l'analyse de cette étude ne sont pas disponibles à ce jour.

Le laboratoire Vertex annonce qu'il soumettra la demande d'extension d'indication en Europe dans l'indication revendiquée par la présente demande d'accès précoce dès la mise à disposition des résultats de cette étude.

- *Données cliniques collectées chez les patients non porteurs de la mutation F508 traités en France dans le cadre de prescription compassionnel (CPC) établi en mai 2022–Publication CRMR [Ref 3: Burgel 2023]*

Un cadre de prescription compassionnelle (CPC) a été établi par l'ANSM le 19 mai 2022 pour l'association de KAFTRIO/KALYDECO en comprimés pelliculés pour les patients non porteurs de la mutation F508del selon l'indication : «*Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation F508del, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS \leq 40% de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme* » [Ref 4].

Ce CPC a permis de collecter des données d'efficacité et de sécurité chez des patients de plus de 12 ans non porteurs d'une mutation F508del et présentant une atteinte pulmonaire sévère.

Le Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) « Mucoviscidose et affections liées à CFTR » (site coordonnateur Hôpital Cochin, AP-HP) en collaboration avec l'ensemble du réseau, a publié l'analyse des résultats obtenus chez les 84 premiers patients traités dans ce cadre ayant atteint les 4 à 6 premières semaines du traitement avant octobre 2022. La coordination par le CRMR de la mucoviscidose a conduit avec succès à identifier avec une évaluation objective les patients répondeurs sur la période des 4 à 6 premières semaines de traitement permettant ainsi de décider de la poursuite ou non du traitement conformément au protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi du patient (PUT-SP) établi pour le CPC. [Ref 3]

Parmi ces 84 premiers patients traités dans ce CPC, 23 étaient porteurs d'au moins une des 177 mutations inscrites sur la liste de la FDA regroupant ainsi 13 de ces mutations. Les 61 autres patients n'avaient aucune de ces 177 mutations.

Après 4 à 6 semaines de traitement, l'ensemble de ces 23 patients ont été évalués répondeurs au traitement et ont poursuivi le traitement dans le cadre du CPC.

La diminution médiane du taux de chlorures dans la sueur chez les 22 patients avec une mesure documentée de ce critère était de -36 mmol/L (intervalle interquartile (IIQ) :-18; -48, $p < 0.0001$) avec un effet prédominant chez patients initialement naïfs de traitement modulateur de la protéine CFTR [(- 37 mmol/L (IIQ : -24 ; -63); $p < 0.0001$, $n=15$) par rapport à ceux préalablement traités par ivacaftor (-13 mmol/L (IIQ : -7 ; -21)], $p=0.02$, $n=7$). La toux et les crachats étaient décrits en diminution par 14 patients et disparus par 9 patients. Une amélioration cliniquement significative de la fonction respiratoire avec une augmentation médiane du VEMS de +12 [6; 21]; $p < 0.0001$ et une prise de poids avec un gain en médiane (+1.85 kg [1.00; 3.00]); $p=0.001$ étaient observées chez les 16 patients non traités antérieurement par un modulateur de la protéine CFTR. L'effet n'était pas significatif

en termes de VEMS (+1 [-1;+2]) et de prise de poids (+1kg [0; +1]) dans le sous-groupe des 7 patients préalablement traités par ivacaftor. Néanmoins, l'observation d'une diminution significative du taux de chlorures dans la sueur dans ce sous-groupe (-13 mmol/l [-7; -21] p=0.02) reflète un bénéfice de la trithérapie sur les échanges ioniques par rapport à la monothérapie par ivacaftor. Les auteurs précisent qu'un suivi plus long chez ces patients sévères pourrait permettre de mieux documenter les bénéfices cliniques à passer d'un traitement par ivacaftor à la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Le bénéfice était également observé en termes de suspensions des indications de transplantation pulmonaire chez les patients sur liste d'attente ou en cours de bilan pré-transplantation pour une inscription imminente.

Compte tenu des résultats positifs observés dans cette cohorte, le CPC a été étendu par décision de l'ANSM du 1er juin 2023 au traitement des patients atteints de mucoviscidose non porteurs de la mutation F508del à partir de l'âge de 6 ans et quel que soit le niveau de sévérité de la maladie. [Ref 5]

- *Autres données cliniques publiées chez des patients non F508 porteurs d'au moins une des 177 mutations:*

Une autre publication [Ref 6 Livnat 2022] rapporte l'analyse rétrospective d'une petite cohorte de 16 patients en Israël âgés de plus de 17 ans, non porteurs de la mutation F508del, porteurs d'au moins une mutation faisant partie de la liste approuvée par la FDA et présentant une atteinte modérée de la fonction respiratoire. Sur une durée médiane d'observation de 5,3 mois (1,8 à 7,7 mois), une diminution significative du taux de chlorures dans la sueur, des exacerbations pulmonaires et des jours avec traitement antibiotiques ainsi qu'une tendance à l'amélioration de la fonction pulmonaire étaient observés chez les 8 patients naïfs de traitement modulateurs de la protéine CFTR. Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de la trithérapie chez les 8 autres patients ayant préalablement reçu un traitement modulateur de la protéine CFTR. Néanmoins, ces patients présentaient une fonction pulmonaire faiblement altérée laissant peu de place pour la mise en évidence d'une différence sur les EFR et il est souligné que le taux de chlorure dans la sueur n'a été mesuré que pour un seul patient. Les auteurs de l'article concluent que bien que limitées à un faible effectif, ces observations justifient l'utilisation en routine de la trithérapie chez les patients non porteurs de F508del et porteurs des mutations retenues par la FDA sur la base du test *in vitro* sur cellule de Fisher .

Données de sécurité :

L'expérience clinique internationale acquise depuis l'octroi des AMM de KAFTRIO et de KALYDECO chez les patients porteurs de mutations F508 rapporte leur bonne tolérance au travers des essais cliniques, de la littérature disponible et des rapports périodiques de pharmacovigilance.

Les effets indésirables, les modalités d'emploi du produit, mises en garde et précaution d'emploi pour la surveillance de ces traitements sont clairement établies dans le résumé des caractéristiques du produit des AMM européennes de chacune des spécialités. Les adaptations du traitement en cas d'atteinte hépatique ou de risque d'interactions médicamenteuses et la surveillance du bilan hépatique et ophtalmologique (risque de cataracte) durant le traitement sont les principaux points de vigilance pour ces spécialités. [Ref 7]

La publication par le CRMR des résultats chez les 84 patients avec une atteinte respiratoire sévère traités dans le cadre de prescription compassionnelle (CPC) rapporte un profil de tolérance similaire à celui observé dans les essais cliniques avec des effets indésirables d'intensité légère (rash cutané 9%, pas d'élévation des enzymes hépatiques supérieure à 3xULN) dont aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement. Il n'est pas identifié de risque spécifique du génotype [Ref 3].

Discussion :

L'expérience clinique depuis la commercialisation témoigne du bénéfice majeur de la trithérapie chez les porteurs de mutations F508del avec une efficacité jusqu'ici jamais observée dans le traitement de la mucoviscidose et une bonne tolérance du traitement.

Les données disponibles à ce jour dans la littérature chez les patients non porteurs de la mutation F508del ne documentent pas l'effet thérapeutique pour l'ensemble des 177 mutations retenues par la FDA sur la base du test *in vitro* sur cellule FTR.

Néanmoins, les résultats positifs observés en clinique notamment dans le cadre de prescription compassionnelle (CPC) établi en France, confortent le caractère fortement prédictif de ce test pour déterminer l'indication du produit.

En outre, il convient de souligner que la multiplicité des génotypes à l'origine de la mucoviscidose complexifie la réalisation d'études cliniques randomisées chez les sujets porteurs de mutations rares (hors la mutation F508del) voire les rend impossibles compte tenu de l'insuffisance du nombre de patients.

Il ne peut être fait abstraction de la complexité des génotypes dans la mucoviscidose et des possibles variabilités d'expression phénotypiques dont les mécanismes ne sont pas élucidés et qui pourraient être à l'origine d'une réponse clinique s'avérant malgré tout négative dans des cas encore non définis. Cependant, en pratique, l'effet de la trithérapie étant obtenu très rapidement, dans les 4 à 6 premières semaines de traitement chez les répondeurs, le bien-fondé de la poursuite ou non du traitement peut être très rapidement déterminé sans induire de risque pour le patient, l'expérience acquise depuis la commercialisation confirmant une bonne tolérance et la possible surveillance et gestion des éventuels effets indésirables.

Conclusion :

Le rapport bénéfice/risque de l'administration de KAFTRIO associé à KALYDECO en traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 6 ans, non porteurs d'une mutation F508del et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/élexacaftor sur la base de données *in vitro* disponibles tel qu'établi par la liste des 177 mutations adoptées par la FDA est présumé favorable.

La réponse clinique dans les 4 à 6 semaines suivant l'initiation du traitement. En l'absence d'effet clinique identifié à ce terme, la poursuite du traitement n'est pas justifiée et celui-ci devra être interrompu.

L'avis du centre coordonnateur du Centre de Référence Maladie Rare (CRMR) "Mucoviscidose et Affections liées à CFTR" ainsi que l'inclusion des patients traités par KAFTRIO associé à KALYDECO dans le registre français de la mucoviscidose dédié à la collecte des données chez les patients atteints de mucoviscidose et contribuant à l'acquisition des connaissances dans le domaine sont fortement recommandées.

Références :

1. Durmowicz AG, Lim R, Rogers H, Rosebraugh CJ, Chowdhury BA. The U.S. Food and Drug Administration's Experience with Ivacaftor in Cystic Fibrosis Establishing Efficacy Using In Vitro Data in Lieu of a Clinical Trial. Chowdhury. Ann Am Thorac Soc. 2018 Jan;15(1):1-2.
2. TRIKAFTA NDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf mise à jour juin 2021.
3. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, Porzio M, Coolen-Allou N, Chiron R, Marguet C, Douvry B, Dufeu N, Danner-Boucher I, Foucaud P, Lemonnier L, Girodon E, Da Silva J, Martin C; French CF Reference Network study group. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. Eur Respir J. 2023 Feb 16:2202437.
4. PUT-SD KAFTRIO/KALYDECO mai 2022 <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220601-put-cpc-kaftrio-kalydeco.pdf>
5. Décision du 01/06/2023 - Extension de l'indication du cadre de prescription compassionnelle de Kaftrio (ivacaftor, tezacaftor, élexacaftor) et Kalydeco (ivacaftor) <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-01-06-2023-extension-de-lindication-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-de-kaftrio-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-et-kalydeco-ivacaftor>
6. Livnat G, Dagan A, Heching M, Shmueli E, Prais D, Yaacoby-Bianu K, et al. Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying non-F508del mutations. Journal of Cystic Fibrosis. 2022.
7. AMM KAFTRIO et KALYDECO : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_fr.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_fr.pdf)

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 comprimé pelliculé
KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé

dans l'indication :

« Kaftrio comprimé pelliculé, est indiqué en association avec l'ivacaftor comprimés dans 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 (voir rubrique 5.1). »

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé
KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé

dans l'indication :

« Kalydeco comprimé pelliculé, est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans 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 (voir rubrique 5.1). »

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

Annexe 2 : RCP, étiquetages, notices