
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 60mg/40mg/80mg (granulés) en association avec KALYDECO 59,5mg (granulés) et

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 75mg/50mg/100mg (granulés) en association avec KALYDECO 75mg (granulés)

Traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

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 délivré 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 60mg/40mg/80mg (granulés) en association avec KALYDECO 59,5mg (granulés) et KAFTRIO 75mg/50mg/100mg (granulés) en association avec KALYDECO 75mg (granulés) dans l'indication pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 2 à moins de 6 ans, présentant au moins une mutation F508del du gène CFTR.

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 06 novembre 2023. KAFTRIO, dans cette indication, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 22 novembre 2023.

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. DONNEES RECUEILLIES

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

II.1.1. Suivi des patients

Entre le 06 novembre 2023, date effective de mise en oeuvre de l'Accès Précoce (AP), et le 7 avril 2024, date butoir du rapport (cut-off), 409 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AP. L'accès a été refusé à 2 de ces patients car ils avaient plus de 6 ans (KAFTRIO étant disponible sous forme de comprimés à partir de cet âge) mais 396 ont été inclus (7 patients

étaient en cours d'inclusion au moment du cut-off, la participation avait été annulée par le médecin pour 2 patients et l'inclusion n'était pas allée à terme pour 2 autres qui avaient atteint 6 ans entre temps).

Sur la période considérée, 323 patients ont été exposés au traitement considérant la définition ci-dessous.

Définitions :

Patients "inclus" :	Patients pour lesquels une autorisation d'accès précoce a été accordée.
Patients "exposés" :	Patients inclus et pour lesquels au moins une fiche a été reçue pendant la période (fiche d'initiation, de suivi ou d'arrêt de traitement) sans statut d'«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 recueillies et données manquantes

Une fiche de demande d'accès a été reçue pour tous les patients inclus. Sur les 396 fiches d'initiation attendues, 315 ont été reçues (79,5%). Des fiches de suivi ont été reçues pour 89% des patients à M1, 48% des patients à M2, 66% des patients à M3 et 20% à M4. Pour certains patients inclus récemment le recul était trop court pour un premier recueil de suivi. Par ailleurs 14 fiches d'arrêt ont été reçues. Au total 324 patients ont au moins une fiche de suivi ou une fiche d'arrêt complétée (81,8%) dont 323 ont été effectivement exposés au traitement.

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. Globalement, le taux de données manquantes était entre 0 et 20% selon les variables, sauf pour les questions sur la qualité de vie (36% de données manquantes) et la concentration d'ions chlorure dans la sueur (52 à 75% de données manquantes selon les visites). Il est à noter que la mesure du chlorure sudoral ainsi que l'évaluation de la qualité de vie ne sont pas systématiquement réalisées en pratique courante.

Durée d'exposition au traitement

Parmi les 323 patients exposés, la fiche d'initiation n'a pas été complétée pour 9 patients. Pour les 314 patients exposés avec des données disponibles la durée médiane d'exposition au traitement à la date du rapport était de 3,9 mois avec une durée minimale de 0,1 mois et une durée maximale de 9,3 mois. La durée médiane d'exposition au traitement des 14 patients ayant arrêté le traitement était quant à elle de 2,2 mois (avec une durée minimale de 0,7 mois et une durée maximale de 3,1 mois).

Arrêts de traitement

Sur la période considérée, 14 des 396 patients inclus (3,5%) ont arrêté le traitement, tous en raison de l'atteinte de l'âge de 6 ans les rendant inéligibles à l'AP.

Interruptions temporaires et modifications de dose

Parmi les patients exposés avec une fiche de suivi, aux visites M1, M2 et M3, 10, 3 et 2 patients ont respectivement fait l'objet d'une interruption temporaire, le plus souvent en raison d'un événement indésirable (0 patient à M6). Sur la même période 1 à 17 patients par visite ont eu une modification de dose (0 patient à 6 mois), majoritairement pour événement indésirable. A noter que toutes ces modifications de dose étaient conformes au RCP de KAFTRIO. Ces interruptions temporaires et modifications de dose ont été déclarées à la pharmacovigilance.

II.1.2. Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen des patients inclus dans l'AP était de $3,86 \pm 1,19$ ans. Ils étaient de sexe masculin pour environ la moitié d'entre eux (51,3%) et avaient un poids moyen de $15,0 \pm 3,03$ kg.

II.1.3. Caractéristiques de la maladie

L'ensemble des 396 patients inclus dans l'AP présentaient un diagnostic confirmé de mucoviscidose et étaient porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR. Environ la moitié des patients inclus (51,8%) avaient déjà été traités par un modulateur du CFTR et seulement 1 patient (0,3%) présentait une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Class B), pour laquelle une adaptation de dose était planifiée. Parmi les 396 patients inclus, aucun patient n'était sous oxygénothérapie, 3 (0,8%) étaient sous Ventilation Non Invasive (VNI), 18 (4,5%) sous nutrition entérale (sonde naso-gastrique ou gastrostomie), 149 (37,8%) utilisaient des aérosols de mucolytiques et 38 (9,6%) recevaient un traitement antibiotique et/ou antifongique au long cours. Ainsi, il n'a pas été observé d'écart entre la population incluse dans l'AP et les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD.

II.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Un total de 63 médecins prescripteurs dont 93,7% de pédiatres, issus de 33 centres hospitaliers, (84,8% de CHU et 15,2 % d'hôpitaux publiques) ont inclus au moins 1 patient. Les médecins prescripteurs provenaient principalement des régions Ile-de-France (9 médecins), Auvergne-Rhône-Alpes (8 médecins) et Bretagne (8 médecins).

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 314 patients exposés avec une fiche de suivi, la posologie initiale envisagée n'était pas conforme au RCP pour 1 patient (0,3%) présentant une altération de son état respiratoire mais pour lequel le médecin a jugé qu'il respectait toujours les critères d'éligibilité. De plus, parmi les patients exposés, 1 patient avec une fiche d'initiation n'a pas initié le traitement car ses parents ont finalement refusé sa participation au programme d'accès.

Pour mémoire, la posologie recommandée pour les patients ≥ 10 kg et < 14 kg était de 1 sachet de granulés de KAFTRIO 60mg/40mg/80mg le matin en association à 1 sachet de 59,5 mg de KALYDECO le soir et de 1 sachet de granulés de KAFTRIO 75mg/50mg/100mg le matin en association à 1 sachet de KALYDECO 75 mg le soir pour les patients ≥ 14 kg.

A l'inclusion, la dose prescrite de KAFTRIO était de 75mg/50mg/100mg pour 264 patients (66,7%) et de 60mg/40mg/80mg pour 132 patients (33,3%) ; la posologie prescrite était de 1 sachet par jour le matin pour 100% des patients, à une fréquence quotidienne pour 99,0% des patients. La dose de KALYDECO était de 75mg pour 263 patients (66.9%) et de 59.5mg pour 130 patients (33.1%) et la posologie standard pour 394 patients (99.5%).

Pendant la période de traitement, la posologie prescrite de KAFTRIO est restée majoritairement conforme au RCP mais a été réduite pour 6 patients en raison d'un risque d'interaction médicamenteuse avec un traitement antifongique (Sporanox®), d'une association avec un inhibiteur puissant du CYP3A ou pour d'autres raisons.

II.3. Données d'efficacité

Les variations de taille, poids, concentration d'ions chlorure dans la sueur ainsi que le nombre de jours d'antibiothérapie IV/PO ont été utilisés dans l'AP comme critères d'efficacité du KAFTRIO.

La variation moyenne du z-score de la taille a augmenté de 0,20, 0,31, 0,48 et 0,68 à M1, M2, M3 et M6 respectivement. De même, la variation moyenne du z-score du poids a progressé de 0,34, 0,45, 0,56 et 0,75 à M1, M2, M3 et M6 respectivement. La variation moyenne de la concentration en ions chlorure dans la sueur a quant à elle diminué de 46,61, 44,83 et 40,27 mmol/L entre les visites M1, M2 et M3 (les données étant manquantes pour la visite M6). Enfin, le nombre moyen de jours cumulés d'antibiothérapie IV/PO n'a pas changé entre l'initiation du traitement et la visite M6 (-3,27 jours à M1, -6,04 à M2, -2,11 jours à M3 et 0 jour à M6), probablement en raison d'un recul trop court et d'un nombre de données insuffisantes à M6 (3 patients évalués seulement).

II.4. Données de qualité de vie

La qualité de vie était évaluée par l'aidant à chaque visite avec des échelles de Likert à 5 modalités de réponse portant sur la qualité de vie globale au moment de la visite et la variation par rapport à la précédente. Les données de qualité de vie étaient disponibles pour 190 patients à M1, 107 patients à M2, 142 patients à M3 et 4 patients à M6. Pour un pourcentage croissant de patients au fil des visites (respectivement 83,2% - 85,1% - 88,0 % et 100%) l'aidant a déclaré « bonne » ou « très bonne » l'impression globale de qualité de vie. Sur cette période de suivi de 6 mois, la qualité de vie entre l'initiation et la dernière visite était déclarée inchangée pour 79 patients (46,2%) et améliorée pour 74 patients (43,3%) alors que la donnée était manquante pour 15 patients.

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 7 septembre 2023 au 7 avril 2024.

Durant cette période, 59 patients ont présenté au moins un évènement indésirable. Il y a eu 33 cas qui incluaient au moins 1 effet indésirable (EI). Au total 81 EI ont été déclarés, dont 6 graves inattendus, 15 non-graves attendus et 60 non-graves inattendus.

Les 6 EI graves inattendus incluaient 3 affections hépatobiliaires et 3 affections psychiatriques.

Les 15 EI non-graves attendus incluaient 3 affections gastro-intestinales, 2 affections du système nerveux, 1 affection psychiatrique, 1 affection respiratoire, thoracique et médiastinale, 8 affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Les 60 EI non-graves inattendus incluaient 2 affection gastro-intestinales, 1 affection générale et anomalie au site d'administration, 2 affection hépatobiliaires, 1 infection et infestation, 4 investigations, 6 affections du système nerveux, 42 affections psychiatriques et 2 affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Aucun cas n'a conduit à un arrêt définitif de traitement pendant la période considérée, 5 EI ont conduit à un arrêt temporaire du traitement et 33 EI ont conduit à des diminutions de dose. Aucun EI n'a eu d'issue fatale. Enfin, aucune situation particulière n'a été reportée pendant la période considérée.

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 2 à moins de 6 ans, présentant au moins une mutation F508del du gène CFTR.

Entre le 06 novembre 2023 (date effective de mise en oeuvre de l'AP) et le 07 avril 2024, 63 prescripteurs exerçant dans 33 établissements de santé correspondant à 100% des CRCM pédiatriques et mixtes, répartis sur l'ensemble du territoire français ont demandé un accès précoce à KAFTRIO, reflétant ainsi le besoin important de prise en charge de cette population pédiatrique. 396 patients ont été inclus, dont 323 ont été exposés¹ au traitement selon les données collectées via les fiches du PUT-RD.

Une fiche d'arrêt de traitement a été complétée pour 14 patients, tous en raison de l'atteinte de l'âge de 6 ans les rendant inéligibles à l'AP mais éligibles à une prise en charge de droit commun.

Parmi les 323 patients exposés¹, tous les patients disposaient d'au moins une fiche de suivi et la fiche d'initiation du traitement manquait pour 9 patients. Dans l'ensemble, il y a un faible taux de données manquantes sur les fiches remplies, à l'exception de la concentration en ions chlorures dans la sueur ainsi que les données de qualité de vie, ce qui s'explique par le fait que ces analyses ne sont pas réalisées à chaque visite en routine.

En raison de la difficulté à réaliser des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) chez des enfants de cet âge, l'évaluation de l'efficacité a essentiellement porté sur la croissance des patients mesurés sur la taille et le poids. L'indice de masse corporelle et les z-scores correspondants aux valeurs anthropométriques recueillies dans le PUT-RD ont montré une amélioration au cours des 6 mois de suivi de cette analyse.

La fonction du CFTR a été mesurée par la concentration des ions chlorures dans la sueur. Malgré le nombre important de données manquantes sur ce critère, il a été mis en évidence une réduction rapide (dès le 1^{er} mois) et importante (de l'ordre de 40 à 46 mmol/l) de la concentration en ions chlorures et un maintien dans le temps entre M1 et M3 de cette baisse (données non disponibles à M6).

Le suivi du nombre de jours cumulés de recours aux antibiotiques per os ou IV se voulait le reflet des complications infectieuses. Le nombre moyen de jours d'antibiotiques entre l'initiation et M6 n'a pas changé en raison probablement d'un recul trop court et d'un nombre de données insuffisantes à M6 (3 patients évalués seulement).

La qualité de vie des enfants a été évaluée par les parents à chaque visite au moyen de 2 échelles de Lickert à 5 niveaux de réponses, l'une portant sur l'évaluation globale de la qualité de vie à la visite donnée, l'autre portant sur l'évolution de l'évaluation globale par rapport à la dernière visite. Un nombre croissant de parents ont déclaré une bonne ou très bonne impression globale de la qualité de vie de leur enfant (83,2% à M1, 85,1% à M2, 88,0% à M3 et 100% à M6). Pour 46,2% des patients, l'impression globale de la qualité de vie a été considérée inchangée entre l'initiation du traitement et la dernière visite et améliorée pour 43,3% (données manquantes pour 15 patients).

Les données d'efficacité recueillies dans cet AP sont difficilement comparables avec celles de l'étude de phase III 445-111 qui avait été menée sur 24 semaines chez 75 patients de 2 à 5 ans porteurs d'au

moins une mutation F508del avec un objectif principal d'évaluation de la tolérance du Kaftrio (JL Goralski et al, Am J Respir Crit Care Med, vol 208, iss 1, 59-67, 2023). Ces patients du même âge (4,1 ans en moyenne vs 3,9 ans dans l'AP) diffèrent en effet de ceux de l'AP par le niveau des chlorures sudoraux à l'inclusion (100,7 mmol/l en moyenne vs 79,70 mmol/l dans l'AP) et la prise antérieure de modulateurs du CFTR (13% vs 52% dans l'AP). Il est par ailleurs difficile d'établir une comparaison sur les critères d'efficacité aux mêmes temps d'évaluation, le nombre de patients ayant atteint les 6 mois de traitement étant pour le moment encore très limité dans l'AP (seulement 4 patients avec des fiches à M6 retournées). Bien que non directement comparables, les premiers résultats de cet AP viennent toutefois conforter ceux de l'étude 445-111 sur l'efficacité et la tolérance du KAFTRIO chez les enfants de 2 à 5 ans.

Les conditions d'utilisation de KAFTRIO en association avec KALYDECO sont conformes à celles décrites dans le PUT-RD.

Il y a eu 33 cas de pharmacovigilance incluant au moins 1 effet indésirable sur la période du rapport. Au total 81 EI ont été rapportés, dont 6 graves inattendus, 15 non-graves attendus et 60 non-graves inattendus.

Les données sur la tranche d'âge concernée par cet AP sont cohérentes avec celles observées dans le cadre de l'AMM chez les patients de 6 ans et plus et il n'y a pas de nouvelles données de tolérance susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque ou les conditions d'utilisation de KAFTRIO.

¹Patients "exposés" = Patients inclus et pour lesquels au moins une fiche a été reçue pendant la période (fiche d'initiation, de suivi ou d'arrêt de traitement) sans statut d'«arrêt prématuré».