



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS CENTRE

Cochin • Port-Royal • Tarnier • Broca
La Collégiale • La Rochefoucauld • Hôtel-Dieu

ATU elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor

Pr Pierre-Régis Burgel

Hôpital Cochin, Paris



ECFS-CLINICAL TRIALS NETWORK



Hôpital Cochin, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Déclaration de liens d'intérêts

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes **en lien avec la santé.**

Conférences / congrès:

AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo SmithKline, Novartis, Vertex, Zambon

Advisory board:

Astra-Zeneca, Novartis, **Vertex**

Investigateur principal essai thérapeutique:

Novartis

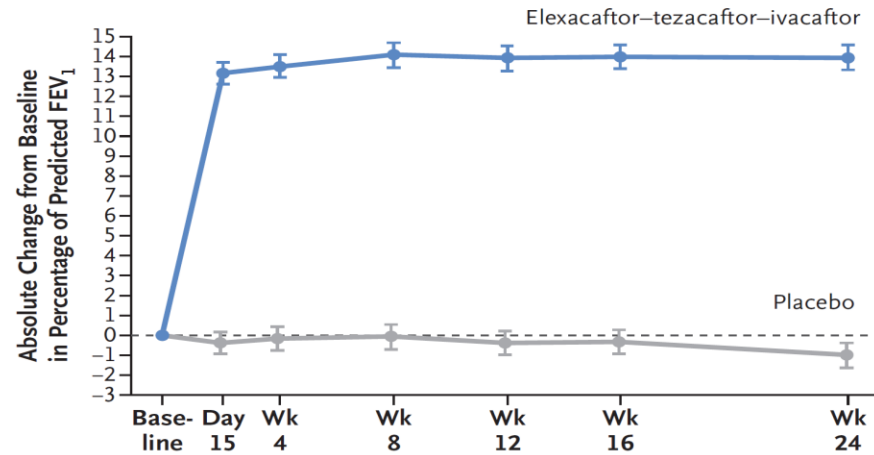
Financement de recherche (investigator-initiated research):

Boehringer Ingelheim

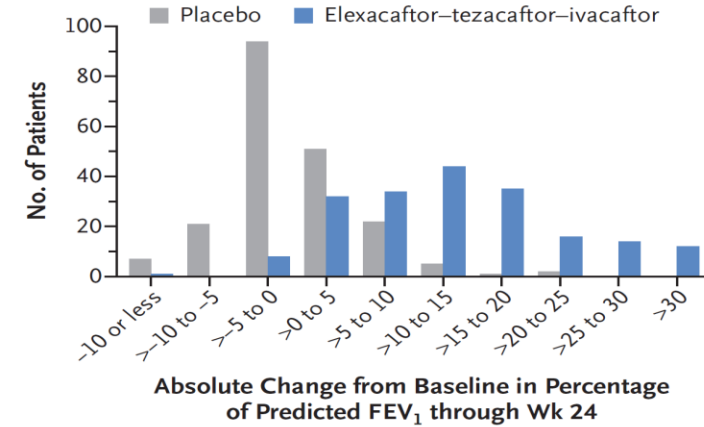
12 ans et plus
VEMS 40-90%

Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

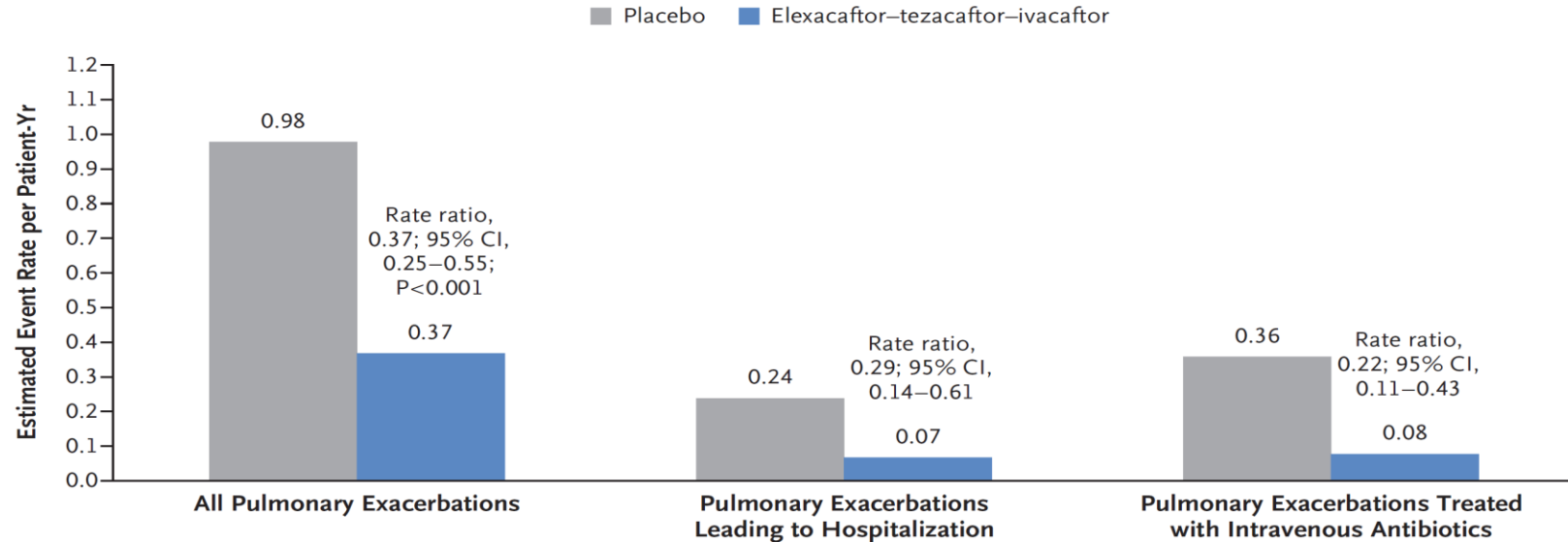
A Percentage of Predicted FEV₁, According to Visit



B Individual Responses with Respect to Percentage of Predicted FEV₁

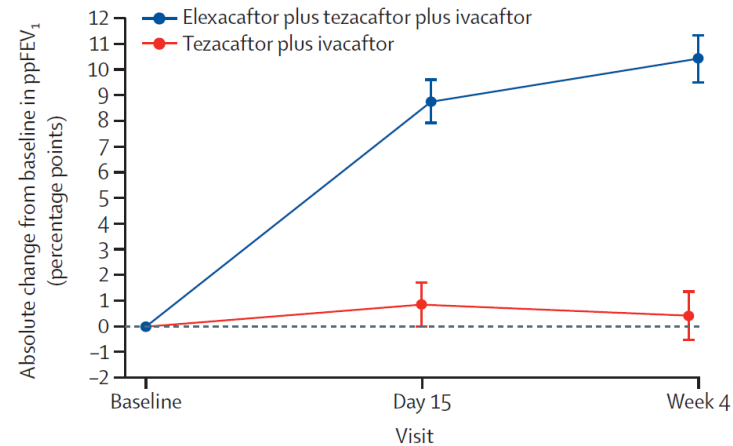
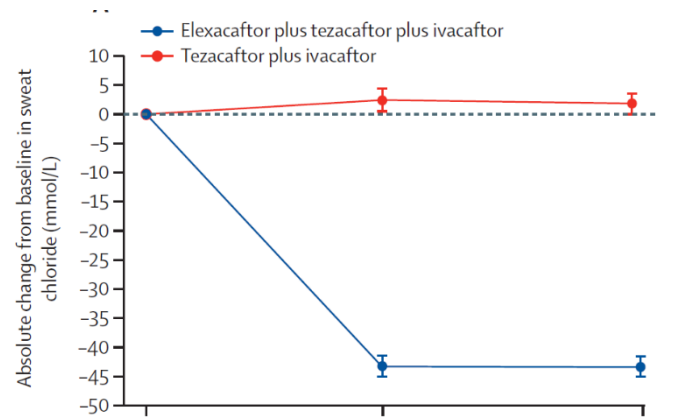


Pulmonary Exacerbations

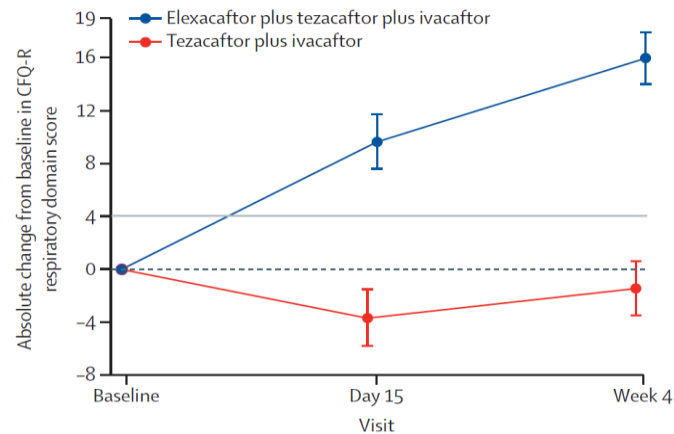
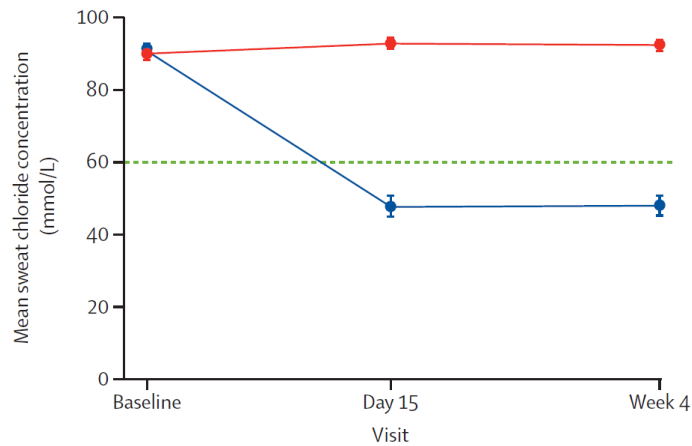


Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial

F508del/F508del



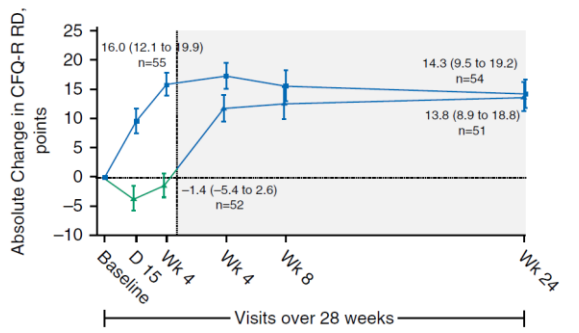
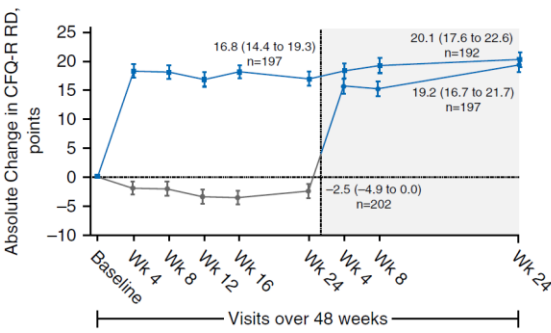
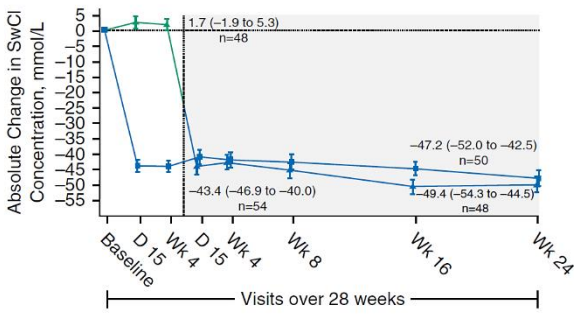
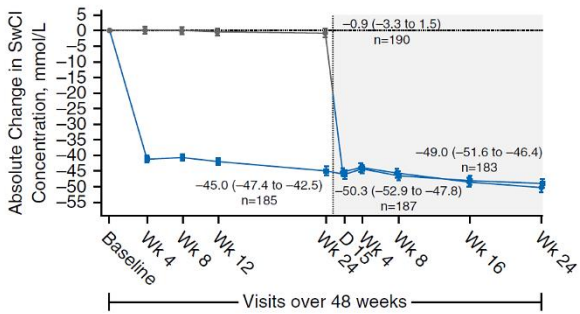
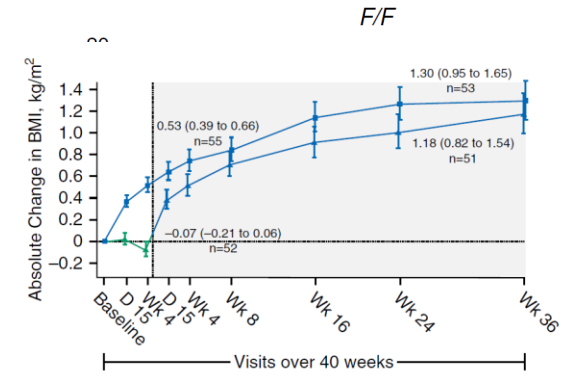
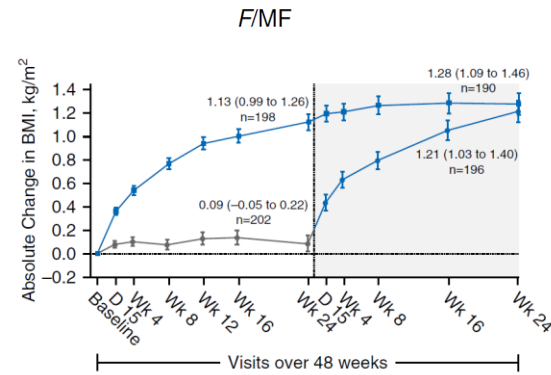
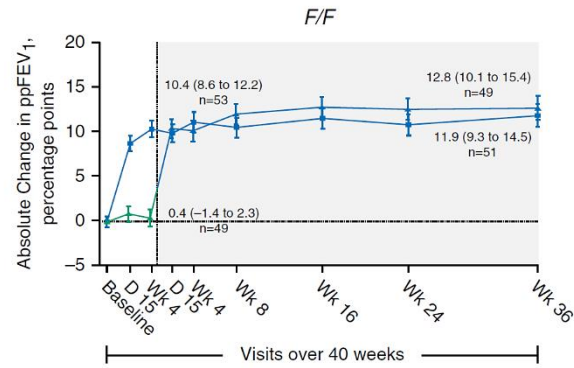
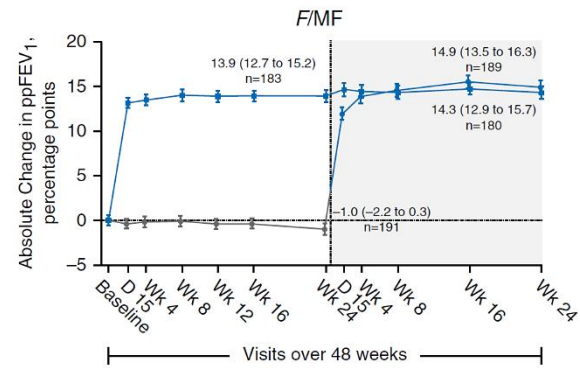
**12 ans et plus
VEMS 40-90%**





Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More *F508del* Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 203 Number 3 | February 1 2021



● PBO → ELX/TEZ/IVA ■ ELX/TEZ/IVA
The white shaded portion of the graph corresponds to the F/MF pivotal study and the gray shaded portion of the graph corresponds to the OLE.

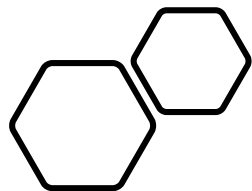
▲ TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA ■ ELX/TEZ/IVA
The white shaded portion of the graph corresponds to the F/F pivotal study and the gray shaded portion of the graph corresponds to the OLE.

● PBO → ELX/TEZ/IVA ■ ELX/TEZ/IVA
The white shaded portion of the graph corresponds to the F/MF pivotal study and the gray shaded portion of the graph corresponds to the OLE.

▲ TEZ/IVA → ELX/TEZ/IVA ■ ELX/TEZ/IVA
The white shaded portion of the graph corresponds to the F/F pivotal study and the gray shaded portion of the graph corresponds to the OLE.

Programme Kaftrio (ATU nominative) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

- Programme initié en décembre 2019. AMM européenne 21 août 2020.
Commission transparence novembre 2020.
- 12 ans et plus, au moins une mutation Phe508del
- Pathologie sévère VEMS<40% et/ou évolution vers une greffe pulmonaire.
- Environ **430 patients** inclus (3032 éligibles à l'AMM)
- **Inclusions toujours en cours**



The French CF Reference Network

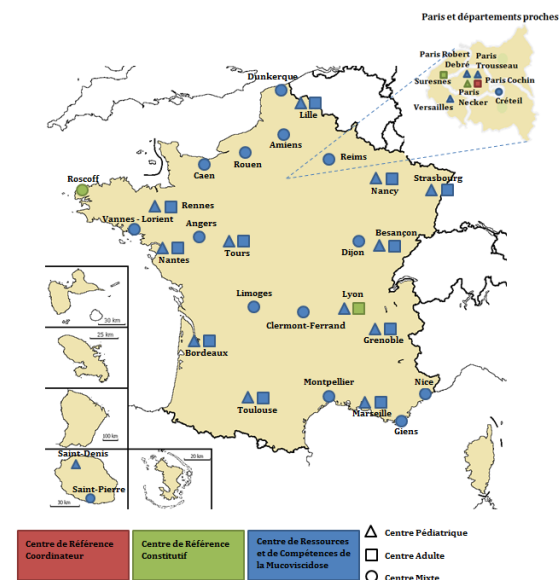
7500 patients

All followed in the Reference CF centers

French CF Registry



47 pediatric and adult CF centers



9 transplant centers

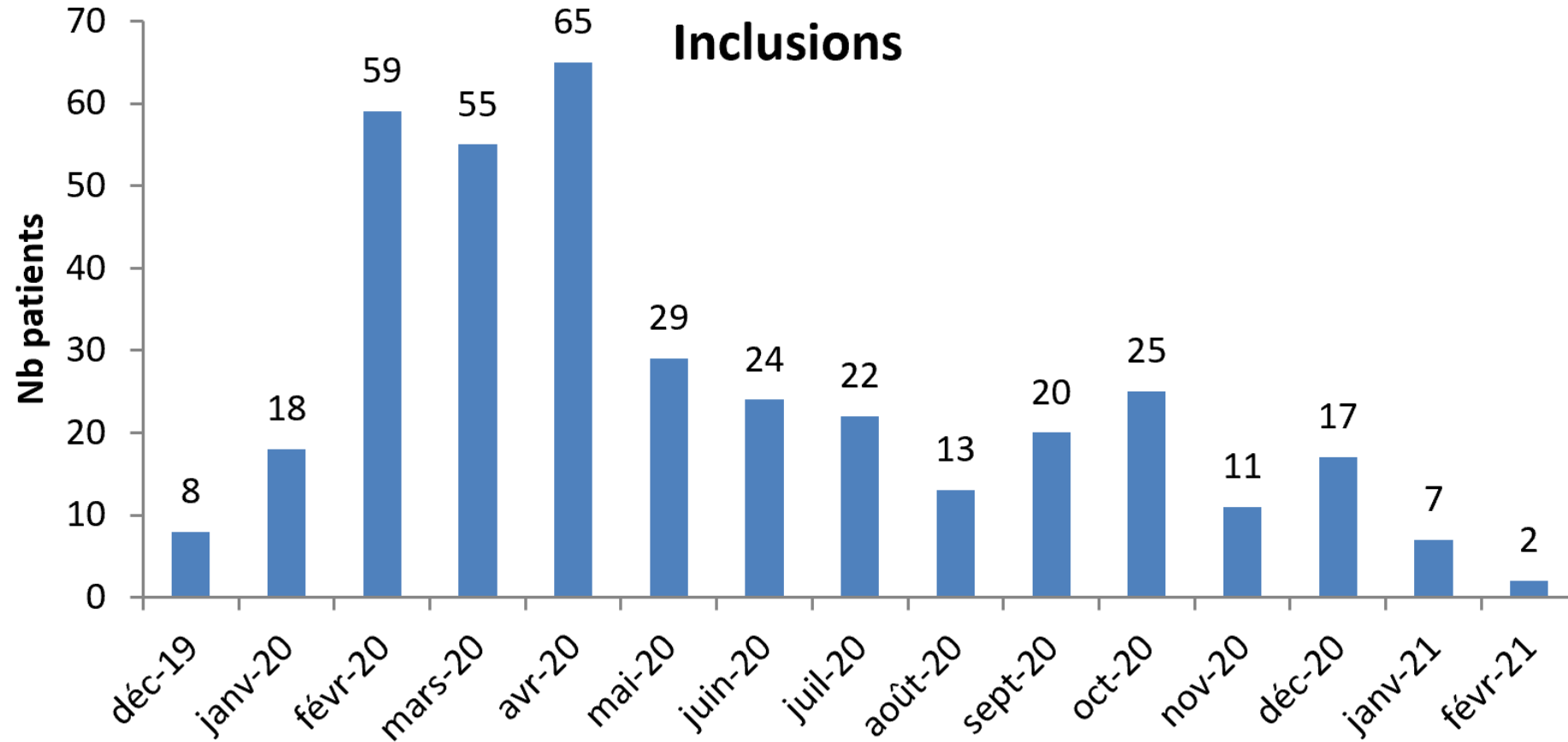
Etude nationale ATU Kaftrio

- Design sur le modèle étude nationale ORKAMBI
- Groupe Nouvelles Thérapeutiques Société Française de la Mucoviscidose

	Initiation traitement	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois
	Examens recommandés				
Spirométrie	X	X	X	X	X
ECBC	X	X	X	X	X
Bilan biologique					
-Bilan hépatique					
-CPK	X	X	X	X	X
-NFS	X	X	X	X	X
-HbA _{1c}	X				X
-Vit A, E, 25OHD	X				X
-IgE totale, IgE aspergillaires	X				X
	Examens proposés en fonction des possibilités locales				
Test de la sueur	X		X		X
TDM thorax	X				X
TDM sinus	X				X
CFQ-R ; GAD-7 ; PHQ-9	X				X
HGPO*	X				X
Pléthysmographie	X				X
Index de clairance pulmonaire (LCI)	X				X

Etude nationale ATU Kaftrio: inclusions mensuelles

430 patients inclus en mars 2021



ATU toujours active tant que la commercialisation n'est pas débutée

Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease

	All patients n=245	Not treated with a CFTR modulator n=186	Treated with a CFTR modulator* n=59	P value
Age, years	31 [24; 38]	31 [24; 37]	33 [26; 39]	0.34
Adolescents/Adults	6.9 (17)/93.1 (228)	7.5 (14)/92.5 (172)	5.1 (3)/94.9 (56)	0.52
Female sex	45.0 (110)	44.1 (82)	47.5 (28)	0.65
CFTR mutations				
Phe508del/Phe508del	40.8 (100)	22.6 (42)	98.3 (58)	<0.0001
Phe508del/other	59.2 (145)	77.4 (144)	1.7 (1)	
Pancreatic insufficiency	95.5 (234)	94.6 (176)	98.3 (58)	0.23
ppFEV ₁	29 [24; 34]	29 [24; 34]	28 [24; 33]	0.44
BMI, kg/m ² (adults, n=228)	19 [18; 21]	19 [18; 22]	20 [18; 21]	0.29
BMI, Z score (adolescents, n=17)	-0.84 [-1.43; -0.24]	-1.00 [-1.43; -0.14]	-0.84 [-1.38; -0.84]	0.90
Pseudomonas. aeruginosa				
None	25.3 (62)	27.2 (50)	20.3 (12)	0.57
Chronic	72.3 (177)	71.2 (131)	78.0 (46)	
Intermittent	1.6 (4)	1.6 (3)	1.7 (1)	
Missing	0.8 (2)	0.8 (2)	0	
Burkholderia cepacia	4.9 (12)	4.8 (9)	5.1 (3)	0.94
MSSA	29.0 (71)	30.1 (56)	25.4 (15)	0.49
MRSA	8.2 (20)	7.0 (13)	11.9 (7)	0.23
Diabetes mellitus	43.2 (106)	44.6 (83)	39 (23)	0.45
Cirrhosis/portal hypertension	5.7 (14)	5.4 (10)	6.8 (4)	0.69
IV antibiotic days in the previous 12 months	43 [24; 70]	46 [28; 75]	40 [14; 63]	0.06
Hospitalisation days in the previous 12 months	7 [0; 29]	10 [0; 31]	3 [0; 15]	0.03
Long-term oxygen therapy	44.1 (108)	48.4 (90)	30.5 (18)	0.02
Non-Invasive Ventilation	28.6 (70)	30.6 (57)	22.0 (13)	0.20
Enteral Tube Feeding	17.6 (43)	19.4 (36)	11.9 (7)	0.19
On waiting list for lung transplantation	6.5 (16)	8.1 (15)	1.7 (1)	0.08
Inclusion on waiting list for lung transplantation considered within the next 3 months	15.1 (37)	16.7 (31)	10.2 (6)	0.23

Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease

**Effet indésirables
(sur 236 patients)**

Cliniques

- rash cutané localisé: 17 patients (7.2%)
- rash cutané diffus in 9 patients (3.8%)
- Céphalées 10 patients (4.2%)
- Symptomes gastro-intestinaux 24 patients (10.2%)
- Myalgies/Arthralgies 11 patients (4.7%)

Biologiques

- ALAT>3N 6 patients (2.5%); dont 2 ≥5N.
- ASAT ≥3N 2 patients (0.8%).
- Bilirubin ≥3N 11 patients (4.7%)
- CPK ≥3N 8 patients (3.4%) jusqu'à 11N.

Aucun arrêt définitif de traitement

Effet indésirable: rash cutané diffus

J8 Elexa/Tez/Iva



**Eruption prurigineuse torse+membres
Clarityne (loratadine 1 cp/j)+Dexeryl**

J10 Elexa/Tez/Iva



Clarityne (loratadine 4 cp/j)+Dexeryl

**Amélioration en 72h
Normalisation en 8 jours**

Effets sur VEMS et sur le poids

Table 2. Early effects of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on ppFEV₁ and weight according to treatment with another CFTR modulator at initiation.

	Not treated with a CFTR modulator n=179		Treated with a CFTR modulator n=57		P value
ppFEV₁					
At initiation	Missing, n=1	29 [24; 35]	Missing, n=0	28 [24; 33]	0.42
After 1 month	Missing, n=35	41 [34; 50]	Missing, n=6	41 [34; 51]	0.87
After 3 months	Missing, n=33	43 [36; 53]	Missing, n=19	42 [35; 50]	0.69
Absolute change from initiation, ppFEV₁					
After 1 month	Missing, n=35	+11 [7; 17]	Missing, n=6	+11 [8; 17]	0.43
After 3 months	Missing, n=34	+12 [8; 20]	Missing, n=19	+13 [7; 19]	0.77
After 1 and 3 months (pooled)*	Missing, n=4	+13 [8; 20]	Missing, n=0	+14 [8; 20]	0.90
Weight					
At initiation	Missing, n=0	52 [46; 60]	Missing, n=0	53 [47; 60]	0.89
After 1 month	Missing, n=28	54 [49; 62]	Missing, n=6	56 [49; 62]	0.87
After 3 months	Missing, n=32	58 [52; 66]	Missing, n=18	56 [49; 63]	0.43
Absolute change from initiation, weight (kg)					
After 1 month	Missing, n=28	+2.0 [1.0; 3.9]	Missing, n=6	+2.0 [0.5; 3.5]	0.62
After 3 months	Missing, n=32	+4.4 [2.7; 6.5]	Missing, n=18	+4.0 [2.5; 6.0]	0.43
After 1 and 3 months (pooled)	Missing, n=0	+4.0 [2.0; 6.0]	Missing, n=0	+3.0 [2.0; 5.0]	0.02

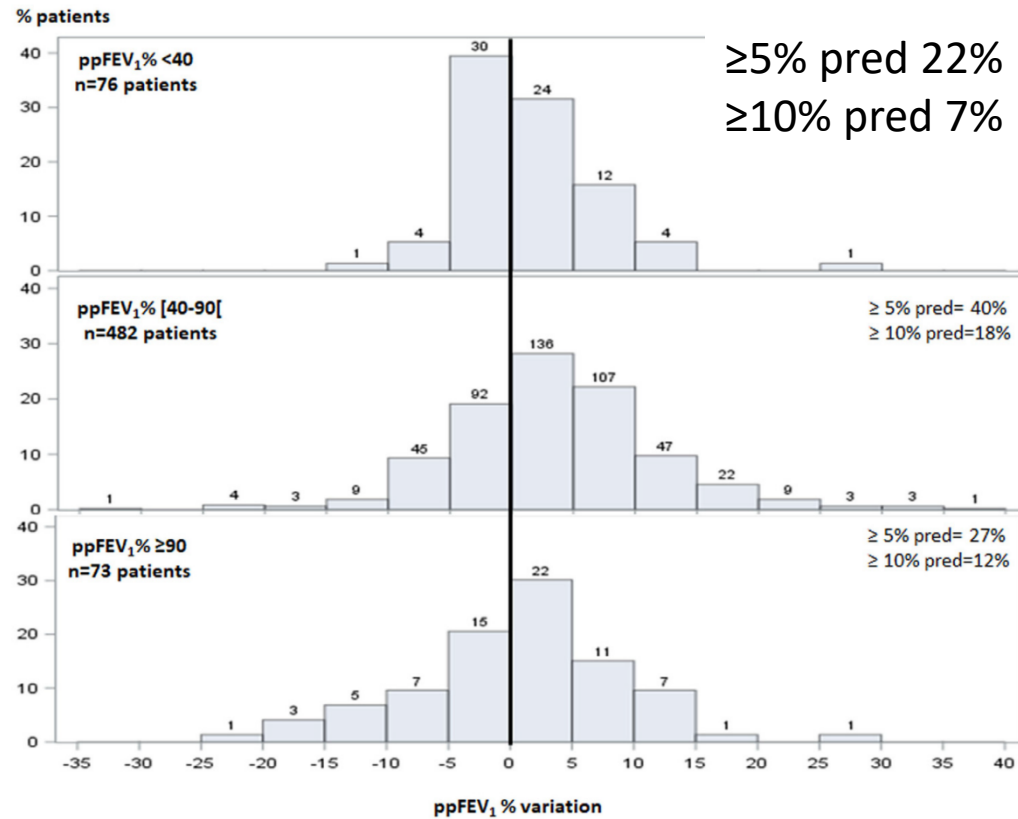
Data are presented as median [IQR]

* **Pooled data:** best available data at 1 and 3 months

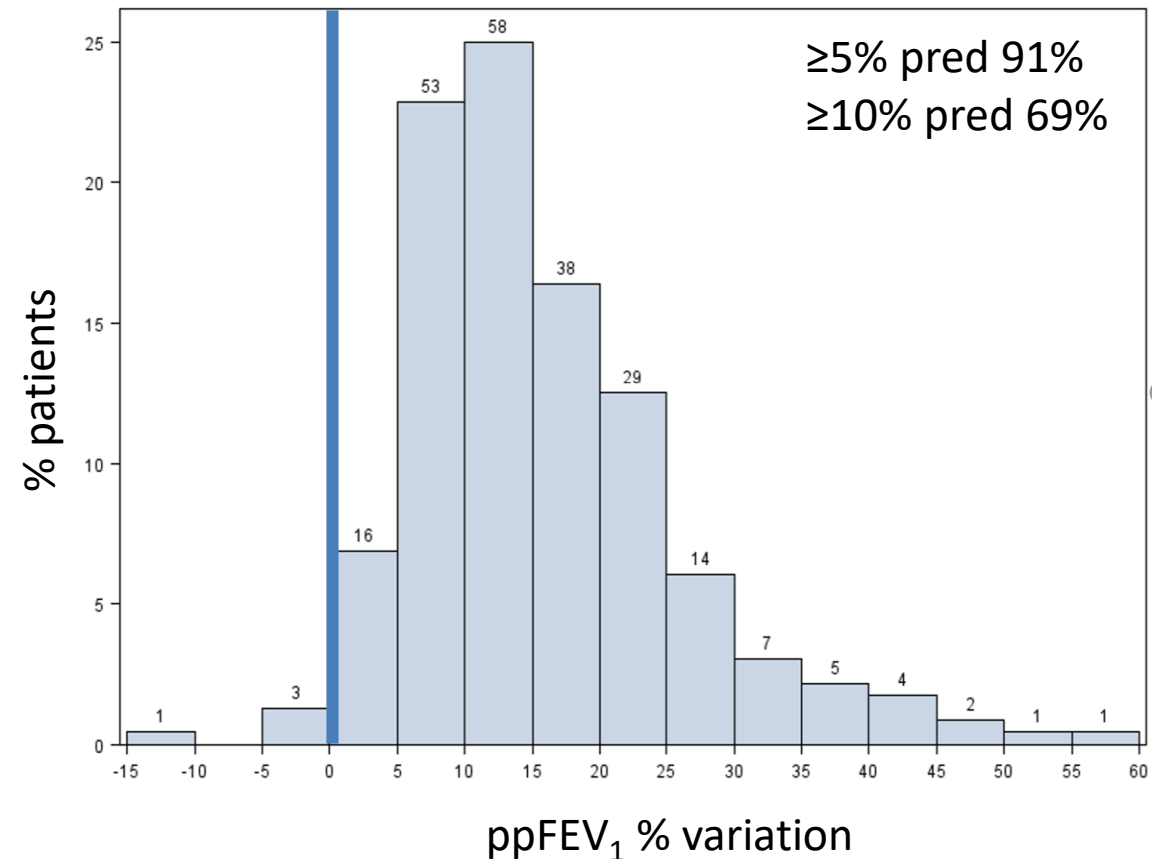
Burgel et al. AJRCCM 2021; *in press*

Distribution de la variation du VEMS

Cohorte nationale Orkambi
Lumacaftor-Ivacaftor, VEMS à 1 an



ATU elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, 232 patients
VEMS initial <40%, meilleur VEMS à environ 3 mois

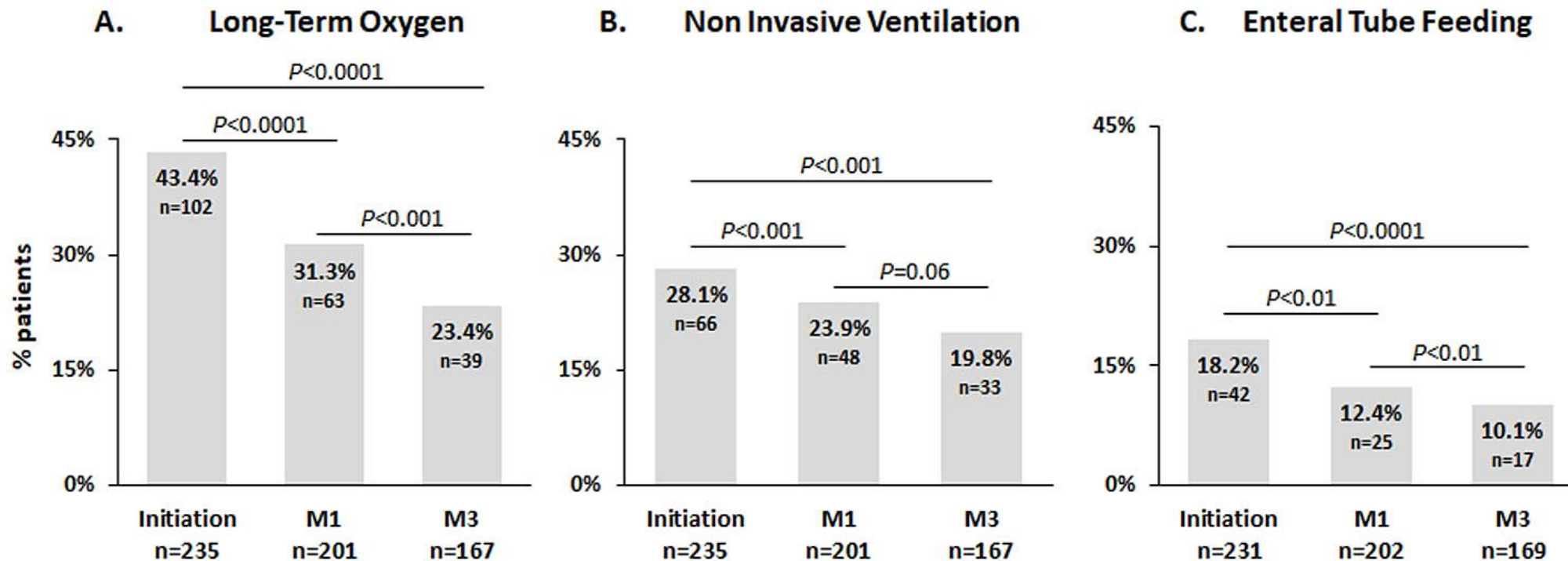


AJRCCM 2020 Jan 15;201(2):188-197
J Cyst Fibros 2021 Mar;20(2):220-227

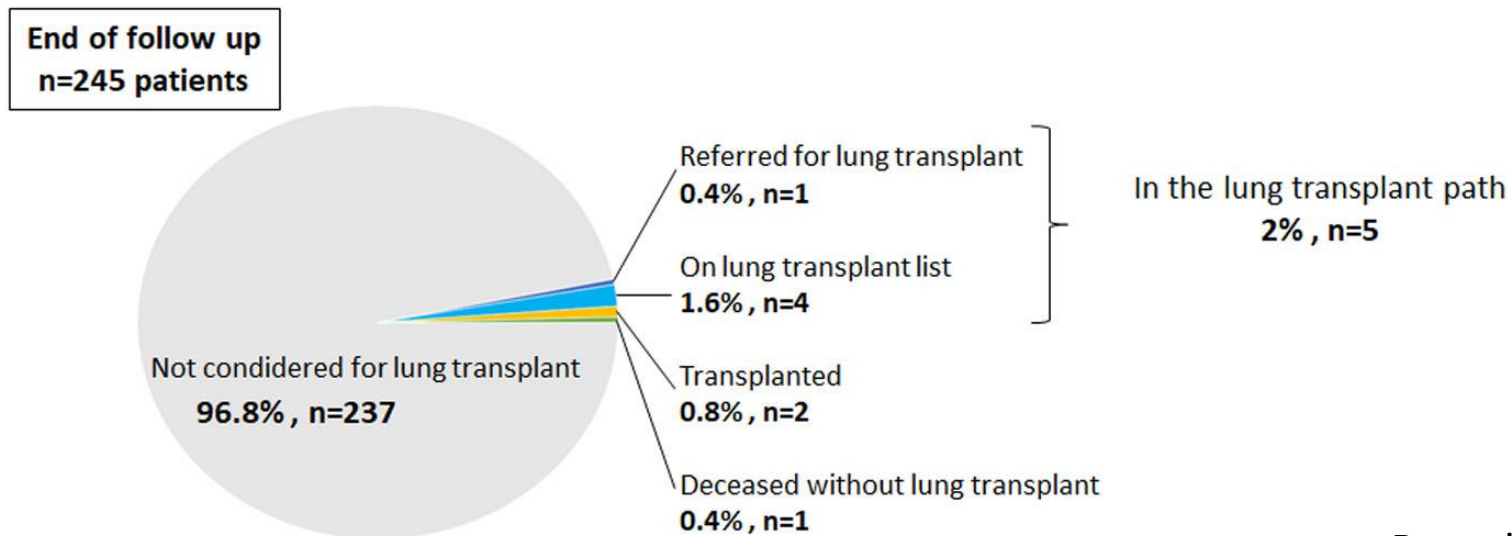
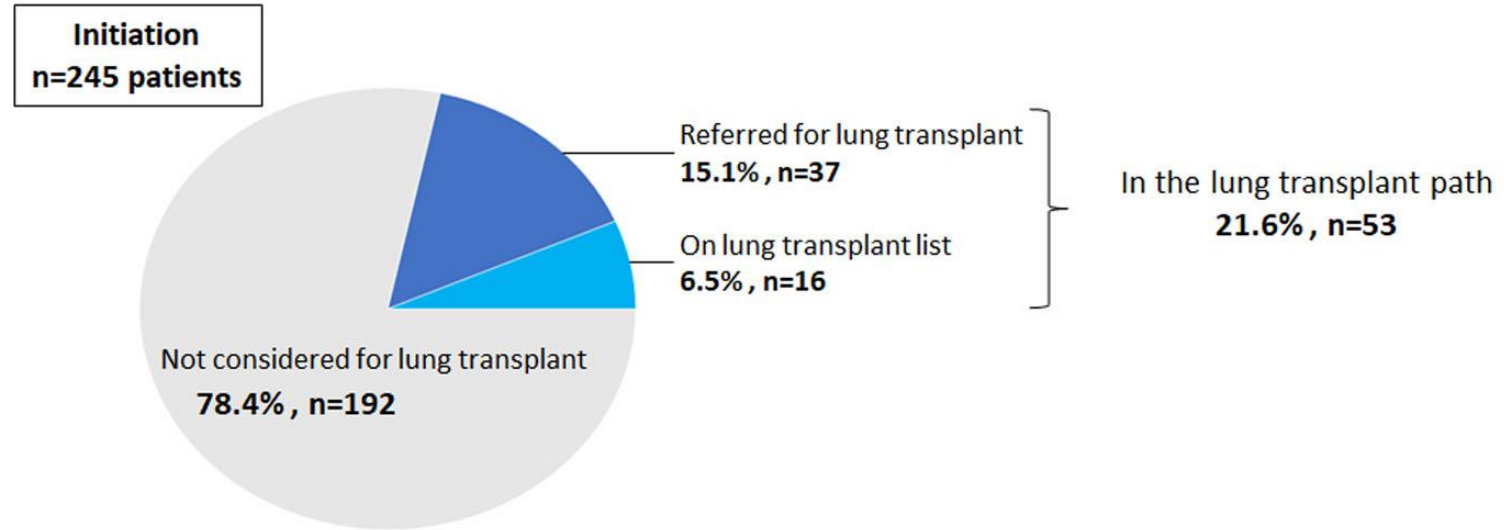
AJRCCM 2021 Feb 18. doi: 10.1164/rccm.202011-4153OC.

Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease

Autres traitements



Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease



Greffe pulmonaire en France 2018-2020

	2018	2019	2020	Variation 2020 vs. 2018/2019
Cystic fibrosis	72	80	33	-56.5 %
Pulmonary hypertension	29	22	24	-5.8 %
Pulmonary fibrosis	97	89	82	-11.8 %
COPD	127	136	90	-31.5 %
Alpha 1 antitrypsin deficiency	6	2	3	-25 %
Other diseases	27	36	33	+4.7%
All indications	358	365	265	-26.4%

Décès sans transplantation: 2015-2018: 20 patients/an; 2020: 16 patients

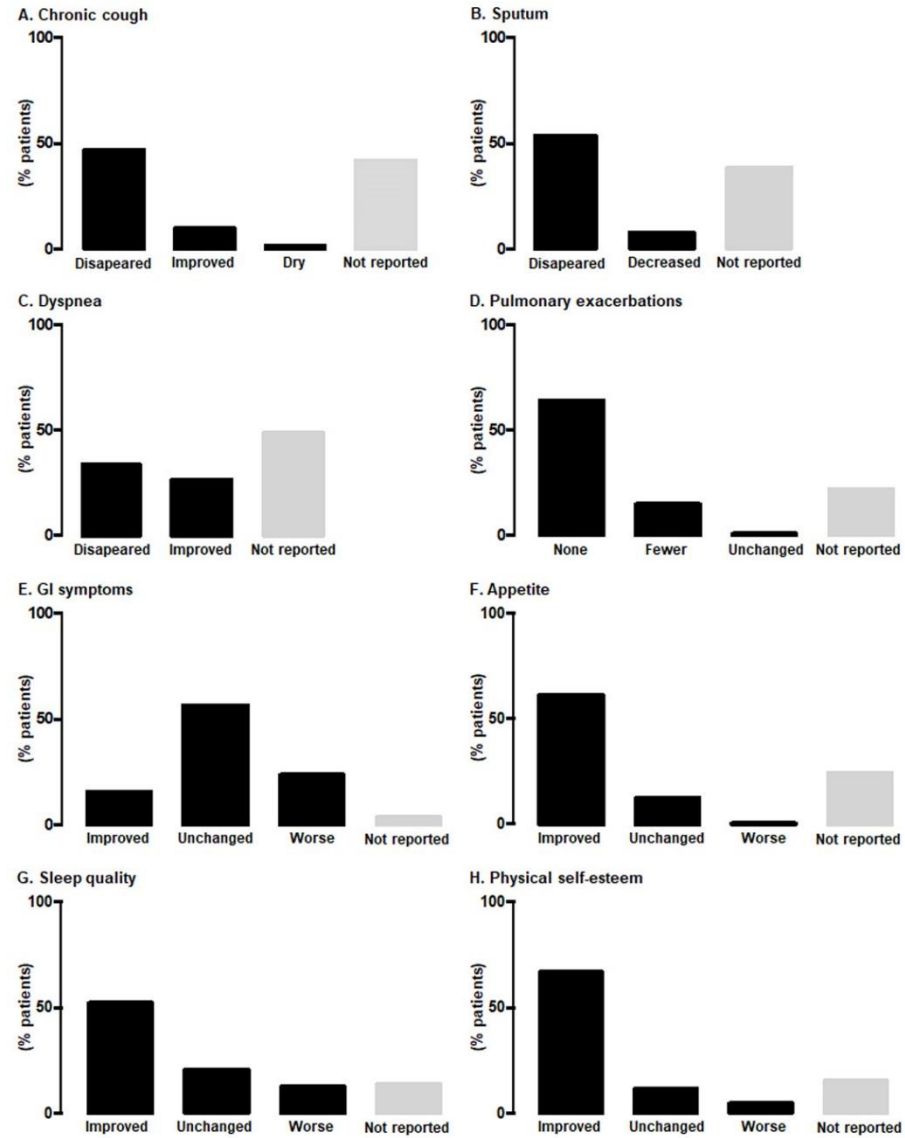
Remerciements: Dr Camille Legeais, *Agence de la Biomédecine*

Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease

Un effet sous-estimé sur la greffe/décès sans greffe

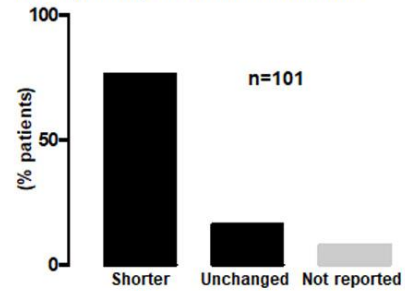
- **Eligible Triple Thérapie (1 mutation F508del)**
 - 16 des 33 patients (48%) qui ont eut une transplantation
 - 10 des 16 (63%) qui sont décédés sans transplantation
- **Ont reçu triple thérapie**
 - 2 en prétransplantation
 - 1 décédé

Evaluations des symptômes par les patients

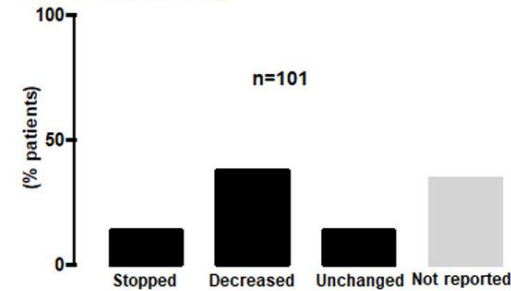


Evaluation des traitements par les patients

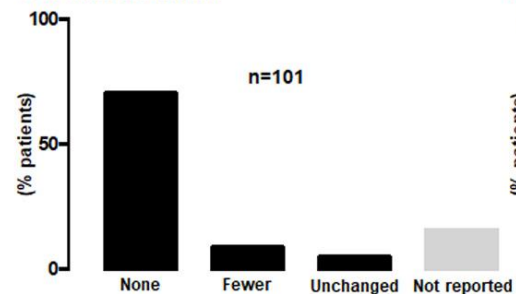
A. Daily time spent for other treatments



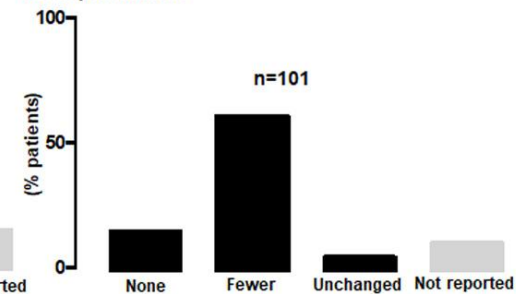
B. Chest physiotherapy



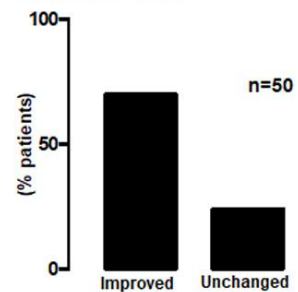
C. IV antibiotic courses



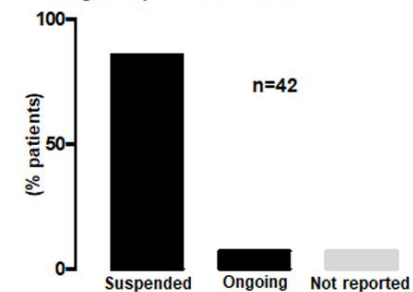
D. Hospitalizations



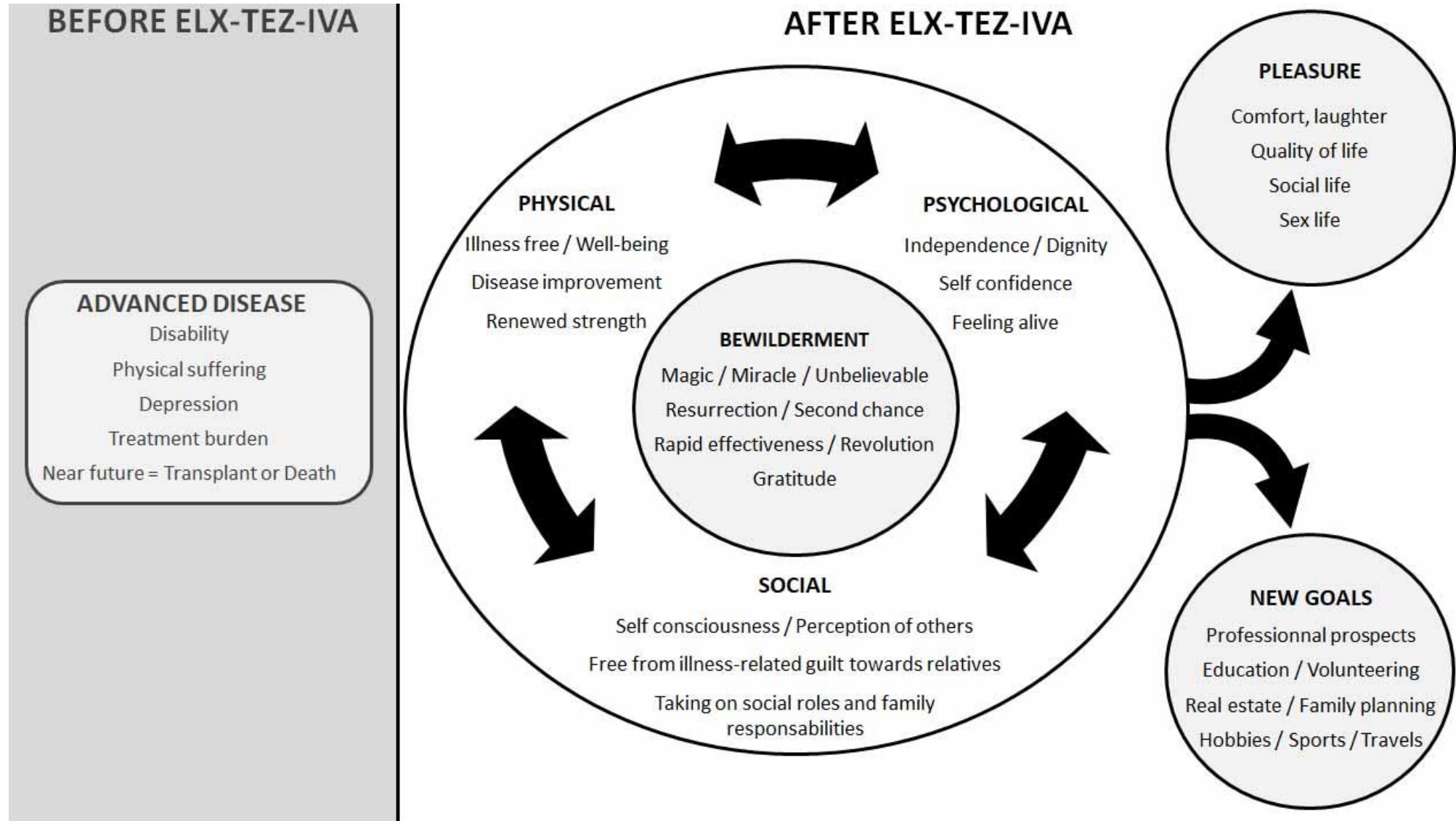
E. Diabetes control



F. Lung transplant discussions



Impact de l'initiation de la triple thérapie



Conclusions

Chez les patients sévères, données initiales (médiane 3 mois):

- Bonne tolérance (quelques effets indésirables mais en général gérable)
- Gain VEMS 15%, poids 4 kg
- Amélioration échanges gazeux (diminution besoins O2 et VNI)
- Sortie de liste de greffe/non inscription sur liste

Nombreuses questions en suspens:

- Exacerbations? Autres traitements?
- Effets plus longue durée
- Effets longue durée en particulier sur l'indication de greffe (M. Reynaud- Gaubert)
- Grossesse (Q. Reynaud)

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
18 NOVEMBRE 2020

ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor
KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

ivacaftor
KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

Population cible

La population cible de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) peut être estimée à environ 3 032 patients dans l'entièreté de l'indication de son AMM.

Recommandations

La Commission demande la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) soit à partir de l'âge de 12 ans, afin de recueillir les caractéristiques de l'ensemble des patients traités et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette association.

Seront notamment recueillis, pour l'ensemble des patients traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) (trithérapie) :

- l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie puis tout au long du traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;
- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;
- le suivi de l'évolution clinique digestive ;
- les données en termes d'inscriptions/désinscription sur liste d'attente de greffe pulmonaire et de mise en contre-indication temporaire de greffe pulmonaire ;
- le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ;
- le nombre d'arrêts de traitement par trithérapie et les raisons de ces arrêts ;
- les durées de traitement et ;
- toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie.

Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre français des patients atteints de mucoviscidose. La Commission souhaite obtenir les données dans un délai maximum de 3 ans et réévaluera KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) à la lumière de ces données.

Commercialisation prochaine (date?): l'étude se poursuit

Extension de l'étude ATU aux 3032 patients éligibles.

Amendement CEPRO obtenu.

Financements académiques, associatifs et industriels

Aide au recueil des données dans les centres (ARC dédiés, PNRC)

Enjeu majeur de démonstration de l'efficacité en conditions réelles d'utilisation pour justifier des coûts de traitement importants

Suivi tolérance

On 25 March 2021, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Kaftrio. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.

The CHMP adopted an extension to the existing indication to extend the use in all patients with at least one F508del mutation.

For information, the full indication for Kaftrio will be as follows: ¹

Kaftrio is indicated in a combination regimen with ivacaftor 150 mg tablets for the treatment of cystic fibrosis in patients aged 12 years and older who ~~are homozygous for the~~ **have at least one** *F508del* mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene ~~or heterozygous for F508del in the CFTR gene with a minimal function (MF) mutation.~~

Remerciements



jennifer.dasilva@aphp.fr
pierre-regis.burgel@aphp.fr

47 CRCMs: médecins, infirmiers, arc.....

Patients et parents

Financements

- Vaincre la Mucoviscidose
- Société Française de la Mucoviscidose
- Legs Pascal Bonnet
- Fondation Sauver la Vie
- Filière mucoCFTR

Remerciements spéciaux

- Jennifer Da Silva (data management)
- Jean-Louis Paillasseur (statistics)
- Clémence Martin

Registre Français de la Mucoviscidose

- Lydie Lemonnier
- Clémence Dehillotte

Paola de Carli



Anna Ronayette