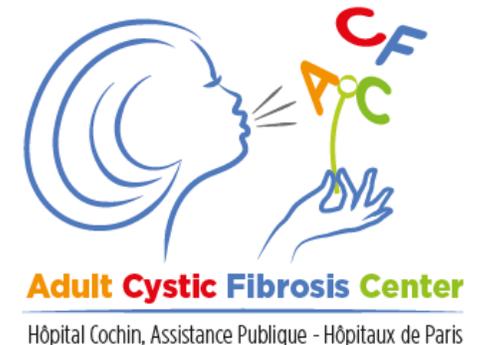




# Kaftrio/Kalydeco: étude nationale et accès compassionnel

**Pr Pierre-Régis Burgel**

CRMR coordonnateur, Hôpital Cochin, Paris



# Conflict of interest disclosure



- I have the following, real or perceived direct or indirect conflicts of interest that relate to this presentation: **Vertex**
- Other conflicts of interest

Affiliation / financial interest	Nature of conflict / commercial company name
Tobacco-industry and tobacco corporate affiliate related conflict of interest	None
Grants/research support (to myself, my institution or department):	GSK, Vertex
Honoraria or consultation fees:	Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Insmmed, Novartis, Pfizer, Vertex, Zambon
Participation in a company sponsored bureau:	None
Stock shareholder:	None
Spouse/partner – conflict of interest (as above):	None
Other support or other potential conflict of interest:	None

Deux sujets

Point étude  
nationale Kaftrio

Accès  
compassionnel

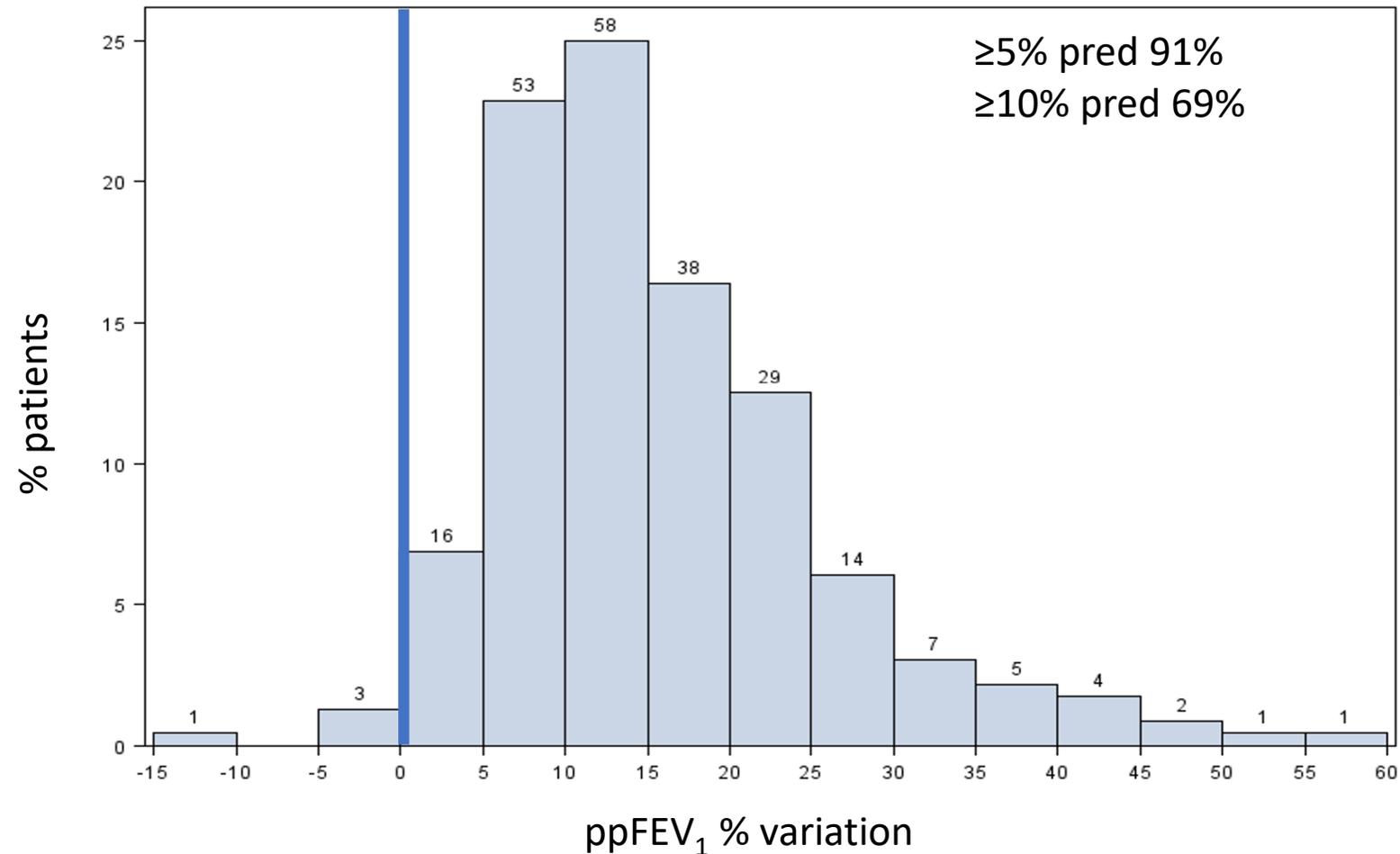
# Cohorte nationale ATU Kaftrio (dec 2019-juillet 2021)

- Patients de 12 ans et plus
- Au moins une mutation F508del
- Atteinte sévère (« advanced CF): VEMS<40% de la théorique et/ou greffe pulmonaire envisagée à court terme
- **480 patients inclus**

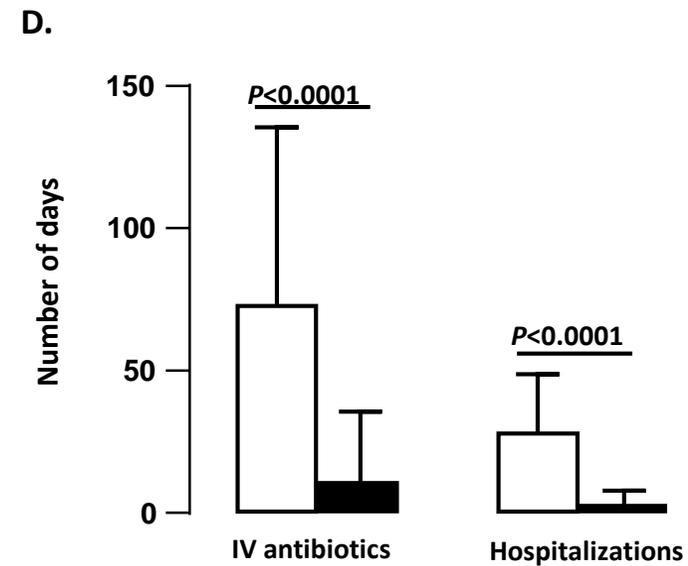
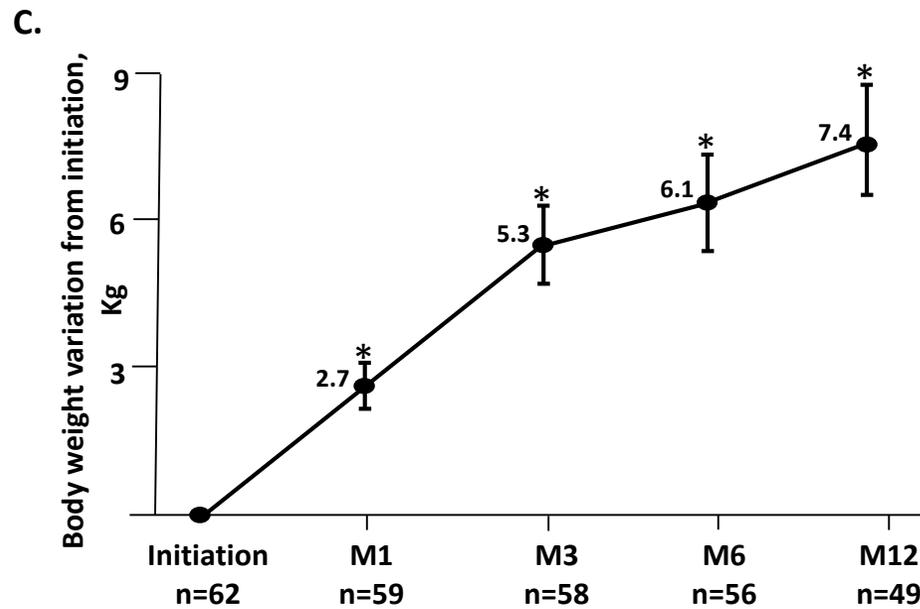
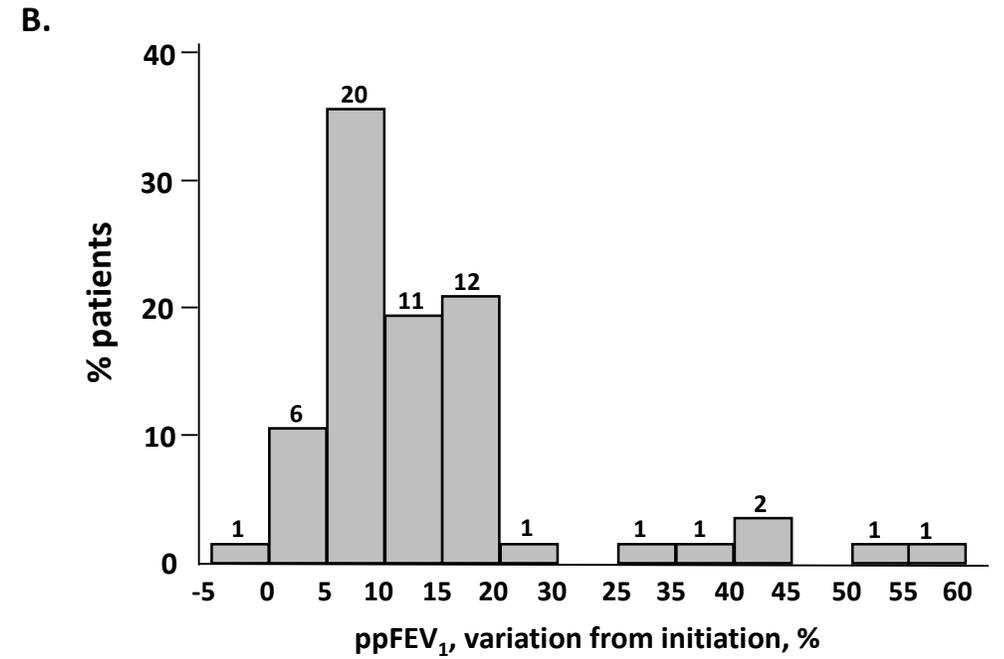
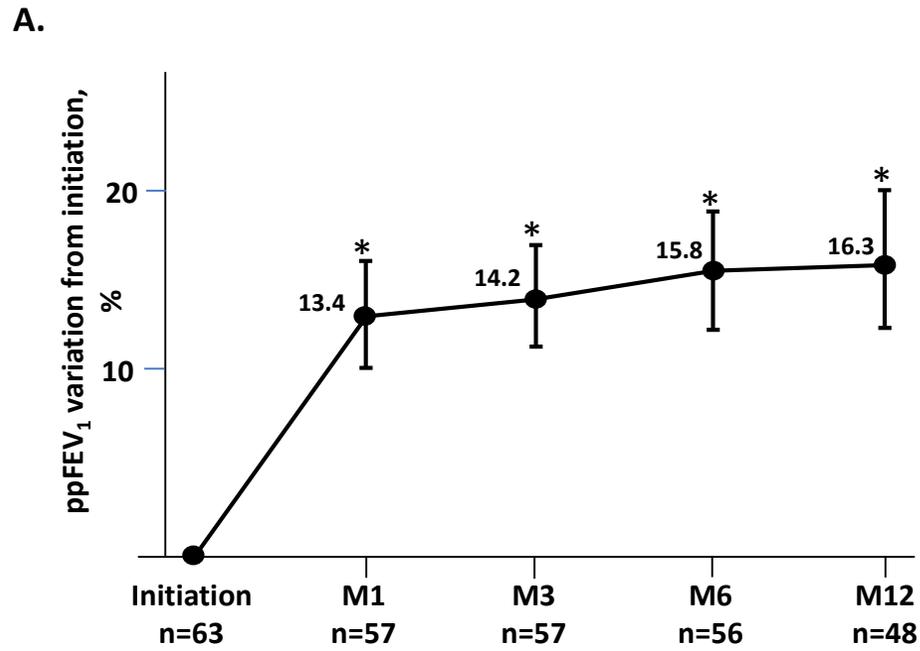
# Amélioration rapide du VEMS chez les patients en ATU

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

**Moyenne:  
VEMS +15%  
de la théorique**

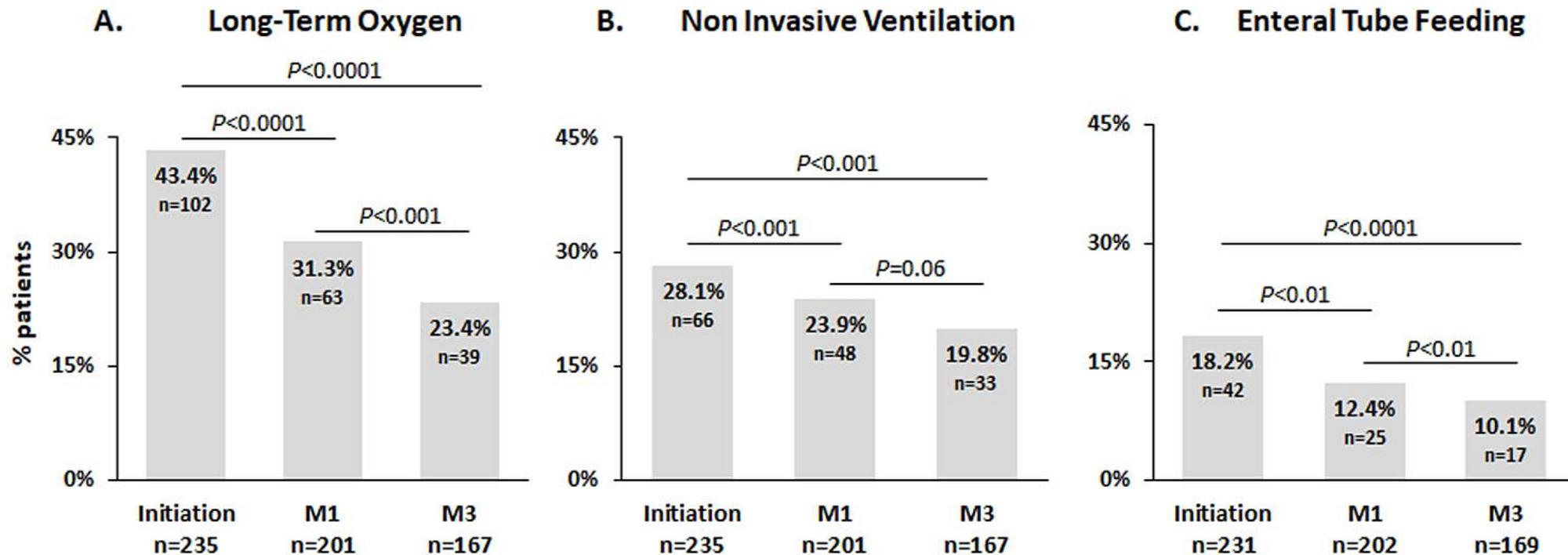


**1 year of  
ELX-TEZ-IVA in  
patients with  
very severe  
respiratory  
disease  
(lung transplant  
candidates)**

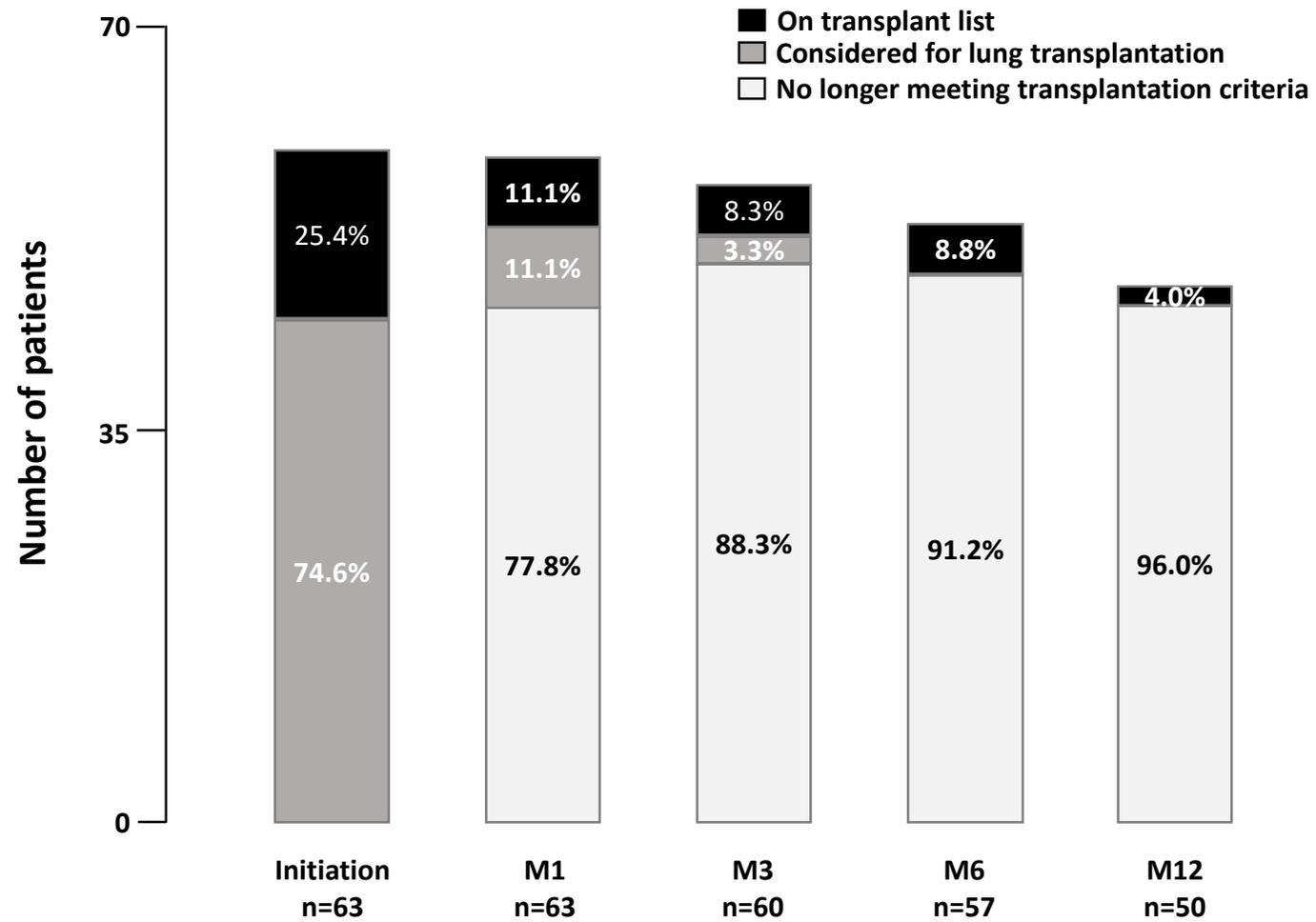


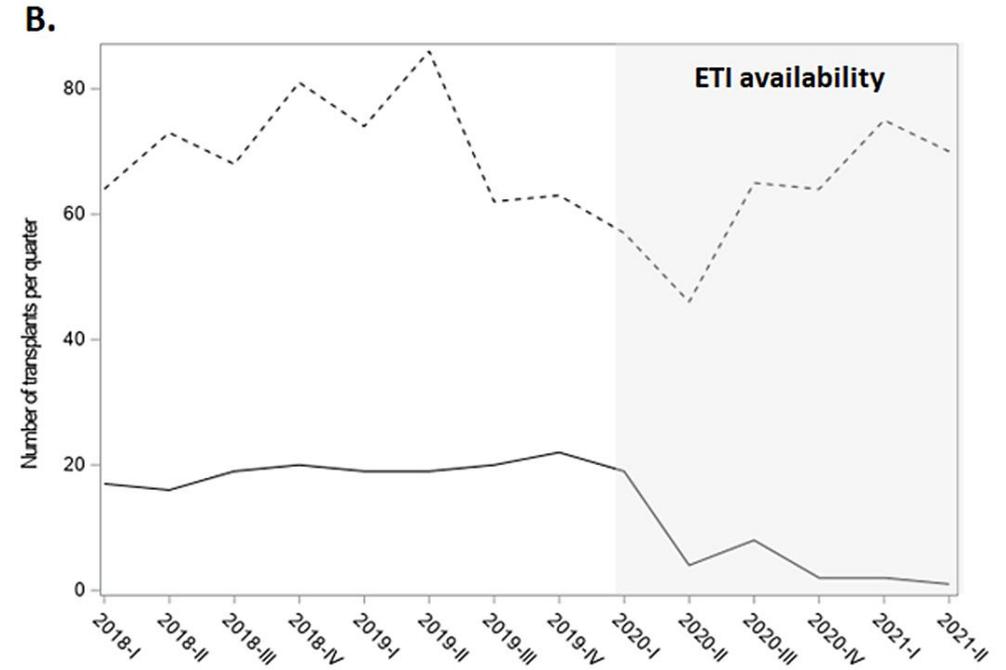
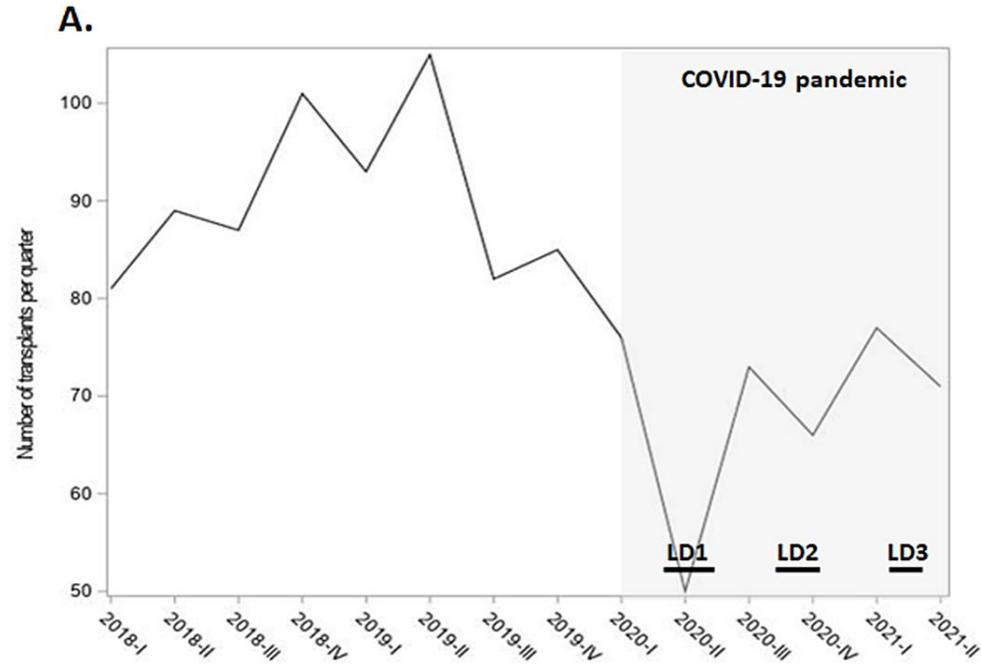
# Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease

## Arrêt rapide des traitements les plus lourds et contraignants



# Triple thérapie et indication de greffe pulmonaire: données sur 1 an





— All transplant indications

— Cystic fibrosis

..... Other diseases

Martin C et al. *Am J Respir Crit Care Med* mars 2022  
Données Agence de la Biomédecine

Une diminution importante de la greffe pulmonaire pour mucoviscidose en France : COVID-19 vs. elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor

# Etude nationale Kaftrio®: 18 ans et plus

(≤17 ans = Modul CF)

- Observationnelle prospective
- Objectifs:
  - Efficacité/effets indésirables
  - Impact autres thérapeutiques
  - **CFQ-R, GAD7, PHQ9**
  - Décès/greffes pulmonaires
  - Grossesses
  - Populations spécifiques (cirrhosis..)
  - Etudes ancillaries: imagerie

	Initiation	1 month	3 months	6 months	12 months
	<b>Recommended tests</b>				
Spirometry (FEV <sub>1</sub> , FVC)	X	X	X	X	X
Sputum culture	X	X	X	X	X
Blood test					
-Liver enzyme	X	X	X	X	X
-CPK	X	X	X	X	X
-NFS	X				X
-HbA <sub>1c</sub>	X				X
-Vit A, E, 25OHD	X				X
-Total IgE, Aspergillus IgE	X				X
	<b>Optional tests</b>				
Sweat test	X		X		X
Chest CT	X				X
Sinus CT	X				X
GAD-7 ; PHQ-9	X				X
OGTT	X				X
Body Plethysmography	X				X
Lung clearance index	X				X

**Suivi rapproché sur 1 an puis /6 mois pendant au moins 3 ans**

# L'équipe de l'étude Kaftrio observationnelle

- Pr Pierre-Régis BURGEL  
[pierre-regis.burgel@aphp.fr](mailto:pierre-regis.burgel@aphp.fr)
- Dr Clémence MARTIN  
[clemence.martin@aphp.fr](mailto:clemence.martin@aphp.fr)
- Chef de projet : Jennifer DA SILVA  
[jennifer.dasilva@aphp.fr](mailto:jennifer.dasilva@aphp.fr)
- ARCs:
  - Florence SAKROENI: [florence.sakroeni@aphp.fr](mailto:florence.sakroeni@aphp.fr)
  - Chloé GREBERT: [chloe.grebert@aphp.fr](mailto:chloe.grebert@aphp.fr)
  - Sawssan BEN ROMDHAN: [sawssan.benromdhan@aphp.fr](mailto:sawssan.benromdhan@aphp.fr)



## Remerciements:

- **Tous les CRCMs Et ... les patients**
- **Registre Français de la Mucoviscidose:**  
Lydie Lemonnier et Clémence Déhilotte
- **Statistiques:** Jean-Louis Paillasseur
- **Vaincre la Mucoviscidose**

Deux sujets

Point étude  
nationale Kaftrio

Accès  
compassionnel

# Pourquoi un accès compassionnel?

- **AMM actuelle:**
  - 12 ans et plus, au moins une mutation F508del
  - Environ 3032 patients AMM initiale F508del/fonction minimale (HAS nov 2020)
  - + environ 530 patients AMM extension F508del/gating (HAS oct 2021)
- **Registre français de la Mucoviscidose 2020:**
  - F508del chez environ 83% des patients=éligibles AMM si 12 ans et plus
  - Environ 200 patients sous Kalydeco
  - Donc **approximativement 15% des patients sans accès modulateur**

# Pourquoi un accès compassionnel?

- Une partie de ces 15% de patients pourraient s'améliorer sous trithérapie par elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor
- Mutations rares, souvent non éligibles essais cliniques.
- 177 mutations supplémentaires acceptées par la FDA sur la bases de données pré-cliniques
- En France: population qui pourrait être éligible à un accès compassionnel:
  - Age: 12 ans et plus
  - Absence de mutation F508del
  - Non porteur d'un greffon pulmonaire
  - **Mucoviscidose sévère (« advanced CF): VEMS<40% et/ou évolution vers la greffe pulmonaire**

**49 patients (Registre Français de la Mucoviscidose 2020)**

# Protocole d'évaluation accès compassionnel

**Centralisation et validation des demandes sur le CRMR mucoviscidose:  
sites coordonnateur adulte/constitutif pédiatrique**

- **Traitement initial pour 2 mois**
- **A 1 mois de traitement: évaluation multi-critères**
  - Fonction respiratoire: VEMS
  - Test de la sueur
  - Symptômes respiratoires/qualité de vie (CFQ-R)
  - Poids
  - Utilisation: antibiotiques, oxygène, ventilation non-invasive, nutrition entérale
- **Si efficacité clairement établie, demande de prolongation du traitement**
- **Sinon, arrêt du traitement**

# Bilan actuel

---

- **36 patients acceptés par la CNAM**
  - **20 déjà évalués:**
    - **16 patients chez qui le traitement fonctionne dont:**
      - 5 patients avec une mutation par les 177 de la FDA
      - 11 patients avec une mutation non FDA
    - **4 patients chez qui ça ne fonctionne pas: traitement arrêtés**
  - **16 acceptés non encore évalués** (traitement en cours ou allant débiter prochainement).
- **14 dossiers supplémentaires en cours de traitement**

# La bonne nouvelle d'hier!

Qui sommes-nous ?

Actualités

Disponibilité des produits  
de santé

Vos démarches

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques

- En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 19/05/2022

Mucoviscidose : de nouveaux patients vont pouvoir bénéficier de l'association des médicaments Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg et Kalydeco 150 mg

**INNOVATION** • ACCÈS COMPASSIONNEL

PUBLIÉ LE 19/05/2022

Décision du 19/05/2022 -  
Modification de la liste mentionnée  
au 1° de l'article L. 5126-6 du code  
de la santé publique

**RÉFÉRENTIELS** •  
MÉDICAMENTS EN RÉTROCESSION





PUBLIÉ LE 19/05/2022

## Mucoviscidose : de nouveaux patients vont pouvoir bénéficier de l'association des médicaments Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg et Kalydeco 150 mg



Saisie par l'association Vaincre la mucoviscidose et le centre de référence de la mucoviscidose, l'ANSM a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) qui permet d'utiliser les médicaments Kaftrio et Kalydeco en association dans un cadre sécurisé pour traiter certains patients atteints de mucoviscidose qui, à ce jour, ne sont pas couverts par les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments et pour lesquels il existe un besoin thérapeutique urgent.

Les patients concernés par ce CPC sont âgés de 12 ans et plus, ne sont pas porteurs de la mutation F508del et présentent une atteinte respiratoire sévère (VEMS < 40% de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers une greffe pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme.

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) concerne les patients à partir de 12 ans qui ne sont pas porteurs de cette mutation et pour lesquels l'atteinte pulmonaire est sévère. Le CPC, qui entre en vigueur vendredi 20 mai 2022, prévoit que :

- la prescription initiale est réservée aux médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de la mucoviscidose
- les patients traités dans le cadre de ce CPC sont revus en consultation par le médecin prescripteur entre le premier et le deuxième mois après le début du traitement afin d'en vérifier l'efficacité et la sécurité ; le traitement devra être interrompu en l'absence d'amélioration marquant une réponse au traitement
- la dispensation du traitement est réservée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé
- les modalités d'emploi et les autres caractéristiques de Kalydeco et de Kaftrio sont identiques à celles de leurs AMM

POUR EN  
SAVOIR  
PLUS

Il est recommandé que la prescription du traitement soit soumise à l'avis d'un centre de référence/compétence de la mucoviscidose, selon la pratique clinique actuelle, et que les patients traités dans le cadre de ce CPC soient inscrits dans le registre français de la mucoviscidose. Ce registre collecte les données des patients atteints de mucoviscidose issues des 47 centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM).

# En pratique

---

- **Simplification du processus**
- **Envoyez nous vos dossiers pour validation indication/indication de renouvellement**
- Examen collégial : CRMR coordonnateur/CRMR constitutif pédiatrique
- Prescription **en pharmacie hospitalière exclusivement (rétrocession)**
- Commande du médicament chez Vertex par le pharmacien hospitalier
- **Inclusion études nationales.**
  - **Bilan avant traitement:** EFR/sueur/clinique/CFQR/biologie complète/TDM (?)
  - **Bilan à 1 mois** avec test de la sueur/questionnaires CFQR
  - Si renouvellement suivi classique
- **Documents suivi du programme** (discussion modalités en cours)