

Rapport succinct d'autorisation du 11.12.2024

Trikafta® (principes actifs : elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor)

Extension des indications en Suisse : 13.06.2024

Médicament (granulés en sachets) destiné au traitement de la mucoviscidose

À propos du médicament

Les principes actifs du médicament Trikafta sont l'elexacaftor, l'ivacaftor et le tezacaftor.

Trikafta a été autorisé par Swissmedic dès le 10 décembre 2020 pour le traitement de la mucoviscidose chez des patients âgés de 12 ans et plus qui présentent soit une mutation (anomalie) F508del sur deux chromosomes¹, soit une mutation F508del sur un chromosome et une anomalie empêchant la production d'une *protéine CFTR*² fonctionnelle sur le deuxième chromosome (mutation à fonction minimale).

Le 14 septembre 2021, une extension des indications de Trikafta a été autorisée pour le traitement de la mucoviscidose chez des patients âgés de 12 ans et plus qui sont porteurs d'une mutation F508del, indépendamment de la mutation sur le deuxième chromosome. Grâce à l'autorisation d'une deuxième extension des indications le 5 janvier 2022, Trikafta peut aussi être utilisé

pour le traitement de la mucoviscidose chez des patients âgés de 6 ans et plus.

La troisième extension des indications autorisée par Swissmedic le 13 juin 2024 permet désormais le traitement de la mucoviscidose chez des patients âgés de 2 ans et plus qui sont porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.

La mucoviscidose est une maladie génétique due à une carence en CFTR et/ou à un dysfonctionnement du gène CFTR. Le gène CFTR est responsable de la production (codage) d'une protéine servant au transport de l'eau et du sel. Également qualifiée de canal chlore, la protéine CFTR est située à la surface cellulaire. C'est par ce canal que le chlorure peut sortir de la cellule. Un dysfonctionnement de la protéine CFTR est notamment susceptible d'entraîner la production de mucus visqueux dans les poumons et le pancréas, ainsi qu'une augmentation de la concentration de chlorure dans la sueur.

¹ Chromosomes : situés dans le noyau des cellules, les chromosomes sont le support de l'information génétique.

² CFTR : *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* ou régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose, en français.

Différentes mutations du gène CFTR peuvent être à l'origine de la mucoviscidose. Toutefois, toutes les mutations du gène CFTR n'entraînent pas le développement d'une maladie avec des symptômes de mucoviscidose. L'anomalie la plus fréquente est l'absence de codage pour la production de la phénylalanine (mutation F508del). Environ 45 % des patients atteints de mucoviscidose présentent une telle anomalie dans leurs deux jeux de chromosomes (un chromosome touché dans chaque jeu), ce qui se traduit par une défaillance importante du CFTR et donc une mucoviscidose sévère. Outre cette

anomalie, il existe plusieurs autres mutations qui nuisent de différentes manières et dans diverses mesures au fonctionnement du CFTR.

Étant donné que la mucoviscidose avec mutation F508del du gène CFTR est une maladie rare qui met en danger la vie des patients, l'extension des indications de Trikafta a aussi été autorisée en tant que médicament orphelin (*orphan drug*). Les médicaments orphelins sont des médicaments importants contre des maladies rares.

Action

Le tezacaftor et l'elexacaftor, principes actifs de Trikafta, sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lie à différents sites sur la protéine. Ils facilitent ainsi la production et le transport des protéines CFTR à la surface des cellules. Le principe actif ivacaftor contribue à améliorer la fonction du canal CFTR à la surface cellulaire.

L'association des trois principes actifs elexacaftor, tezacaftor et ivacaftor améliore

le fonctionnement de la protéine CFTR et en augmente la quantité en présence d'anomalies F508del à la surface cellulaire, stimulant l'activité CFTR.

Par le mécanisme d'action de ces trois principes actifs combinés, le médicament Trikafta soulage les troubles associés à la mucoviscidose.

L'anomalie génétique sous-jacente n'est en revanche pas résolue.

Administration

Trikafta est un médicament soumis à ordonnance. Dans le cadre de l'extension des indications pour le traitement des patients à partir de 2 ans, Trikafta est disponible sous forme de granulés en sachets (dose du matin et dose du soir).

La dose du matin et la dose du soir sont disponibles dans deux dosages :

Dose du matin

- Sachet contenant 80 mg d'elexacaftor, 40 mg de tezacaftor et 60 mg d'ivacaftor
- Sachet contenant 100 mg d'elexacaftor, 50 mg de tezacaftor et 75 mg d'ivacaftor

Dose du soir

- Sachet contenant 59,5 mg d'ivacaftor
- Sachet contenant 75 mg d'ivacaftor

Le médecin prescrira la dose correspondant à l'âge et au poids du patient.

Un intervalle d'environ 12 heures doit être respecté entre la prise de la dose du matin et celle de la dose du soir.

Tout le contenu du sachet doit être mélangé à 5 ml de liquide ou d'aliments de consistance molle adaptés à l'âge, puis pris immédiatement, avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses.

Effacité

Dans le cadre de l'extension des indications revendiquée, on s'est tout particulièrement basé sur l'étude 445-111 pour l'évaluation de l'efficacité. Cette étude portait sur 75 patients âgés de 2 à moins de 6 ans qui présentaient une mucoviscidose.

L'évaluation a eu lieu après 24 semaines de traitement. L'étude n'a pas été réalisée en aveugle et n'a pas été contrôlée contre placebo³.

L'étude a démontré que le traitement par Trikafta permettait une nette amélioration de la concentration sudorale de chlorure et de la fonction pulmonaire chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans par rapport au début du traitement.

L'efficacité de Trikafta chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans est étayée par des données d'études de Trikafta menées chez des patients âgés de 12 ans et plus.

Précautions, effets indésirables et risques

Trikafta ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients.

Les effets indésirables de Trikafta les plus fréquents (concernant plus d'une personne sur dix) sont la toux, la fièvre, le rhume, la congestion nasale, les vomissements, l'éruption cutanée, les infections des voies respiratoires supérieures, l'appétit diminué et

l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques (signe de stress hépatique).

Toutes les précautions applicables ainsi que les risques et les autres effets indésirables possibles sont énumérés dans l'information destinée aux patients (notice d'emballage) ainsi que dans l'information professionnelle.

Justification de la décision d'autorisation

Bien que des médicaments soient d'ores et déjà autorisés pour le traitement de la mucoviscidose, le corps médical a besoin de médicaments efficaces et sûrs pour le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 à 6 ans présentant une mutation F508del du gène CFTR.

L'étude complémentaire 445-11 présentée a démontré le bénéfice de Trikafta chez les en-

fants à partir de 2 ans atteints de mucoviscidose et porteurs de l'anomalie génétique décrite.

Au vu des données disponibles ainsi que des risques et des mesures de précaution à respecter, Swissmedic a donc autorisé en Suisse le médicament Trikafta, dont les principes actifs sont l'elxacaftor, le tezacaftor et l'ivacaftor, pour le traitement de patients âgés de 2 ans et plus.

Informations complémentaires sur le médicament

Information pour les personnes exerçant une profession médicale : [information professionnelle de Trikafta®](#)

Information destinée aux patients (notice d'emballage) : [information destinée aux patients de Trikafta®](#)

³ Placebo : médicament factice

Les professionnels de santé sont là pour répondre à toute autre question.

Les présentes informations sont basées sur les informations disponibles à la date de publication du SwissPAR. Les nouvelles connaissances concernant le médicament autorisé ne sont pas intégrées dans le rapport succinct d'autorisation.

Les médicaments autorisés en Suisse sont sous la surveillance de Swissmedic. Swissmedic prendra les mesures qui s'imposent en cas de constatation de nouveaux effets indésirables ou en présence d'autres signaux de sécurité. De plus, Swissmedic recensera et publiera toute nouvelle connaissance susceptible d'avoir un impact sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité d'emploi de ce médicament. Au besoin, l'information sur le médicament sera adaptée.