

Public Summary SwissPAR du 25.05.2022

## **Trikafta<sup>®</sup> (principes actifs: elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor)**

Extension d'indication en Suisse : 05.01.2022

Médicament (comprimés pelliculés) 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 F508del sur deux chromosomes<sup>1</sup>, soit une mutation F508del sur un chromosome et une mutation empêchant la production d'une protéine CFTR<sup>2</sup> fonctionnelle sur le deuxième chromosome (mutation à fonction minimale).

Le 14 septembre 2021, une extension des indications de Trikafta a par ailleurs été autorisée pour le traitement de la mucoviscidose chez des patients âgés de 12 ans et plus qui sont porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.

Grâce à l'autorisation d'une deuxième extension des indications le 5 janvier 2022, Trikafta peut désormais être aussi utilisé pour le traitement de la mucoviscidose chez des

patients âgés de 6 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 de cette protéine. Le gène CFTR code pour une protéine servant au transport de l'eau et du sel. Un dysfonctionnement de la protéine CFTR peut notamment entraîner la production de mucus visqueux dans les poumons et le pancréas.

Plusieurs anomalies (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

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

<sup>2</sup> CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* ou régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose, en français.

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.

Cette maladie étant une maladie rare et mettant en jeu le pronostic vital, le médicament a été autorisé en tant que médicament orphelin (*Orphan Drug*). Les médicaments orphelins sont des médicaments importants contre des maladies rares.

---

## Action

En plus d'une gamme de traitements symptomatiques, on dispose, depuis quelques années, de principes actifs qui peuvent améliorer le fonctionnement de la protéine CFTR défectueuse selon la mutation dont le patient est porteur (potentialisateurs du CFTR). Les principes actifs de ce type sont uniquement autorisés pour les patients porteurs de certaines mutations du gène CFTR. Parmi les potentialisateurs du CFTR, on compte notamment le principe actif ivacaftor. L'ivacaftor agit uniquement en présence de protéines CFTR à la surface des cellules et d'anomalies appelées « défauts de régulation » (ou « *gating defects* »<sup>3</sup>, en anglais), qui sont toutefois très rares en Suisse.

Le tezacaftor est un principe actif uniquement utilisé en association avec l'ivacaftor. Il

est capable d'améliorer la production et le transport des protéines CFTR à la surface des cellules. Cette association de principes actifs agit également en présence de mutations F508del.

En plus de l'ivacaftor et du tezacaftor, Trikafta contient un troisième principe actif : l'elexacaftor. Il est lui aussi en mesure d'améliorer la production et le transport de la protéine CFTR à la surface des cellules, mais avec un mécanisme d'action différent de celui du tezacaftor. L'elexacaftor peut exclusivement être utilisé dans cette nouvelle association autorisée de trois principes actifs. Cela permet une amélioration du fonctionnement de la protéine CFTR en cas de mutations F508del. L'anomalie génétique sous-jacente n'est en revanche pas résolue.

---

## Administration

Trikafta est un médicament soumis à ordonnance qui se compose de différents comprimés pelliculés (dose du matin et dose du soir). La dose du matin contient de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor. Les principes actifs sont combinés dans un comprimé. La dose du soir contient seulement de l'ivacaftor. La posologie dépend de l'âge et du poids du patient.

La posologie usuelle est de 2 comprimés le matin (dose du matin) et de 1 comprimé le

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

Les comprimés ne doivent pas être cassés, croqués ni dissous et doivent être pris avec des aliments contenant des graisses.

---

<sup>3</sup> Défaut de régulation (*gating defect*) : anomalie (mutation) dans la structure de la protéine CFTR qui empêche le canal CFTR de s'ouvrir correctement.

---

## Efficacité

---

La première autorisation de Trikafta reposait principalement sur deux études pour l'évaluation de l'efficacité. Ces études portaient sur des patients atteints de mucoviscidose qui présentaient soit une mutation F508del sur deux chromosomes, soit une mutation F508del sur un chromosome et une mutation à fonction minimale sur le deuxième chromosome. Les mutations étudiées sont probablement à l'origine de maladies de forme sévère sur le plan du tableau clinique.

Pour l'extension d'indication revendiquée, on s'est tout particulièrement basé sur l'étude 106, partie B pour l'évaluation de l'efficacité. Cette étude portait sur des patients âgés de 6 à 11 ans qui présentaient une mucoviscidose et étaient porteurs soit

d'une mutation F508del sur deux chromosomes, soit d'une mutation F508del sur un chromosome et d'une mutation à fonction minimale sur le deuxième chromosome. Les participants à l'étude étaient atteints d'une forme sévère de la maladie et pesaient tous 15 kg ou plus. L'âge médian<sup>4</sup> des patients était de 9,3 ans. Les participants avec un poids corporel inférieur à 30 kg ont reçu la moitié de la dose standard pour les patients de 12 ans et plus. Les patients qui pesaient déjà 30 kg ou plus ont bénéficié de la posologie standard.

L'évaluation a eu lieu après 24 semaines de traitement. Le traitement par Trikafta a permis une amélioration significative de la fonction pulmonaire par rapport au début du traitement.

---

## 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 sont une éruption cutanée, des maux de tête, des vertiges, des infections des voies respiratoires supérieures (refroidissement), des maux de gorge, une congestion nasale (nez bouché), des douleurs gastriques ou abdominales, une diarrhée, une élévation

des enzymes hépatiques (signes de stress hépatique) ou une modification du type de bactéries présentes dans le mucus.

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

---

L'étude 106 complémentaire présentée montre que Trikafta offre aussi un bénéfice chez les enfants de 6 ans et plus qui sont atteints de mucoviscidose avec une mutation F508del sur un seul chromosome et une deuxième mutation sur l'autre chromosome.

Au vu des données disponibles ainsi que des risques et des mesures de précaution à respecter, Swissmedic a donc également autorisé en Suisse le médicament Trikafta, dont les principes actifs sont l'elexacaftor, le tezacaftor et l'ivacaftor, pour le traitement de patients âgés de 6 ans et plus qui présentent

---

<sup>4</sup> Valeur médiane : valeur située précisément au milieu d'une série de données, de sorte qu'elle sépare cette série en deux

parties égales. Une moitié des valeurs de la série est toujours inférieure à la valeur médiane, tandis que l'autre est toujours supérieure.

une mutation F508del sur au moins un chromosome.

---

## 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®](#)

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 Public Summary SwissPAR.

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'action ou la sécurité d'emploi de ce médicament. Au besoin, l'information sur le médicament sera adaptée.