

Public Summary SwissPAR du 08.04.2021

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

Première autorisation en Suisse : 10.12.2020

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.

Ce médicament est destiné au traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus qui sont porteurs de certaines mutations du gène codant pour la protéine CFTR (CFTR = *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* ou régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose, en français).

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 mucovis-

cidose. 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, 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.

La mucoviscidose étant une maladie rare, le médicament a été autorisé en tant que médicament orphelin (*Orphan Drug*). Les médicaments orphelins sont des médicaments importants contre des maladies rares qui présentent des caractéristiques particulières avérées. Ce type de médicaments bénéficie de conditions d'autorisation simplifiées en Suisse.

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.

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 »¹, en anglais. 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. L'elexacaftor 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, qui permet une amélioration fonctionnelle en cas de mutations F508del.

Administration

Trikafta est un médicament soumis à ordonnance qui se compose de deux comprimés pelliculés différents (dose du matin et dose du soir). La dose du matin contient 100 mg d'elexacaftor, 50 mg de tezacaftor et 75 mg d'ivacaftor. Les principes actifs sont combinés dans un comprimé. La dose du soir contient seulement 150 mg d'ivacaftor.

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

Efficacité

L'efficacité de Trikafta a été principalement évaluée au cours de deux études menées chez des patients atteints de mucoviscidose.

L'une d'entre elles a duré 24 semaines et comprenait 403 patients âgés de 12 ans et plus. Les patients étaient porteurs de la mutation F508del sur un chromosome et d'une autre mutation du gène CFTR qui entraîne une défaillance de la protéine CFTR sur l'autre. Trikafta a été testé face à un placebo (médicament factice). Le traitement par Trikafta a permis une amélioration significative de la fonction pulmonaire par rapport au

placebo. L'amélioration moyenne a été obtenue rapidement et a perduré pendant toute la durée du traitement (24 semaines).

Une autre étude de quatre semaines sur l'emploi de Trikafta face à l'association tezacaftor/ivacaftor a été menée chez 107 patients de 12 ans et plus qui étaient porteurs de la mutation F508del sur les deux chromosomes. Le traitement par Trikafta a permis une amélioration significative de la fonction pulmonaire par rapport au traitement par l'association tezacaftor/ivacaftor.

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

Les études présentées ne portaient pas sur toutes les anomalies génétiques susceptibles d'entraîner une mucoviscidose. En particulier, Trikafta n'a pas été évalué chez des patients porteurs de la mutation F508del associée à de légères anomalies sur l'autre chromosome.

Toutefois, les études ont montré que le traitement par Trikafta peut permettre aux patients de 12 ans et plus qui sont atteints de mucoviscidose et porteurs de certaines mutations du gène CFTR de bénéficier d'une amélioration des symptômes de leur maladie.

Au vu des données disponibles et lorsque tous les risques et l'ensemble des mesures de

précaution à respecter sont pris en considération, les bénéfices offerts par Trikafta sont supérieurs aux risques. Swissmedic a donc autorisé en Suisse le médicament Trikafta, dont les principes actifs sont l'elixacaftor, le tezacaftor et l'ivacaftor, pour les patients porteurs de mutations génétiques en présence desquelles on peut supposer que le bénéfice est supérieur aux risques. Il s'agit des patients qui présentent soit une mutation F508del sur les deux chromosomes, soit une mutation F508del sur un chromosome et une mutation empêchant la production de la protéine CFTR sur le deuxième chromosome (mutation à fonction minimale).

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®](#)

Pour tout renseignement complémentaire, il convient de s'adresser aux personnes exerçant une profession médicale (médecins, pharmaciens et autres).

¹ Défaut de régulation (*gating defect*) : anomalie (mutation) dans la structure de la protéine CFTR qui empêche le canal CFTR de s'ouvrir correctement.

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.