

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTS traités par

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé
KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé

dans l'indication :

Traitemen^tt de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation F508del, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS ≤ 40% de la valeur prédictive) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme

Mai 2022- Version 1.0

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 143 – 147 Bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex cpc@ansm.sante.fr	Laboratoire Vertex pharmaceuticals (France) SAS 34-36 rue Guersant 75017 PARIS Tél : 01 78 42 10 00 Fax : 01 78 42 10 02 E-mail : kaftrio-cpc@icta.fr
--	---

ABBREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPC	Cadre de Prescription Compassionnelle
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CRMR	Centre de référence des maladies rares
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EMA	Agence Européenne du Médicament
IC	Intervalle de confiance
PUT-SP	Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit

LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

1. LES MEDICAMENTS CONCERNES PAR CE CPC

Les médicaments concernés par ce CPC sont :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé
KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé

Description de ces spécialités dans le cadre de leur AMM

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) associé à KALYDECO (ivacaftor) est une trithérapie associant 3 molécules ayant un effet modulateur sur les protéines CFTR défectueuses responsables de la mucoviscidose.

L'elexacaftor (ELX) et le tezacaftor (TEZ) sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lient à des sites différents de la protéine CFTR. Ils exercent un effet additif facilitateur de la maturation et de la circulation intracellulaire de protéines CFTR mutées afin d'augmenter leur quantité à la surface de la cellule.

L'ivacaftor (IVA) potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire.

L'effet combiné de ELX/TEZ/IVA est une augmentation de la quantité de protéines CFTR et de leur fonction à la surface cellulaire, entraînant une augmentation de l'activité du canal CFTR, mesurée par le transport des ions chlorures par le canal.

Dans le cadre de leurs AMM ces spécialités ont les indications suivantes :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé est indiqué *en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus [et pesant plus de 30 kg], porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).*

KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus et pesant 25 kg et plus, atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.*

- en association avec tezacaftor/ivacaftor comprimés, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus [et pesant 30kg et plus] atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T.*

- en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans [et pesant 30kg et plus] et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.*

Dans le cadre de leurs AMMs, les médicaments KAFTRIO et KALYDECO doivent être prescrits par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Ces médicaments sont inscrits sur liste I des substances vénéneuses et sont soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Le renouvellement n'est pas restreint.

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé DANS LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

L'ANSM a élaboré en concertation avec le laboratoire VERTEX un CPC visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de KAFTRIO 75 mg/50mg/100mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation F508del, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS ≤ 40% de la valeur prédictive) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé (cf. argumentaire, Annexe III).

Indications et conditions d'utilisation du CPC :

Traitemennt de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation F508del, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS ≤ 40% de la valeur prédictive) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme.

NB : L'état clinique du patient devra être réévalué par le médecin hospitalier entre le 1er et le 2ème mois après l'initiation du traitement (Annexe II.2 : fiche de suivi de la visite V1). En l'absence d'amélioration marquant une réponse au traitement, celui-ci devra être interrompu.

Posologie et mode d'administration :

La posologie préconisée dans le contexte du CPC chez les patients de 12 ans et plus est identique à celle des AMMs actuelles soit :

Matin : 2 comprimés de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg
Soir : 1 comprimé de KALYDECO 150 mg

Pour les adaptations de posologies éventuelles et autres recommandations concernant les populations spécifiques se conformer aux Résumé des Caractéristiques du Produit consultable sur le site de l'EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human> ou sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Modalités d'emploi et autres caractéristiques des médicaments :

Les recommandations concernant les modalités d'emploi et autres caractéristiques de KALYDECO et de KAFTRIO dans le cadre de prescription compassionnelle sont identiques à celles de leurs AMMs respectives.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivant KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dans le cadre de prescription compassionnelle prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>

Conditions de prescription et de délivrance dans le contexte du CPC :

La prescription de KAFTRIO et de KALYDECO est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose.

Liste I

Prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

Dispensation réservée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé

2. ANNEXES

- ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données
- ANNEXE II : Fiches de suivi
 - ANNEXE II.1 Fiche d'initiation de traitement - V0
 - ANNEXE II.2 Fiche de suivi - V1
 - ANNEXE II.3 Fiche de suivi-Visites semestrielles - Vx
 - ANNEXE II.4 Fiche de fin de traitement
- ANNEXE III : Argumentaire et références bibliographiques
- ANNEXE IV Note d'information à l'attention des patients
- ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables
- ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives aux CPC

ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données

1. Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le contexte du CPC

Le médecin prescripteur doit compléter les fiches d'initiation de traitement, de suivi et de fin de traitement (cf Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dans l'indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le CPC.

Initiation du traitement :

Le médecin prescripteur :

- vérifie les critères de prescription de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dans le CPC,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM),
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ces médicaments ainsi que des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (voir Annexe IV) ,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'INITIATION de traitement (cf Annexe II.1.),
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Suivi du patient :

Les visites de suivi du CPC sont réalisées au minimum entre le 1^{er} et le 2^{ème} mois après initiation du traitement puis tous les 6 mois.

Le médecin prescripteur collecte les données de suivi prévues dans les fiches de suivi ci-après (cf Annexe II),.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable) (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V) en mentionnant que le patient est traité dans le cadre d'une prescription compassionnelle.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

Arrêt du traitement :

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le déclare en complétant la fiche de fin de traitement (voir annexe II) et indique la raison de cet arrêt.

Rôle du pharmacien

Le pharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

Il sera tenu de participer au suivi et au recueil de données le cas échéant, conformément au protocole de suivi, selon des modalités assurant le respect du secret médical.

2. Modalités de recueil et exploitation des données

Le médecin prescripteur doit compléter régulièrement les fiches (voir Annexe II), et les adresser au laboratoire VERTEX.

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte de ce CPC sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité du traitement dans les indications du CPC et assurer au mieux la sécurité des patients. La saisie des données par les professionnels de santé est donc fortement recommandée.

Ces données collectées par les prescripteurs dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM annuellement. Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le CPC mais sous la responsabilité unique du médecin.

ANNEXE II : Fiches de suivi

ANNEXE II.1 Fiche d'initiation de traitement - V0

ANNEXE II.2 Fiche de suivi - V1

ANNEXE II.3 Fiche de suivi-Visites semestrielles - Vx

ANNEXE II.4 Fiche de fin de traitement

ANNEXE II.1 : fiche d'initiation de traitement (KAFTRIO/KALYDECO dans le CPC)
Cadre de prescription compassionnelle KAFTRIO/KALYDECO
FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT-V0

Date de visite: : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_

Information avant le début du traitement qu'il ait été initié dans le cadre de ce CPC ou avant sa mise en place

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales (Nom – Prénom) : |_|_|_| - |_|

Date de naissance: |_|_|_|_|_|_|_

 SEXE : Masculin Féminin

POIDS : |_|_| kg

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

DATE du 1er diagnostic de mucoviscidose si disponible : (JJ/MM/AAAA) : |_||_|/|_||_|/|_||_|_||_|

AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC : |_|_

MUTATIONS IDENTIFIÉES :

Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement.

- 1^{er} allèle :
- 2^e allèle :

 Présence d'une mutation F508del : non oui

NB : Les patients porteurs de la mutation F508del ne relèvent pas de ce cadre de prescription compassionnelle. Chez ces patients l'association de KAFTRIO et KALYDECO sera prescrite dans le cadre de leur AMMs.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

 Le patient a-t-il déjà été traité par des médicaments modulateurs de la protéine CFTR : non oui

Si oui, veuillez préciser :

- nom du médicament 1:
- cadre de délivrance : AMM ATUn/AAC essai clinique autre.....
- date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : |_||_|/|_||_|/|_||_|_||_|
- motif de l'arrêt : inefficacité/détérioration clinique intolérance autre(s)....

 Dans l'éventualité d'un 2^{eme} médicament modulateur de la protéine CFTR, veuillez préciser :

- nom du médicament 2 :
- cadre de délivrance : AMM ATUn/AAC essai clinique autre :
- date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : |_||_|/|_||_|/|_||_|_||_|
- motif de l'arrêt : inefficacité/détérioration clinique intolérance autre :

ETAT CLINIQUE AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT KAFTRIO/KALYDECO

Mesure du **VEMS** : |_|_|_| % de la valeur théorique

(valeur en L : |_|_|_|_|_|_| ; Date : (JJ/MM/AAAA) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|)

Oxygénothérapie : non oui

Ventilation non invasive (VNI) : non oui

Inscription sur liste de greffe pulmonaire :

oui, délai depuis la date d'inscription:(jours/mois) non envisagée envisagée mais contre indication

En cours de bilan pour inscription imminente* sur liste de greffe pulmonaire : non oui
(*envisagé dans les 3 mois)

Nutrition entérale (sonde naso-gastrique ou gastrostomie) : non oui

Concentration en ions chlorures dans la sueur (si disponible) :

TRAITEMENT PAR KAFTRIO associé à KALYDECO

Traitement KAFTRIO associé à KALYDECO débuté :

avec ce CPC avant la mise en place de ce CPC (date de début: |_|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|)

POSOLOGIE PRESCRITE : standard dose réduite (cf Résumé des caractéristiques du produit) :

Si réduction de doses, indiquer les motifs

. Association avec un inhibiteur de CYP3A : inhibiteur modéré inhibiteur puissant non

. Insuffisance hépatique : oui non

. Autres, préciser :

A l'issue de la consultation remettre les documents d'information au patients (disponible en annexe) et informer le patient de la collecte de ses données personnelles.

Médecin prescripteur :

JJ/MM/AAAA : |_|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Hôpital (nom, adresse, service):

Signature du médecin prescripteur :

Courriel :

Tel :

ANNEXE II.2 : fiche de suivi V1 (entre le 1^{er} et le 2^{ème} mois suivant l'initiation)

Cadre de prescription compassionnelle KAFTRIO/KALYDECO

FICHE DE SUIVI - V1

(entre le 1^{er} et le 2^{ème} mois suivant l'initiation)

Si le traitement a été débuté plus de 3 mois avant la mise en place de ce CPC, passez directement à l'ANNEXE II.3 Fiche de suivi semestrielle -V2.

Date de visite: : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales (Nom – Prénom) : |_|_|_|-|_|_|

Date de naissance: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

SEXE : Masculin Féminin

POIDS : |_|_|_| kg

TRAITEMENT PAR KAFTRIO/KALYDECO

DATE DE LA 1^{RE} ADMINISTRATION DE KAFTRIO/KALYDECO (JJ/MM/AAAA) : |_||_|/|_|||_|/|_||||_|_|

Depuis son initiation, le traitement par KAFTRIO/KALYDECO a-t-il été modifié ? non oui

Si oui, veuillez préciser :

modification de la posologie Interruption temporaire Interruption définitive du médicament
Veuillez en préciser la(les) raison(s) :

En cas d'arrêt définitif du traitement, merci de remplir et transmettre la [fiche d'arrêt définitif de traitement](#) (voir annexe II.4 ci-après).

EVALUATION DE L'ETAT CLINIQUE DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT

Amélioration des symptômes cliniques (toux/expectoration) : non oui

Spirométrie : date (JJ/MM/AAAA) : |_||_|/|_|||_|/|_||||_|_|

VEMS : % de la valeur théorique ; (valeur en litres : L)

Amélioration : non oui – Si oui, gain du VEMS : % de la valeur théorique (..... L)

Prise de poids significative: non oui

Consommation d'antibiotiques systémiques :

augmentée inchangée diminuée pas de prise d'antibiotiques

Oxygénothérapie : non oui

nouvellement débutée après la visite d'intitation augmentée inchangée diminuée arrêtée

Ventilation non invasive : non oui

nouvellement débutée après la visite d'intitation augmentée inchangée diminuée arrêtée

Concentration en ions chlorures dans la sueur :

diminuée inchangée augmentée non mesurée

Evènement(s) intercurrent(s) :

TRAITEMENT DEPUIS L'INITIATION - TOLERANCE

1. Le/la patient(e) a-t-il/elle présenté un ou plusieurs effets indésirables susceptibles d'être liés à KAFTRIO/KALYDECO ?

non oui

Si oui, préciser :.....

Veuillez procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V)

2. Pour les femmes :

- Survenue d'une grossesse non oui

Si oui, suivi de la grossesse :

Veuillez vous reporter à l'annexe V

DECISION CONCERNANT LA POURSUITE DU TRAITEMENT KAFTRIO/KALYDECO

Arrêt définitif du traitement

En cas d'arrêt de traitement ou de décès du patient, merci de remplir et transmettre la [fiche d'arrêt définitif de traitement](#) (voir annexe II.4 ci-après).

Poursuite du traitement

Dans ce cas, dose prescrite : standard modification de dose

Si modification de dose, veuillez préciser la raison :

Médecin prescripteur :

JJ/MM/AAAA : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|_|

Hôpital (nom, adresse, service):

Signature du médecin prescripteur :

Courriel :

Tel :

ANNEXE II.3 : fiche de suivi Vx (visites semestrielles)

Cadre de prescription compassionnelle KAFTRIO/KALYDECO

FICHE DE SUIVI - Vx

(visites semestrielles)

Date de visite: : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales (Nom – Prénom) : |_|_|_| – |_|_|

Date de naissance: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

SEX : Masculin Féminin

POIDS : |_|_|_| kg

TRAITEMENT PAR KAFTRIO/KALYDECO

DATE DE LA 1^{RE} ADMINISTRATION DE KAFTRIO/KALYDECO (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|

Depuis la dernière visite de CPC, le traitement par KAFTRIO/KALYDECO a-t-il été modifié ? non oui

Si oui, veuillez préciser :

modification de la posologie Interruption temporaire Interruption définitive du traitement

Veuillez en préciser la(les) raison(s) :

En cas d'arrêt définitif du traitement, merci de remplir et transmettre la [fiche d'arrêt définitif de traitement](#) (voir annexe II.4 ci-après).

ETAT CLINIQUE DEPUIS LA DERNIERE VISITE DE CPC

Si le traitement est maintenu depuis la dernière visite du CPC, l'état clinique du patient est -il :

détérioré stable amélioré

En cas d'aggravation ou d'amélioration significatives, veuillez préciser :

Inscription sur liste de greffe pulmonaire depuis la dernière visite CPC :

non, toujours pas envisagée sortie du parcours de greffe du fait de l'amélioration (initialement inscrit)

bilan pre-inscription en cours

en attente de greffe, inscription maintenue (délai depuis la date d'inscription:(jours/mois)

Cures d'antibiotiques intraveineux sur les 6 derniers mois depuis la dernière visite du CPC : oui non

Hospitalisation complète (>24 heures) depuis la dernière visite de CPC : oui non

Ressenti du patient sur sa qualité de vie : détériorée inchangée améliorée

TOLERANCE DU TRAITEMENT KAFTRIO/KALYDECO

1. Le/la patient(e) a-t-il/elle présenté un ou plusieurs effets indésirables susceptibles d'être liés à KAFTRIO/KALYDECO ?

non oui

Si oui, veuillez procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V)

2. Pour les femmes :

- Survenue d'une grossesse non oui
Si oui, suivi de la grossesse :

- Allaitement : non oui

Veuillez vous reporter à l'annexe V

DECISION CONCERNANT LA POURSUITE DU TRAITEMENT KAFTRIO/KALYDECO

Arrêt définitif du traitement

En cas d'arrêt de traitement ou de décès du patient, merci de remplir et transmettre la [fiche d'arrêt définitif de traitement](#) (voir Annexe II.4 ci-après).

❑ Poursuite du traitement

Dans ce cas, dose prescrite : inchangée par rapport à la dernière visite CPC modification de dose

Si modification de dose, veuillez préciser (dose et motif) :

Médecin prescripteur :	JJ/MM/AAAA : _ _ / _ _ / _ _ _ _ _
Hôpital (nom, adresse, service):	Signature du médecin prescripteur :
Courriel :	
Tel :	

ANNEXE II.4 : fiche de fin de traitement

Cadre de prescription compassionnelle KAFTRIO/KALYDECO
FICHE DE FIN DE TRAITEMENT

Date de visite: : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales (Nom – Prénom) : |_|_|_| – |_|

Date de naissance: |_|_|_|_|_|_|_|

SEX : Masculin Féminin

POIDS : |_|_| kg

TRAITEMENT PAR KAFTRIO/KALYDECODATE DE LA 1^{re} ADMINISTRATION DE KAFTRIO/KALYDECO (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|**DATE D'ARRET DEFINITIF DU TRAITEMENT**

(JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

DOSE AU MOMENT DE L'ARRET DU TRAITEMENT :**MOTIF DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT PAR KAFTRIO/KALYDECO** **EFFET THÉRAPEUTIQUE NON SATISFAISANT**

Veuillez préciser :

 PROGRESSION DE LA MALADIE

Veuillez préciser :

 GREFFE D'ORGANE : Pulmonaire autre, préciser.... **DÉCÈS**

Date du décès : (MM/AAAA) : |_|_|_|/|_|_|_|_|_|

Cause du décès :

 Décès lié à un effet indésirable de KAFTRIO/KALYDECO

Si le décès est susceptible d'être lié à KAFTRIO/KALYDECO, procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V).

 Décès lié à la progression de la maladie Autres causes de décès : **EFFET(s) INDÉSIRABLE(s)** ; procéder à la déclaration de l'effet indésirable (cf modalités en annexe V) **DÉCISION DU (DE LA) PATIENT(E) D'ARRÊTER LE TRAITEMENT** **PATIENT(E) PERDU(E) DE VUE AU SUIVI**

Date de la dernière visite (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

INCLUSION DANS UNE ÉTUDE CLINIQUE NE PERMETTANT PAS DE POURSUIVRE LE TRAITEMENT PAR KAFTRIO/KALYDECO

AUTRE RAISON

Veuillez préciser :

Médecin prescripteur :

JJ/MM/AAAA : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|_|

Hôpital (nom, adresse, service):

Signature du médecin prescripteur :

Courriel :

Tel :

ANNEXE III

Argumentaire et références bibliographiques pour l'utilisation de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dans les indications du CPC

La mucoviscidose est due à des mutations du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), impliquant un défaut d'activité de la protéine CFTR. Sur les 2000 mutations du gène CFTR répertoriées (dont environ 300 sont connues pour être à l'origine de la maladie), la mutation F508del est la plus fréquente, présente sur au moins un allèle chez 85% à 90% des sujets atteints de mucoviscidose.

Les premiers médicaments modulateurs de la protéine CFTR ont été progressivement mis sur le marché en France depuis l'année 2012 en monothérapie puis à partir de 2015 avec les bithérapies et en 2021 avec la spécialité KAFTRIO qui regroupe 3 substances actives exerçant un effet additif (correcteur et potentiateur) sur la protéine CFTR.

Dans le cadre de leur AMM européennes respectives, l'association des spécialités KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est indiquée dans le traitement de la mucoviscidose chez des patients à partir de 6 ans porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR. Le traitement est administré avec KAFTRIO le matin et KALYDECO le soir.

Ce cadre de prescription compassionnelle en France concerne l'association de KAFTRIO et de KALYDECO chez des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation F508del, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS ≤ 40% de la valeur prédictive) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme.

Sur le plan de l'efficacité

a. Données disponibles chez les patients non porteurs de la mutation F508del

Essais cliniques

Les études cliniques randomisées conduites pour le développement de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont été menées chez les patients tous porteurs de la mutation F508del sur au moins un allèle.

Il n'y a, à ce jour, pas de données reposant sur une étude clinique randomisée contrôlée conduite avec la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez des patients non porteurs de la mutation F508del.

Il faut souligner que la multiplicité des mutations du gène CFTR impliquées dans la mucoviscidose ainsi que la rareté de beaucoup d'entre elles compromettent la faisabilité d'études cliniques randomisées selon les standards actuels qui couvrirraient l'ensemble des génotypes chez les moins de 15 % de patients atteint de mucoviscidose restant non porteurs du gène F508del.

Le laboratoire VERTEX vient de mettre en place une étude clinique internationale européenne (9 pays prévus) randomisée contre placebo avec l'association KAFTRIO/KALYDECO administrée pendant 24 semaines qui inclura des patients de plus de 6 ans non porteurs de la mutation F508del. L'étude a débuté en France depuis mars 2022 prévoyant l'inclusion de 63 patients (sur le total des 277 européens prévus) à partir 23 sites investigateurs français. Néanmoins, cette étude prévoit de n'étudier qu'un nombre limité de mutations autres que la mutation F508del. En outre, cette étude ne prévoit d'inclure que les patients ayant une fonction respiratoire modérément altérée avec un VEMS compris entre 40% et 90% de la valeur prédictive.

Cette étude exclue donc les patients les plus sévères et/ou en instance de transplantation pulmonaire en l'occurrence ciblée par le présent CPC.

Indication adoptée par la FDA aux Etats Unis chez les patients non porteurs de la mutation F508del:

Afin de documenter l'effet des modulateurs de la protéine CFTR en présence des différentes mutations, la FDA a approuvé le test *in vitro* sur des cellules thyroïdiennes de rats de Fischer (Fischer Rat Thyroid, FRT) exprimant des formes mutées du gène CFTR, en tant que donnée expérimentale prédictive d'une efficacité des modulateurs de la protéine CFTR chez l'homme lorsque le produit testé sur cellules en culture augmente le transport du chlorure d'au moins 10 % d'activité normale par rapport à la valeur initiale. La FDA a publié la description de ce test en janvier 2018 dans la revue *Journal Annal of American Thoracic Society* lors de l'agrément de l'ivacaftor en monothérapie (ref 1).

Le 21 décembre 2021, la FDA a délivré son autorisation pour l'utilisation de la triple association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (TRIKAFTA-US) aux Etats Unis chez les patients non porteurs de la mutation F508del mais porteurs d'au moins une des 177 mutations testées parmi les plus fréquentes et considérées comme répondeuses sur la base de ce test.

Les 177 mutations testées sont listées dans le résumé des caractéristiques du produit de TRIKAFTA (US Prescribing Information (USPI)) adopté par la FDA (ref 2). Néanmoins, cette liste ne peut être considérée comme limitative dans la mesure où il n'est pas exclu que d'autres mutations plus rares non étudiées soient également répondeuses à la trithérapie tout particulièrement les mutations associées à la production d'une protéine CFTR non fonctionnelle.

Témoignages des patients en France:

L'association de patients «Vaincre la Mucoviscidose» témoigne des cas d'au moins 6 patients non porteurs de la mutation F508del, recensés en février 2022, qui ont bénéficié d'une prise en charge par la CPAM après une demande du site coordonnateur du CRMR mucoviscidose, et pour qui la mise en route du traitement par l'association KAFTRIO/KALYDECO a permis 1 mois après son initiation de décider de la suspension de l'indication à la greffe pulmonaire.

b. Bénéfice rapidement observé avec la trithérapie (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) chez les patients porteurs de la mutation F508 avec une atteinte respiratoire sévère.

Les patients inclus dans les études cliniques conduites initialement avec la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pour son obtention d'AMM chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del avaient, pour la plus grande majorité, une atteinte de la fonction respiratoire légère à modérée avec un VEMS compris entre 40% et 90% de la valeur prédictée.

Le bénéfice et l'expérience acquise en vie réelle de l'utilisation de la trithérapie à un stade avancé de la maladie sont rapportés dans la littérature (ref 7-8-9-10) et par les témoignages des cliniciens de terrain et les patients eux-mêmes (ref 11) qui décrivent une efficacité importante rapidement significative dans les premières semaines suivant le début du traitement.

Expérience des Centres de références/compétences de la mucoviscidose en France :

Le Réseau français d'étude sur la mucoviscidose (French Cystic Fibrosis Reference Network Study Group) qui regroupe les 47 centres de référence/compétence de la mucoviscidose (dont 9 centres de transplantation pulmonaire) a publié son expérience acquise en pratique clinique depuis que le laboratoire Vertex, avant la commercialisation effective en juillet 2021, a mis à disposition en France la trithérapie chez les patients de plus de 12 ans porteurs de la mutation F508del sur au moins un allèle et présentant une atteinte de la fonction respiratoire (VEMS < 40% de la valeur théorique) et/ou en instance de greffe pulmonaire dans le cadre d'ATU nominatives. Les résultats de cette étude observationnelle prospective ont été publiés dans un premier temps avec un suivi médian de 3 mois chez les 245 premiers patients ayant initié le traitement entre décembre 2019 et aout 2020 (ref 3) puis dans un deuxième temps avec un suivi médian de 1 an sur l'ensemble des 331 patients traités par la trithérapie dans ce contexte (ref 5).

Parmi ces 331 patients, 65 étaient candidats à la transplantation pulmonaire ; 17 d'entre eux étant inscrits sur liste d'attente de transplantation et les 48 autres étant en cours de bilan pre-transplantation pour une inscription dans les 3 mois à venir. Sur la période d'observation de l'étude, 2 patients qui étaient à un stade très avancé de la maladie ont été transplantés après l'initiation du traitement ; l'un au 5eme jour de traitement (inscrit sur liste depuis 117 jours) et l'autre au 11eme jour (inscrit sur liste depuis 9 jours a été greffé 2 jours plus tard). A la date du 20 juillet 2021, sur les 63 patients restants, 57 avaient initié le traitement depuis plus de 6 mois dont

50 depuis plus de 1 an. Deux patients sont restés inscrits en attente de greffe, et 61 ont vu leur état clinique s'améliorer rapidement dès les premières semaines de traitement suivant l'initiation du traitement au point de sortir du schéma de greffe pulmonaire. Aucun décès n'était à déplorer chez ces 65 patients.

Globalement, sur l'ensemble des patients traités par la trithérapie de cette étude publiée, une amélioration significative des symptômes respiratoires (toux, expectoration) ainsi du VEMS a été observée dès le premier mois (augmentation moyenne du VEMS : +13,4% [IC95% 10.3%-16.5%]; p < 0.0001). L'antibiothérapie intraveineuse a été réduite de 86% et le nombre moyen de jours d'hospitalisation est passé de 28,7 jours l'année précédant le traitement à 2,5 jours après initiation du traitement (p< 0,0001). L'oxygénéation sanguine était améliorée et plusieurs patients ont pu interrompre l'oxygénothérapie et/ou la ventilation non invasive. Le recours à l'oxygénothérapie était réduit de 59% (passant de 73% des patients à 30% patients), ainsi que celui de la ventilation non invasive de 62% (passant de 52,4% des patients à 20% des patients). Les indices de masse corporelle étaient significativement augmentés et 11 patients sur 15 ont pu interrompre la nutrition entérale par sonde naso-gastrique. Un seul décès est survenu chez un patient très sévère présentant une contre-indication à la transplantation. L'amélioration significative de l'état clinique était observée dès le premier mois du traitement et les bénéfices obtenus se sont maintenus sur les 12 mois suivants (ref 5).

En parallèle, une enquête par questionnaire réalisée auprès de 101 de ces patients rapporte un ressenti décrivant des effets bénéfiques rapides et positifs qui se sont traduits par une amélioration de la qualité de vie et la possibilité d'envisager de nouveaux objectifs de vie. (ref 4).

Données du Registre de l'Agence Française de Biomédecine (ref 6).

Les données publiées issues du Registre de l'Agence Française de Biomédecine, qui collecte toutes les informations relatives à la transplantation d'organe en France, montrent l'impact majeur de la mise à disposition de la trithérapie en France. Les auteurs rapportent la diminution significative du nombre de transplantations pulmonaires en lien avec la mucoviscidose en 2020 comparé à la période 2018-2019 précédant la mise à disposition de la trithérapie dans le cadre des ATU en France. Cette diminution s'est maintenue à la fin du 2eme trimestre 2021, hors contexte de la réduction d'activité interventionnelle globale du fait de la pandémie COVID-19. Ainsi, le nombre de transplantations pulmonaires liées à la mucoviscidose a été divisé par 10, passant de 20 patients environ par trimestre avant 2020 à 2 patients durant le dernier trimestre de 2021 et durant les 6 premiers mois de 2021. La même publication souligne également que, tous traitements confondus, le nombre de patients atteints de mucoviscidose décédés sans transplantation pulmonaire est passé de 20 par an en moyenne avant la mise à disposition de la trithérapie à 16 décès en 2020 et 3 décès au cours du premier semestre 2021.

Sur le plan de la sécurité :

Au plan de la sécurité, l'expérience clinique internationale acquise depuis l'octroi des AMM de KAFTRIO et de KALYDECO rapporte leur bonne tolérance au travers des essais cliniques et des rapports périodiques de pharmacovigilance. Les modalités d'emploi du produit et la surveillance du traitement sont clairement établies dans le résumé des caractéristiques du produit annexé aux AMM européennes de chacune des spécialités. Les adaptations du traitement en cas d'atteinte hépatique ou d'interaction medicamenteuse et la surveillance du bilan hépatique sont les principaux points de vigilance. Le profil de tolérance chez les patients avec une atteinte respiratoire sévère rapporté dans l'étude observationnelle de la trithérapie se conformant à ces recommandations, était similaire à celui observé dans les essais cliniques avec des effets indésirables d'intensité légère dont aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement. Il n'est pas identifié de risque spécifique au génotype.

Conclusion :

La trithérapie (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) a fait la preuve d'un bénéfice majeur jusqu'ici jamais observé dans le traitement de la mucoviscidose avec notamment, dans l'expérience française avec le produit délivré en ATU depuis 2019 chez les sujets porteurs du gène F508del, une sortie du parcours de greffe pour la quasi-totalité des patients initialement en instance de transplantation (61 patients sur 65).

A ce jour, aucune donnée n'est disponible à partir d'essais cliniques contrôlés randomisés répondant aux standards actuels chez les patients non porteurs de la mutation F508del et non couverts par les AMM en cours de l'association KAFTRIO/KALYDECO. La multiplicité des mutations du gène CFTR impliquées dans la

mucoviscidose ainsi que la rareté de beaucoup d'entre elles compromettent la faisabilité de tels essais pour couvrir les génotypes rencontrés chez les moins de 15 % de patients restant atteint de mucoviscidose.

Néanmoins, les données expérimentales et l'expérience en vie réelle encore restreinte acquise en France chez des patients non porteurs de la mutation F508 apportent la forte présomption de la possible extension de ce bénéfice dans cette population. Cette spécialité représente un espoir très important chez les patients à un stade avancé de la maladie dont l'espérance de vie à plus ou moins court terme est restreinte à la perspective de la transplantation pulmonaire.

Par conséquent, compte tenu,

- d'une part, de la gravité de la maladie qui, à un stade avancé, engage rapidement le pronostic vital à plus ou moins court terme avec pour ultime recours la transplantation pulmonaire, et du bénéfice majeur observé en vie réelle avec une bonne tolérance dans le respect des mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit,
- et
- d'autre part, de la réponse au traitement rapidement évaluable après la mise en route du traitement permettant dès le premier mois de juger de la réponse clinique et du bien fondé à poursuivre ou non le traitement,

le cadre de prescription compassionnelle de l'association KAFTRIO/KALYDECO dans l'indication chez les patients atteints de mucoviscidose à un stade avancé de la maladie (VEMS ≤ 40% de la valeur prédictive ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme) et non porteurs de la mutation F508 apparaît pleinement justifié.

Le suivi du traitement comprendra une réévaluation de l'état clinique entre le 1er et le 2me mois suivant l'initiation du traitement. En l'absence d'amélioration clinique identifiée à ce terme, la poursuite du traitement n'est pas justifiée et celui-ci devra être interrompu.

Le protocole d'utilisation de KAFTRIO associé à KALYDECO pour le CPC ne nécessite pas d'adaptation particulière en termes de posologie, mode d'utilisation ou mises en garde/précautions d'emploi pour la sécurité des patients par rapport aux résumés des caractéristiques du produit des AMM en vigueur. Celui-ci est donc aligné sur le résumé des caractéristiques du produit actuel des AMM européennes centralisées.

L'avis d'un centre de référence/compétence de la mucoviscidose est recommandé pour la décision de mise au traitement et son suivi.

Il est recommandé d'inclure les patients traités par KAFTRIO associé à KALYDECO dans le contexte de ce CPC dans le registre français de la mucoviscidose dédié à la collecte des données des patients atteints de mucoviscidose dans les 47 Centres de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose.

Références:

- 1-Anthony G. Durmowicz, Robert Lim, Hobart Rogers, Curtis J. Rosebraugh, and Badrul A. The U.S. Food and Drug Administration's Experience with Ivacaftor in Cystic Fibrosis Establishing Efficacy Using In Vitro Data in Lieu of a Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Jan;15(1):1-2.
- 2-TRIKAFTA NDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf mise à jour juin 2021.
- 3- Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. French Cystic Fibrosis Reference Network Study Group. Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204
4. C. Martina, E. Burnet, A. Ronayette-Preira, P. de Carli, J. Martine, L. Delmas, B. Prieur, P.-R. Burgel. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res.* 2021 Nov;80:100829.
- 5- Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, Durieu I, Murris-Espin M, Danner-Boucher I, Chiron R, Leroy S, Douvry B, Grenet D, Mely L, Ramel S, Montcouquiol S, Lemonnier L, Burnet E, Paillausseur JL, Da Silva J,

Burgel PR. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022 Feb 2;S1569-1993(22)00032-7.

6- Martin C, Legeai C, Regard L, Cantrelle C, Dorent R, Carlier N, Kerbaul F, Burgel PR, Major Decrease in Lung Transplantation for Patients with Cystic Fibrosis in France. *Am J Respir Crit Care Med. Volume 205- 5- March 2022: Correspondence.*

7- O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, et al. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J 2021;57:2003079.*

8- Carnovale V, Iacutucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Ferrillo L, Pepe A, Francalanci M, Taccetti G, Buonauro S, Celardo A, Salvadori L, Marsicovetere G, D'Andria M, Ferrara N, Salvatore D. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *J Clin Med.* 2022 Feb 16;11(4):1021.

9- Djavid AR, Thompson AE, Irace AL, Gusman E, Altman K, DiMango EA, Keating CL. Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Nov;18(11):1924-1927.

10. Bermingham B.; Rueschhoff A.; Ratti G.; Nesmith A.; Goodwin D.; Gray S.; Flume P.; Solomon G.M.; Cohen L.; Garcia, B.
Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung functions and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2021, 20, 768–771.

11- Accès précoce aux médicaments- Questionnaire de recueil du point de vue des associations de patients et d'usagers du système de santé : site de la HAS :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/kaftrio_contribution_vaincre_la_muco_6_11_ans_18.03.22.pdf

ANNEXE IV

Note d'information à l'attention des patients

A remettre au patient avant toute prescription de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé faisant l'objet d'un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par **KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé** qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les cadres de prescription compassionnelle (CPC)
- des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient
- une information relative au traitement des informations à caractère personnel vous concernant (information destinée au patient).

Il est important que vous indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1. Informations générales sur les cadres de prescription compassionnelle (CPC)

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé sont disponibles pour le **traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation F508del, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS ≤ 40% de la valeur prédictive) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme.**

Le médecin de l'hôpital évaluera votre état de santé entre le 1^{er} et le 2^{eme} mois après le début du traitement afin de déterminer s'il est efficace sur votre maladie et s'il est justifié de le poursuivre.

L'utilisation de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi du patient validé par l'ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques par le laboratoire VERTEX transmis à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et de KALYDECO 150mg comprimé pelliculé en collaboration avec le **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers** en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Informations sur KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé dispose d'une AMM pour le traitement de la mucoviscidose chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus [et pesant plus de 30 kg] porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dispose d'une AMM pour le traitement de la mucoviscidose :

- en monothérapie chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant 25 kg et plus, porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
- en association avec les comprimés de tezacaftor/ivacaftor chez les patients âgés de 6 ans et plus [et pesant 30 kg et plus] et porteurs de deux mutations F508del du gène CFTR (homozygotes pour la mutation F508del) ou porteurs d'une mutation F508del et de certaines autres secondes mutations qui entraînent une diminution de la quantité de protéines CFTR et/ou de leur fonction (hétérozygotes pour la mutation F508del avec une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR [RF]).
- en association avec les comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus [et pesant plus de 30 kg] porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à leur AMM, la sécurité et l'efficacité de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et de KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dans la situation du CPC, sont seulement présumées à ce jour. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous, seront collectées. Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient qui vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament soit directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr, soit à l'aide du formulaire de signalement par les patients à transmettre au CRPV dont vous dépendez géographiquement. Le formulaire et les coordonnées des CRPV sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable).

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le cadre d'une prescription compassionnelle (CPC).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

2. Information relative au traitement de vos données à caractère personnel

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin prescripteur devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur votre maladie, son diagnostic et votre traitement par KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé. Toutes ces informations confidentielles seront rendues anonymes avant toute exploitation. Ainsi, pour tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les 3 premières lettres de votre nom et par la première lettre de votre prénom ainsi que par votre mois et votre année de naissance.

Ces données confidentielles et anonymisées seront transmises au laboratoireVERTEX et feront l'objet d'un traitement informatisé.

En application du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant, auprès du médecin, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé associé à KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer les effets indésirables que le patient ou son entourage suspectent d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle et de décès.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse, même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un CPC.

Pour les patients et/ou les associations de patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable), en précisant que le traitement est administré dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives au cadre de prescription compassionnelle (CPC)

Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un CPC afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament au titre du CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée, permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé au titre du CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi associé à ce CPC et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV).
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- le cas échéant, à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (cf. Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (cf. Annexe I).

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Des fiches de suivi permettant le recueil des données des patients traités dans le CPC (cf. Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé dans le CPC (cf. Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans

le CPC (cf. Annexe IV). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant :
<http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique activités, CPC). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le CPC seront recueillies et analysées par le laboratoire et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM tous annuellement. L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé et KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le contexte du CPC.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication du CPC en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.