

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 37,5 mg d'ivacaftor, 25 mg de tezacaftor et 50 mg d'elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés

Comprimés oblongs de couleur orange clair, portant la mention « T50 » sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 6,4 mm × 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

Comprimés oblongs de couleur orange, portant la mention « T100 » sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 7,9 mm × 15,5 mm).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kaftrio comprimés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription de Kaftrio est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence d'au moins une mutation *F508del* (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases hépatiques (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus doit être déterminée conformément au tableau 1.

Âge	Poids	Dose du matin	Dose du soir
6 à < 12 ans,	< 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans,	≥ 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg
12 ans et plus	-	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

Les doses du matin et du soir doivent être prises régulièrement à environ 12 heures d'intervalle avec un repas riche en graisses (voir Mode d'administration).

Oubli d'une prise

S'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise de la dose du matin ou du soir oubliée, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé depuis :

- l'heure de prise de la dose du matin oubliée, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible et ne doit pas prendre la dose du soir. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle ;
- l'heure de prise de la dose du soir oubliée, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Les doses du matin et du soir ne doivent pas être prises en même temps.

Administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple fluconazole, érythromycine, vérapamil) ou avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine et clarithromycine), la posologie doit être réduite selon les recommandations conformément au tableau 2 ci-dessous (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

Âge	Poids	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
6 à < 12 ans	< 30 kg	En alternance un jour sur deux : <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg (IVA/TEZ/ELX) le matin le premier jour.• Un comprimé d'ivacaftor 75 mg (IVA) le lendemain matin. Pas de prise de comprimé d'IVA le soir.	Deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin deux fois par semaine, à environ 3 ou 4 jours d'intervalle.

Tableau 2 : Schéma posologique en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A			
Âge	Poids	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
			Pas de prise de comprimé d'IVA le soir.
6 à < 12 ans	≥ 30 kg	<p>En alternance un jour sur deux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg (IVA/TEZ/ELX) le matin le premier jour. • Un comprimé d'ivacaftor 150 mg (IVA) le lendemain matin. <p>Pas de prise de comprimé d'IVA le soir.</p>	<p>Deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin deux fois par semaine, à environ 3 ou 4 jours d'intervalle.</p> <p>Pas de prise du comprimé d'IVA le soir.</p>
12 ans et plus	-	<p>En alternance un jour sur deux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg (IVA/TEZ/ELX) le matin le premier jour. • Un comprimé d'ivacaftor 150 mg (IVA) le lendemain matin. <p>Pas de prise de comprimé d'IVA le soir.</p>	<p>Deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin deux fois par semaine, à environ 3 ou 4 jours d'intervalle.</p> <p>Pas de prise de comprimé d'IVA le soir.</p>

Populations particulières

Population âgée

Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir chez les patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation de Kafrio ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, il doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir tableau 3).

Il n'a pas été mené d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C), mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par Kafrio.

Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A) (voir tableau 2) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Tableau 3 : Recommandations en cas d'utilisation chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance hépatique				
Âge	Poids	Légère (Child-Pugh de classe A)	Modérée (Child-Pugh de classe B)*	Sévère (Child-Pugh de classe C)
6 à < 12 ans	< 30 kg	Pas d'adaptation de la posologie.	<p>Utilisation non recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques</p> <p>En cas d'utilisation, Kaftrio doit être utilisé avec précaution à une dose réduite, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jour 1 : deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin • Jour 2 : un comprimé d'IVA /TEZ/ELX 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin <p>Poursuivre ensuite en alternant les posologies du jour 1 et du jour 2.</p> <p>La dose du soir d'IVA comprimé ne doit pas être prise.</p>	Ne doit pas être utilisé.
6 à < 12 ans	≥ 30 kg	Pas d'adaptation de la posologie.	<p>Utilisation non recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques.</p> <p>En cas d'utilisation, Kaftrio doit être utilisé avec précaution à une dose réduite, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jour 1 : deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin • Jour 2 : un comprimé d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin <p>Poursuivre ensuite en alternant les posologies du jour 1 et du jour 2.</p> <p>La dose du soir d'IVA comprimé ne doit pas être prise.</p>	Ne doit pas être utilisé.

Tableau 3 : Recommandations en cas d'utilisation chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance hépatique				
Âge	Poids	Légère (Child-Pugh de classe A)	Modérée (Child-Pugh de classe B)*	Sévère (Child-Pugh de classe C)
12 ans et plus	-	Pas d'adaptation de la posologie.	<p>Utilisation non recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques.</p> <p>En cas d'utilisation, Kaftrio doit être utilisé avec précaution à une dose réduite, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jour 1 : deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin • Jour 2 : un comprimé d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin <p>Poursuivre ensuite en alternant les posologies du jour 1 et du jour 2.</p> <p>La dose du soir d'IVA comprimé ne doit pas être prise.</p>	Ne doit pas être utilisé.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kaftrio en association avec l'ivacaftor n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Il convient de préciser aux patients qu'ils doivent avaler les comprimés en entier. Les comprimés ne doivent pas être croqués, cassés ou fractionnés dans la mesure où il n'existe pas actuellement de données cliniques documentant ces modalités d'emploi.

Kaftrio doit être pris avec un repas ou une collation riche en graisses. Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui contiennent du beurre ou de l'huile ou bien des œufs, du fromage, des fruits à coque, du lait entier ou de la viande (voir rubrique 5.2).

La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Kaftrio (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Augmentations des transaminases et atteinte hépatique

Chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale, une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation a été rapportée lors du traitement par IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor (IVA). L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique avancée préexistante (par exemple cirrhose, hypertension portale), et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. S'il est utilisé, ces patients doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Des augmentations des transaminases sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Dans les études cliniques, des augmentations des transaminases ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA que chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, ces augmentations ont parfois été accompagnées d'élévations de la bilirubine totale. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an (voir rubrique 4.2).

Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases. En cas de taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou d'ALAT ou d'ASAT > 3 × LSN avec bilirubine > 2 × LSN, le traitement doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. La décision d'une éventuelle reprise du traitement après la normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, l'IVA/TEZ/ELX doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir tableau 3).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par l'IVA/TEZ/ELX (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Dépression

Des cas de dépression incluant idées suicidaires et tentatives de suicide, apparaissant généralement au cours des trois mois suivant l'instauration du traitement, ont été rapportés chez des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Dans certains cas, une amélioration des symptômes a été observée après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement et de prendre immédiatement avis auprès du médecin en cas de survenue de ces symptômes.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale. Par conséquent, la prudence est recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients greffés

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'a pas été étudié chez les patients atteints de mucoviscidose ayant reçu une greffe d'organe. Par conséquent, l'utilisation chez les patients greffés n'est pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec les immunosuppresseurs couramment utilisés.

Rashs cutanés

L'incidence des rashs était plus élevée chez les patientes que chez les patients de sexe masculin, en particulier chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux. Le rôle des contraceptifs hormonaux dans la survenue d'un rash cutané ne peut être exclu. L'interruption du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA et des contraceptifs hormonaux doit être envisagée chez les patientes sous contraceptifs hormonaux qui développent un rash. Après disparition du rash, il convient d'évaluer si la reprise du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si le rash ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

Population âgée

Les études cliniques conduites avec l'association IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes. Les recommandations posologiques sont fondées sur le profil pharmacocinétique et les connaissances issues des études menées avec le tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) en association avec l'ivacaftor (IVA) et avec l'ivacaftor (IVA) en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A diminue significativement l'exposition systémique de l'IVA et devrait diminuer les expositions systémiques de l'ELX et du TEZ, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente les expositions systémiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA. La posologie de l'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA doit être adaptée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir la rubrique 4.5 et le tableau 2 à la rubrique 4.2).

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents recevant des traitements comportant l'IVA. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie, exposition à des rayonnements), un risque possible imputable au traitement par l'IVA ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

Excipient à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments modifiant la pharmacocinétique de l'ELX, du TEZ et/ou de l'IVA

Inducteurs du CYP3A

L'ELX, le TEZ et l'IVA sont des substrats du CYP3A (l'IVA est un substrat de forte affinité du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer les expositions systémiques et donc entraîner une diminution de l'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX. L'administration concomitante d'IVA et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué significativement de 89 % l'aire sous la courbe (ASC) de l'IVA. Une diminution significative de l'exposition systémique de l'ELX et du TEZ est également attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A. Par conséquent, l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inducteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

- rifampicine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté de 2,8 fois l'ASC de l'ELX et de 4 à 4,5 fois l'ASC du TEZ. L'administration concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole a augmenté de respectivement 15,6 fois et 8,5 fois l'ASC de l'IVA. La dose d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2 et la rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

- kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole ;
- télithromycine et clarithromycine.

Des modèles de simulations ont indiqué que l'administration concomitante avec le fluconazole, l'érythromycine et le vérapamil, des inhibiteurs modérés du CYP3A, peut augmenter d'environ 1,9 à 2,3 fois l'ASC de l'ELX et du TEZ. L'administration concomitante de fluconazole a augmenté de 2,9 fois l'ASC de l'IVA. La posologie d'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2 et rubrique 4.4).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A sont par exemple :

- fluconazole ;
- érythromycine.

L'administration concomitante avec du jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition de l'ELX, du TEZ et de l'IVA. Les aliments ou boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par l'IVA/TEZ/ELX et l'IVA (voir rubrique 4.2).

Interactions potentielles avec les transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que l'ELX est un substrat des transporteurs d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (protéine de résistance du cancer du sein), mais pas d'OATP1B1 et d'OATP1B3. L'exposition systémique de l'ELX ne devrait pas être significativement modifiée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP en raison de la perméabilité intrinsèque élevée de l'ELX et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée.

Les études *in vitro* ont montré que le TEZ est un substrat du transporteur d'influx OATP1B1 et des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. Le TEZ n'est pas un substrat d'OATP1B3. L'exposition systémique du TEZ ne devrait pas être significativement modifiée par l'administration concomitante d'inhibiteurs d'OATP1B1, de la P-gp ou de la BCRP en raison de la perméabilité intrinsèque élevée du TEZ et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée. Cependant, l'exposition de

M2-TEZ (un métabolite du TEZ) peut être augmentée par les inhibiteurs de la P-gp. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp (par exemple ciclosporine) avec l'IVA/TEZ/ELX.

Les études *in vitro* ont montré que l'IVA n'est pas un substrat d'OATP1B1, d'OATP1B3 ou de la P-gp. L'IVA et ses métabolites sont des substrats de la BCRP *in vitro*. Du fait de la perméabilité intrinsèque élevée de l'IVA et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP ne devrait pas modifier les expositions de l'IVA et de M1-IVA, et les éventuelles modifications de l'exposition de M6-IVA ne devraient pas être cliniquement significatives.

Médicaments affectés par l'ELX, le TEZ et/ou l'IVA

Substrats du CYP2C9

L'IVA peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée pendant l'administration concomitante de warfarine avec l'IVA/TEZ/ELX et l'IVA. Les autres médicaments dont l'exposition systémique peut être augmentée sont notamment le glimépiride et le glipizide. Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution.

Interactions potentielles avec les transporteurs

L'administration concomitante d'IVA ou de TEZ/IVA et de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'ASC de la digoxine d'un facteur 1,3 ; ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'IVA. L'administration d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA peut augmenter l'exposition systémique des médicaments substrats de forte affinité de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

L'ELX et M23-ELX inhibent la captation par OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro*. L'association TEZ/IVA a augmenté d'1,2 fois l'ASC de la pitavastatine, un substrat d'OATP1B1. L'administration concomitante d'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs tels que les statines, le glibenclamide, le natéglinide et le répaglinide. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec des substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3. La bilirubine est un substrat d'OATP1B1 et d'OATP1B3. Dans l'étude 445-102, de légères augmentations du taux moyen de bilirubine totale ont été observées (variation allant jusqu'à 4,0 µmol/L par rapport à la valeur initiale). Cette observation concorde avec l'inhibition des transporteurs de la bilirubine OATP1B1 et OATP1B3 par l'ELX et M23-ELX *in vitro*.

L'ELX et l'IVA sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de la BCRP tels que la rosuvastatine. Une surveillance est préconisée en cas d'utilisation concomitante avec des substrats de la BCRP.

Contraceptifs hormonaux

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a été étudié avec l'éthinylestradiol/lévonorgestrel et il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement pertinent sur les expositions systémiques du contraceptif oral. L'IVA/TEZ/ELX et l'IVA ne devraient pas avoir d'effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'ELX, du TEZ ou de l'IVA chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX pendant la grossesse.

Allaitement

Des données limitées montrent une excrétion de l'ELX, du TEZ et de l'IVA dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'IVA/TEZ/ELX en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sur la fertilité humaine. Le TEZ n'a pas eu d'effets sur la fertilité et les indices des performances de reproduction chez des rats mâles et femelles aux expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, l'ELX et l'IVA ont eu un effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez des patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, le TEZ/IVA en association avec l'IVA ainsi que l'IVA (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux patients qui présentent des sensations vertigineuses de ne pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA étaient : céphalées (17,3 %), diarrhée (12,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %) et augmentations des transaminases (10,9 %).

Des effets indésirables graves à type de rash cutané ont été rapportés chez 1,5 % des patients âgés de 12 ans et plus traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables observés avec l'IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA, avec le TEZ/IVA associé à l'IVA et avec l'IVA en monothérapie. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables		
Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures*, rhinopharyngite	Très fréquent
	Rhinite*, grippe*	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie*	Fréquent
Affections psychiatriques	Dépression	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées*, sensations vertigineuses*	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, trouble vestibulaire	Fréquent
	Congestion de l'oreille	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée, congestion nasale*	Très fréquent
	Rhinorrhée*, congestion des sinus, érythème pharyngé, respiration anormale*	Fréquent
	Sibilances*	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*, douleur abdominale*	Très fréquent
	Nausées, douleur abdominale haute*, flatulences*	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentations des transaminases	Très fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase*	Très fréquent
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase*	Très fréquent
	Atteinte hépatique [†]	Fréquence indéterminée
	Augmentation de la bilirubine totale [†]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané*	Très fréquent
	Acné*, prurit*	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	Fréquent
	Inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon	Peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	Très fréquent
	Augmentation de la créatine kinase sanguine*	Très fréquent
	Augmentation de la pression artérielle*	Peu fréquent

* Effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA.

[†] Atteinte hépatique (augmentations de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine totale) rapportée dans le cadre des données de pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Cela incluait également un cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale préexistantes. La fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Les données de sécurité issues des études ci-dessous concordaient avec les données de sécurité observées dans l'étude 445-102.

- Étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif de 4 semaines menée chez 107 patients âgés de 12 ans et plus (étude 445-103).
- Étude de sécurité et d'efficacité en ouvert de 192 semaines (étude 445-105) menée chez 506 patients qui avaient participé aux études 445-102 ou 445-103.
- Étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif de 8 semaines menée chez 258 patients âgés de 12 ans et plus (étude 445-104).
- Étude en ouvert de 24 semaines menée chez 66 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 445-106).
- Étude randomisée contrôlée contre placebo de 24 semaines menée chez 121 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 445-116).
- Étude de sécurité et d'efficacité en ouvert en deux parties (partie A et partie B) de 192 semaines (étude 445-107) menée chez des patients âgés de 6 ans et plus qui avaient participé à l'étude 445-106, avec l'analyse de la partie A effectuée à la semaine 96 sur 64 patients.
- Étude en ouvert de 24 semaines menée chez 75 patients âgés de 2 à moins de 6 ans (étude 445-111).

Description de certains effets indésirables

Élévations des transaminases

Dans l'étude 445-102, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8 , > 5 ou $> 3 \times$ LSN était respectivement de 1,5 %, 2,5 % et 7,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 1,0 %, 1,5 % et 5,5 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des augmentations des transaminases était de 10,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 4,0 % chez les patients recevant le placebo.

Au cours des études cliniques en ouvert, le traitement a été arrêté chez certains patients en raison d'augmentations des transaminases. Des cas d'arrêt du traitement en raison d'augmentations des transaminases ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Rashes cutanés

Dans l'étude 445-102, l'incidence des rashes (par exemple rash, rash prurigineux) était de 10,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 6,5 % chez les patients recevant le placebo. Les rashes étaient généralement d'intensité légère à modérée. L'incidence en fonction du sexe était de 5,8 % chez les patients de sexe masculin et de 16,3 % chez les patientes dans le groupe traité par l'IVA/TEZ/ELX et de 4,8 % chez les patients de sexe masculin et 8,3 % chez les patientes recevant le placebo. Chez les patientes traitées par l'IVA/TEZ/ELX, l'incidence des rashes était de 20,5 % chez celles qui prenaient un contraceptif hormonal et de 13,6 % chez celles qui n'en prenaient pas (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la créatine kinase

Dans l'étude 445-102, l'incidence de l'augmentation maximale du taux de créatine kinase $> 5 \times$ LSN était de 10,4 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 5,0 % chez les patients recevant le placebo. Les augmentations de la créatine kinase observées étaient généralement transitoires et asymptomatiques et précédées d'une activité physique dans de nombreux cas. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation de la créatine kinase.

Augmentation de la pression artérielle

Dans l'étude 445-102, l'augmentation maximale de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne par rapport aux valeurs initiales était de respectivement 3,5 mmHg et 1,9 mmHg chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX (valeurs initiales : PAS 113 mmHg et PAD 69 mmHg) et de respectivement 0,9 mmHg et 0,5 mmHg chez les patients recevant le placebo (valeurs initiales : PAS 114 mmHg et PAD 70 mmHg).

Les pourcentages de patients ayant eu une pression artérielle systolique > 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg à deux reprises au moins étaient respectivement de 5,0 % et 3,0 %

chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX contre 3,5 % et 3,5 % chez les patients recevant le placebo.

Population pédiatrique

Les données de sécurité de l'IVA/TEZ/ELX administré en association avec l'IVA dans les études 102, 103, 104, 106 et 111 ont été évaluées chez 228 patients âgés de 2 à moins de 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les enfants et adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Au cours de l'étude 445-106 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8 , > 5 ou $> 3 \times$ LSN était respectivement de 0,0 %, 1,5 % et 10,6 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases $> 3 \times$ LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale $> 2 \times$ LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8 , > 5 ou $> 3 \times$ LSN était respectivement de 1,3 %, 2,7 % et 8,0 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases $> 3 \times$ LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale $> 2 \times$ LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Rashes cutanés

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, 15 patients (20,0 %) ont présenté au moins un événement à type de rash (4 patientes [9,8 %] et 11 patients de sexe masculin [32,4 %]).

Opacité du cristallin

Un patient a présenté une opacité du cristallin.

Autres populations particulières

À l'exception des différences entre les sexes concernant l'incidence des rashes, le profil d'effets indésirables de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA était généralement similaire dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans les analyses en fonction de l'âge, de la valeur initiale du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) exprimé en pourcentage de la valeur théorique ou de la région géographique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'IVA/TEZ/ELX. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en mesures de soutien, telles que la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, Code ATC : R07AX32

Mécanisme d'action

L'ELX et le TEZ sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lient à des sites différents sur la protéine CFTR. Comparativement à chaque molécule seule, ils ont un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaires de la protéine F508del-CFTR afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire. L'IVA potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire.

L'effet combiné de l'ELX, du TEZ et de l'IVA est une augmentation de la quantité de protéines F508del-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. En ce qui concerne les mutations du gène *CFTR* autres que *F508del* sur le second allèle, on ne sait pas clairement si et dans quelle mesure l'association d'ELX, de TEZ et d'IVA augmente également la quantité de ces variants de la protéine CFTR à la surface cellulaire et potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur le taux de chlorures dans la sueur

Dans l'étude 445-102 (ayant inclus des patients porteurs d'une mutation *F508del* sur un allèle, avec sur le second allèle, une mutation prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou de la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle pour le transport des ions chlorures et ne répondant pas aux autres modulateurs de la protéine CFTR (IVA et TEZ/IVA) *in vitro*, une diminution du taux de chlorures dans la sueur a été observée à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale et s'est maintenue pendant la période de traitement de 24 semaines. La différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe placebo, était de -41,8 mmol/l (IC à 95 % : -44,4 ; -39,3 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-103 (ayant inclus des patients homozygotes pour la mutation *F508del*), la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe TEZ/IVA associé à l'IVA était de -45,1 mmol/l (IC à 95 % : -50,1 ; -40,1 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-104 (ayant inclus des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure [Gating] ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR), la variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale dans le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA était de -22,3 mmol/l (IC à 95 % : -24,5 ; -20,2 ; $P < 0,0001$). La différence entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe contrôle (groupe IVA ou groupe TEZ/IVA associé à l'IVA) était de -23,1 mmol/l (IC à 95 % : -26,1 ; -20,1 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-106 (ayant inclus des patients âgés de 6 à moins de 12 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale), la variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 24 ($n = 60$) par rapport à la valeur initiale ($n = 62$) était de -60,9 mmol/l (IC à 95 % : -63,7 ; -58,2)*. La variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 12 ($n = 59$) par rapport à la valeur initiale était de -58,6 mmol/l (IC à 95 % : -61,1 ; -56,1).

* Les données de toutes les visites de suivi n'étaient pas disponibles pour certains patients inclus dans les analyses, en particulier à partir de la semaine 16. La capacité à collecter les données à la

semaine 24 a été restreinte par la pandémie de COVID-19. La pandémie a eu moins d'impact sur les données de la semaine 12.

Dans l'étude 445-116 (ayant inclus des patients âgés de 6 à moins de 12 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale), une réduction du taux de chlorures dans la sueur a été observée jusqu'à la semaine 24 dans le groupe traité par IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA comparativement au placebo. La moyenne des moindres carrés de la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe placebo était de -51,2 mmol/l (IC à 95 % : -55,3 ; -47,1 ; $p < 0,0001$).

Effets cardiovasculaires

Effet sur l'intervalle QT

À des doses allant jusqu'à 2 fois la dose maximale recommandée d'ELX et jusqu'à 3 fois la dose maximale recommandée de TEZ et d'IVA, il n'a pas été observé d'allongement de l'intervalle QT/QTc cliniquement significatif chez des volontaires sains.

Fréquence cardiaque

Dans l'étude 445-102, des diminutions moyennes de la fréquence cardiaque de 3,7 à 5,8 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (76 bpm) ont été observées chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA chez les patients atteints de mucoviscidose a été démontrée dans six études de phase III. Les patients inclus dans ces études étaient homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation à fonction minimale (MF), d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure (Gating) ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR. Les études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'incluaient pas tous les génotypes hétérozygotes pour la mutation *F508del*.

L'étude 445-102 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines conduite chez des patients porteurs d'une mutation *F508del* sur un allèle et d'une mutation à fonction minimale sur le second allèle. Les patients atteints de mucoviscidose éligibles à cette étude devaient être porteurs soit de mutations de classe I prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR (incluant les mutations non-sens, les mutations d'un site d'épissage canonique et les petites (≤ 3 nucléotides) et plus importantes (> 3 nucléotides) mutations avec décalage du cadre de lecture par insertion/délétion) soit de mutations faux-sens entraînant la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle pour le transport des chlorures et ne répondant pas à l'IVA ni au TEZ/IVA *in vitro*. Les allèles à fonction minimale les plus fréquents évalués dans l'étude étaient *G542X*, *W1282X*, *R553X* et *R1162X* ; *621+1G→T*, *1717-1G→A* et *1898+1G→A* ; *3659delC* et *394delTT* ; *CFTRdele2,3* ; et *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* et *R560T*. Au total, 403 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 26,2 ans) ont été randomisés pour recevoir le placebo ou l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Les patients avaient un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. La valeur initiale moyenne du VEMS était de 61,4 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 32,3 % à 97,1 %).

L'étude 445-103 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, d'une durée de 4 semaines menée chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del*. Au total, 107 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 28,4 ans) ont reçu un traitement par le TEZ/IVA en association avec l'IVA pendant une période de pré-inclusion en ouvert de 4 semaines, puis ont été randomisés pour recevoir soit l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA soit le TEZ/IVA en association avec l'IVA pendant une période de traitement en double aveugle de 4 semaines. Les patients avaient un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. La valeur

initiale moyenne du VEMS, après la période de pré-inclusion sous TEZ/IVA, était de 60,9 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 35,0 % à 89,0 %).

L'étude 445-104 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, d'une durée de 8 semaines menée chez des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure (Gating) ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR (RF). Au total, 258 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 37,7 ans) ont reçu un traitement par l'IVA (F/Gating) ou par le TEZ/IVA en association avec l'IVA (F/RF) pendant une période de pré-inclusion en ouvert de 4 semaines et sont ensuite entrés dans la période de traitement. Les patients porteurs du génotype F/R117H ont reçu l'IVA pendant la période de pré-inclusion. Les patients ont ensuite été randomisés pour recevoir l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA ou pour poursuivre le traitement modulateur de la protéine CFTR reçu pendant la période de pré-inclusion. Les patients avaient un VEMS compris entre 40 et 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. La valeur initiale moyenne du VEMS, après la période de pré-inclusion, était de 67,6 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 29,7 % à 113,5 %).

L'étude 445-106 était une étude en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Au total, 66 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen à l'inclusion : 9,3 ans) ont reçu le traitement selon une posologie déterminée en fonction du poids. Les patients pesant moins de 30 kg lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin et un comprimé d'IVA 75 mg le soir. Les patients pesant 30 kg ou plus lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/ 50 mg/100 mg le matin et un comprimé d'IVA 150 mg le soir. Les patients avaient un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique et pesaient au moins 15 kg lors de la sélection. La valeur initiale moyenne du VEMS était de 88,8 % (valeurs extrêmes : 39,0 % à 127,1 %).

L'étude 445-116 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen à l'inclusion : 9,2 ans) hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Au total, 121 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA pesant moins de 30 kg lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin et un comprimé d'IVA 75 mg le soir. Les patients pesant 30 kg ou plus lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin et un comprimé d'IVA 150 mg le soir. Lors de la sélection, les patients avaient un VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique (valeur initiale moyenne du VEMS : 89,3 %) (valeurs extrêmes : 44,6 % à 121,8%), un ICP_{2,5} $\geq 7,5$ (valeur initiale moyenne de l'ICP_{2,5} : 10,01 %) (valeurs extrêmes : 6,91 à 18,36) et pesaient au moins 15 kg.

Dans ces études, les patients ont poursuivi leurs traitements de la mucoviscidose (par exemple bronchodilatateurs, antibiotiques inhalés, dornase alfa et solution de chlorure de sodium hypertonique), mais ont arrêté tous les traitements modulateurs de la protéine CFTR antérieurs, à l'exception des médicaments expérimentaux. Les patients avaient un diagnostic confirmé de mucoviscidose.

Dans les études 445-102, 445-103, 445-104 et 445-106, les patients qui présentaient une infection pulmonaire par des agents pathogènes associés à une dégradation plus rapide de l'état pulmonaire, incluant, mais sans s'y limiter, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou une anomalie d'un paramètre hépatique lors de la sélection (ALAT, ASAT, PA ou GGT $\geq 3 \times$ LSN ou bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN) étaient exclus des études. Les patients ayant participé aux études 445-102 et 445-103 étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert de 192 semaines (étude 445-105).

Les patients ayant participé aux études 445-104, 445-106 et 445-116 étaient éligibles pour entrer dans des études d'extension en ouvert séparées.

Étude 445-102

Dans l'étude 445-102, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Par rapport au placebo, le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a entraîné une amélioration statistiquement significative de 14,3 % du VEMS (IC à 95 % : 12,7 ; 15,8 ; $P < 0,0001$) (voir tableau 5). L'amélioration moyenne du VEMS a été observée lors de la première évaluation le jour 15 et a persisté pendant toute la période de traitement de 24 semaines. Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le VEMS initial, le sexe et la région géographique.

Au total, 18 patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA avaient un VEMS initial < 40 % de la valeur théorique. La sécurité et l'efficacité dans ce sous-groupe concordaient avec celles observées dans la population totale. Dans ce sous-groupe, la différence moyenne entre l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA et le placebo de la variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de 18,4 % (IC à 95 % : 11,5 ; 25,3).

Voir le tableau 5 pour une synthèse des résultats sur le critère d'évaluation principal et les principaux critères secondaires.

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-102)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 200
Critère principal			
VEMS initial	Moyenne (ET)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -0,4 (0,5)	14,3 (12,7 ; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Principaux critères secondaires			
Variation absolue du VEMS à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -0,2 (0,6)	13,7 (12,0 ; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale*	Nombre d'événements (taux d'événements annuel [†]) Rapport des taux (RR) (IC à 95 %) Valeur de P	113 (0,98) S/O S/O	41 (0,37) 0,37 (0,25 ; 0,55) $P < 0,0001$
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/l)	Moyenne (ET)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4 ; -39,3) $P < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0 ; -38,5) $P < 0,0001$ -41,2 (1,0)
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	Moyenne (ET)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-102)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 200
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -2,7 (1,0)	20,2 (17,5 ; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 4 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -1,9 (1,1)	20,1 (16,9 ; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC initial (kg/m ²)	Moyenne (ET)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (kg/m ²)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 0,09 (0,07)	1,04 (0,85 ; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; ES : erreur standard ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ; IMC : indice de masse corporelle. * Une exacerbation pulmonaire était définie comme une modification de l'antibiothérapie (intraveineuse, inhalée ou orale) en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes/symptômes sino-pulmonaires prédéfinis. † Taux annuel d'événements estimé calculé sur la base de 48 semaines par an.			

Étude 445-103

Dans l'étude 445-103, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 4 de la période de traitement en double aveugle par rapport à la valeur initiale. Par rapport au traitement par TEZ/IVA en association avec l'IVA, le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a induit une amélioration statistiquement significative de 10,0 % du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique (IC à 95 % : 7,4 ; 12,6 ; *P* < 0,0001) (voir tableau 6). Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le sexe, le VEMS initial et la région géographique.

Voir le tableau 6 pour une synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires dans la population complète de l'étude.

Dans une analyse *post hoc* chez des patients ayant reçu récemment un modulateur de CFTR (N = 66) et des patients n'ayant pas reçu récemment (N = 41), il a été observé une amélioration du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique de respectivement 7,8 % (IC à 95 % : 4,8 ; 10,8) et 13,2 % (IC à 95 % : 8,5 ; 17,9).

Tableau 6 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-103)			
Analyse*	Statistique	TEZ/IVA en association avec l'IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 55
Critère principal			
VEMS initial	Moyenne (ET)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Variation absolue du VEMS à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	10,0 (7,4 ; 12,6)
	Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O 0,4 (0,9)	<i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Principaux critères secondaires			
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/l)	Moyenne (ET)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	-45,1 (-50,1 ; -40,1)
	Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O 1,7 (1,8)	<i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	Moyenne (ET)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 4 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	17,4 (11,8 ; 23,0)
	Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O -1,4 (2,0)	<i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; ES : erreur standard ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> .			
* La valeur initiale pour le critère principal et les principaux critères secondaires est définie comme la valeur à la fin de la période de pré-inclusion de 4 semaines sous TEZ/IVA en association avec l'IVA.			

Étude 445-104

Dans l'étude 445-104, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a induit une amélioration statistiquement significative de 3,7 % du VEMS par rapport à la valeur initiale (IC à 95 % : 2,8 ; 4,6 ; *P* < 0.0001) (voir tableau 7). Les améliorations globales du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le sexe, le VEMS initial, la région géographique et le génotype (F/Gating ou F/RF).

Voir le tableau 7 pour une synthèse des résultats sur le critère d'évaluation principal et les critères secondaires dans la population totale de l'étude.

Dans une analyse en sous-groupe des patients porteurs du génotype F/Gating, la différence de la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA (N = 50) et le groupe IVA (N = 45) était de 5,8 % (IC à 95 % : 3,5 ; 8,0). Dans une analyse en sous-groupe des patients porteurs du génotype F/RF, la différence de la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA (N = 82) et le groupe TEZ/IVA en association avec l'IVA (N = 81) était de 2,0 % (IC à 95 % : 0,5 ; 3,4). Les résultats dans les sous-groupes de génotypes F/Gating et F/RF en termes d'amélioration du taux de chlorures dans la sueur et du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R concordaient avec les résultats globaux de l'étude.

Tableau 7 : Analyses du critère d'efficacité principal et des critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-104)			
Analyse*	Statistique	Groupe contrôle[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 132
Critère principal			
VEMS initial	Moyenne (ET)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale (%)	Variation intragroupe (IC à 95 %) Valeur de P	0,2 (-0,7 ; 1,1) S/O	3,7 (2,8 ; 4,6) P < 0,0001
Principaux critères secondaires et autres critères secondaires			
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale comparativement au groupe contrôle (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	S/O S/O	3,5 (2,2 ; 4,7) P < 0,0001
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/l)	Moyenne (ET)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Variation intragroupe (IC à 95 %) Valeur de P	0,7 (-1,4 ; 2,8) S/O	-22,3 (-24,5 ; -20,2) P < 0,0001
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur de jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale comparativement au groupe contrôle (mmol/l)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	S/O S/O	-23,1 (-26,1 ; -20,1) P < 0,0001
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	Moyenne (ET)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 8 par rapport au score initial (points)	Variation intragroupe (IC à 95 %)	1,6 (-0,8 ; 4,1)	10,3 (8,0 ; 12,7)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 8 par rapport au score initial comparativement au groupe contrôle (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	8,7 (5,3 ; 12,1)
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> .			
* La valeur initiale pour le critère principal et les critères secondaires est définie comme la valeur à la fin de la période de pré-inclusion de 4 semaines sous IVA ou sous TEZ/IVA en association avec l'IVA.			
† Groupe IVA ou groupe TEZ/IVA en association avec l'IVA.			

Étude 445-105

L'étude 445-105 était une étude d'extension en ouvert de 192 semaines visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement à long terme par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Des patients qui avaient participé à l'étude 445-102 (N = 399) ou 445-103 (N = 107) ont reçu l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA.

Dans l'étude 445-105, les patients randomisés dans les groupes contrôles des études principales ont présenté des améliorations des composants des critères d'évaluation de l'efficacité concordant avec celles observées chez les patients qui recevaient l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA dans les études principales. Les améliorations se sont maintenues chez les patients des groupes contrôles ainsi que chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA dans les études principales. Une synthèse des résultats sur les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Étude 445-105 - analyse des critères d'efficacité secondaires, population complète d'analyse (patients porteurs du génotype F/MF ou F/F)					
Analyse	Statistique	À la semaine 192 de l'étude 445-105			
		Placebo dans l'étude 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-102 N = 196	TEZ/IVA dans l'étude 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-103 N = 55
Variation absolue du VEMS par rapport à la valeur initiale* (%)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	136 15,3 (13,7 ; 16,8)	133 13,8 (12,3 ; 15,4)	32 10,9 (8,2 ; 13,6)	36 10,7 (8,1 ; 13,3)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale* (mmol/l)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	133 -47,0 (-50,1 ; -43,9)	128 -45,3 (-48,5 ; -42,2)	31 -48,2 (-55,8 ; -40,7)	38 -48,2 (-55,1 ; -41,3)
Nombre d'exacerbations pulmonaires pendant la période d'évaluation de l'efficacité cumulée de la triple association [†]	Nombre d'événements Taux annuel d'événements estimé (IC à 95 %)	385 0,21 (0,17 ; 0,25)		71 0,18 (0,12 ; 0,25)	
Variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale* (kg/m ²)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	144 1,81 (1,50 ; 2,12)	139 1,74 (1,43 ; 2,05)	32 1,72 (1,25 ; 2,19)	42 1,85 (1,41 ; 2,28)
Variation absolue du poids par rapport à la valeur initiale* (kg)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	144 6,6 (5,5 ; 7,6)	139 6,0 (4,9 ; 7,0)	32 6,1 (4,6 ; 7,6)	42 6,3 (4,9 ; 7,6)

Tableau 8 : Étude 445-105 - analyse des critères d'efficacité secondaires, population complète d'analyse (patients porteurs du génotype F/MF ou F/F)

Analyse	Statistique	À la semaine 192 de l'étude 445-105			
		Placebo dans l'étude 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-102 N = 196	TEZ/IVA dans l'étude 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-103 N = 55
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R par rapport au score initial* (points)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	148 15,3 (12,3 ; 18,3)	147 18,3 (15,3 ; 21,3)	33 14,8 (9,7 ; 20,0)	42 17,6 (12,8 ; 22,4)

VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IMC = indice de masse corporelle ; CFQ-R : *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* ; MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance.

* Valeur initiale = valeur initiale dans l'étude principale.

† Pour les patients qui étaient randomisés dans le groupe IVA/TEZ/ELX, la période d'évaluation de l'efficacité cumulée de la triple association inclut les données des études principales et les données jusqu'à la semaine 192 de traitement dans l'étude 445-105 (N = 255, dont 4 patients qui ne sont pas entrés dans l'étude d'extension 445-105). Pour les patients qui étaient randomisés dans le groupe placebo ou TEZ/IVA, la période d'évaluation de l'efficacité cumulée de la triple association inclut les données jusqu'à la semaine 192 de traitement dans l'étude 445-105 uniquement (N = 255).

Population pédiatrique

Enfants âgés de 6 à moins de 12 ans

Étude 445-106

Dans l'étude 445-106, la sécurité et la tolérance (critère d'évaluation principal) ont été évaluées jusqu'à la semaine 24 chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la pharmacocinétique et de l'efficacité.

Voir le tableau 9 pour une synthèse des résultats sur les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 9 : Analyses des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, population complète d'analyse (N = 66) (étude 445-106)			
Analyse	Valeur initiale, moyenne (ET)	Variation absolue jusqu'à la semaine 12 Variation intragroupe (IC à 95 %)	Variation absolue jusqu'à la semaine 24 Variation intragroupe (IC à 95 %)*
VEMS (%)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3 ; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9 ; 12,6)
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9 ; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7 ; 9,2)
Z-score de l'IMC pour l'âge	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13 ; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26 ; 0,48) [‡]
Z-score du poids pour l'âge	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07 ; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16 ; 0,33) [‡]
Z-score de la taille pour l'âge	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06 ; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12 ; 0,01) [‡]
Nombre d'exacerbations pulmonaires ^{††}	S/O	S/O	n = 66 4 (0,12) [§]
ICP _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18 ; -1,19)	n = 50 -1,71 (-2,11 ; -1,30)

ET : écart-type ; IC : intervalle de confiance ; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde en pourcentage de la valeur théorique ; CFQ-R : *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* ; IMC : indice de masse corporelle ; S/O : sans objet ; ICP : index de clairance pulmonaire.

* Les données de toutes les visites de suivi n'étaient pas disponibles pour certains patients inclus dans les analyses, en particulier à partir de la semaine 16. La capacité à collecter les données à la semaine 24 a été restreinte par la pandémie de COVID-19. La pandémie a eu moins d'impact sur les données de la semaine 12.

[†] Évaluation à la semaine 12.

[‡] Évaluation à la semaine 24

^{††} Une exacerbation pulmonaire était définie comme une modification de l'antibiothérapie (intraveineuse, inhalée ou orale) en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes/symptômes sino-pulmonaires prédéfinis.

[§] Nombre d'événements et taux annuel d'événements estimé déterminé sur la base de 48 semaines par an.

Étude 445-107

L'étude 445-107 est une étude d'extension en ouvert en deux parties (partie A et partie B) de 192 semaines visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement IVA/TEZ/ELX à long terme chez des patients qui ont terminé l'étude 445-106. Les critères d'efficacité étaient évalués en tant que critères d'évaluation secondaires. L'analyse de la partie A portant sur 64 patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus a été effectuée à la semaine 96. Après 96 semaines supplémentaires de traitement, les patients ont présenté les améliorations du VEMS, du taux de chlorures dans la sueur, du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R et de l'ICP_{2,5} qui étaient maintenues, ce qui concordait avec les résultats observés dans l'étude 445-106.

Étude 445-116

Dans l'étude 445-116, le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'ICP_{2,5} (critère d'évaluation principal) jusqu'à la semaine 24. La moyenne des moindres carrés de la différence entre le groupe IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA et le groupe placebo de la variation absolue de l'ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -2,26 (IC à 95 % : -2,71 ; -1,81 ; $P < 0,0001$).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA dans un ou plusieurs sous-groupes de la

population pédiatrique dans l'indication de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont similaires chez les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Après le début de l'administration d'ELX et de TEZ une fois par jour et d'IVA deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont atteintes en 7 jours environ pour l'ELX, en 8 jours pour le TEZ et en 3 à 5 jours pour l'IVA. Après administration de l'association IVA/TEZ/ELX jusqu'à l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation est d'environ 3,6 pour l'ELX, 2,8 pour le TEZ et 4,7 pour l'IVA. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus			
Dose	Substance active	C_{max} (µg/ml)	ASC_{0-24h,ss} ou ASC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg toutes les 12 heures/TEZ 100 mg et ELX 200 mg une fois par jour	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
ET : écart-type ; C _{max} : concentration maximale observée ; ASC _{ss} : aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps à l'état d'équilibre. * ASC _{0-24h} pour l'ELX et le TEZ et ASC _{0-12h} pour l'IVA.			

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'ELX administré par voie orale avec un repas est d'environ 80 %. L'ELX est absorbé avec un temps jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) médian (valeurs extrêmes) d'environ 6 heures (4 à 12 heures), tandis que les t_{max} médians (valeurs extrêmes) du TEZ et de l'IVA sont respectivement d'environ 3 heures (2 à 4 heures) et 4 heures (3 à 6 heures). L'exposition systémique (ASC) de l'ELX augmente d'environ 1,9 à 2,5 fois après administration avec un repas à teneur modérée en graisses par rapport à l'administration à jeun. L'exposition systémique de l'IVA augmente d'environ 2,5 à 4 fois après administration avec un repas riche en graisses par rapport à l'administration à jeun, tandis que les aliments n'ont pas d'effet sur l'exposition systémique du TEZ (voir rubrique 4.2).

Dans la mesure où les expositions de l'ELX étaient inférieures d'environ 20 % après l'administration des granulés d'IVA/TEZ/ELX par rapport à l'administration des comprimés d'IVA/TEZ/ELX de référence, ces présentations ne sont pas considérées comme interchangeables.

Distribution

Le taux de fixation de l'ELX aux protéines plasmatiques est de plus de 99 % environ et celui du TEZ est de 99 % environ, essentiellement à l'albumine dans les deux cas. Le taux de fixation de l'IVA aux protéines plasmatiques est d'environ 99%, essentiellement à l'albumine, et également à l'alpha-1-glycoprotéine acide et à la gammaglobuline humaine. Après administration orale d'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, le volume apparent de distribution moyen (± ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA était de respectivement 53,7 (17,7) litres, 82 (22,3) litres et 293 (89,8) litres. Ni l'ELX, ni le TEZ ni l'IVA ne se fixent de façon préférentielle dans les hématies humaines.

Biotransformation

L'ELX est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Après administration orale d'une dose unique de 200 mg de ¹⁴C-ELX chez des hommes volontaires sains, M23-ELX était le seul métabolite majeur en circulation. L'activité de M23-ELX est comparable à celle de l'ELX et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif.

Le TEZ est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Après administration orale d'une dose unique de 100 mg de ¹⁴C-TEZ chez des hommes volontaires sains, M1-TEZ, M2-TEZ et M5-TEZ étaient les trois principaux métabolites circulants du TEZ. L'activité de M1-TEZ est comparable à celle du TEZ et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. L'activité pharmacologique de M2-TEZ est beaucoup plus faible que celle du TEZ ou de M1-TEZ et M5-TEZ n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif. Un autre métabolite mineur en circulation, M3-TEZ, est formé par glucuronidation directe du TEZ.

L'IVA est également fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'IVA est métabolisé principalement par les CYP3A4/5. M1-IVA et M6-IVA sont les deux principaux métabolites de l'IVA chez l'homme. L'activité de M1-IVA correspond à un sixième environ de celle de l'IVA et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. M6-IVA n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

L'effet du génotype hétérozygote CYP3A4*22 sur l'exposition du TEZ, de l'IVA et de l'ELX correspond à l'effet observé lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible du CYP3A4 qui est considéré comme cliniquement non significatif. Aucun ajustement de la dose de TEZ, d'IVA ou d'ELX n'est jugé nécessaire. L'effet chez les patients homozygotes pour le génotype CYP3A4*22 devrait être plus puissant. Cependant, il n'existe pas de données chez ces patients.

Élimination

Après administration répétée avec un repas, la clairance apparente moyenne (\pm ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA à l'état d'équilibre était respectivement de 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (1,10) l/h et 10,2 (3,13) l/h. Après administration de l'association fixe IVA/TEZ/ELX en comprimés, les demi-vies terminales moyennes (ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont respectivement d'environ 24,7 (4,87) heures, 60,3 (15,7) heures et 13,1 (2,98) heures. La demi-vie effective moyenne (ET) de l'ELX après administration de l'association fixe IVA/TEZ/ELX en comprimés est de 11,9 (3,79) heures.

Après administration orale de ¹⁴C-ELX seul, la majorité de la dose d'ELX (87,3 %) était éliminée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Après administration orale de ¹⁴C-TEZ seul, la majorité de la dose (72 %) était éliminée dans les fèces (sous forme inchangée ou sous forme de M2-TEZ) et environ 14 % étaient retrouvés dans les urines (essentiellement sous forme de M2-TEZ), avec une récupération totale moyenne de 86 % jusqu'à 26 jours post-dose.

Après administration orale de ¹⁴C-IVA seul, la majorité de la dose (87,8 %) était éliminée dans les fèces sous forme métabolisée.

L'excrétion urinaire de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sous forme inchangée était négligeable.

Insuffisance hépatique

L'ELX seul ou en association avec le TEZ et l'IVA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15). Après administration répétée d'ELX, de TEZ et d'IVA pendant 10 jours, l'ASC de l'ELX était augmentée d'environ 25 % et la C_{\max} de 12 %, l'ASC de M23-ELX était augmentée de 73 % et la C_{\max} de 70 %, l'ASC du TEZ était augmentée de 20 % mais la C_{\max} était comparable, l'ASC de M1-TEZ était diminuée de 22 % et l'ASC de 20 % et l'ASC de l'IVA était augmentée de 1,5 fois et la C_{\max} de 10 % chez les patients présentant

une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9) par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée sur l'exposition systémique totale (d'après le total des valeurs de l'ELX et de son métabolite M23-ELX) était une augmentation de 36 % de l'ASC et de 24 % de la C_{\max} par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Tezacaftor et ivacaftor

Après administration répétée de TEZ et d'IVA pendant 10 jours, l'ASC du TEZ était augmentée d'environ 36 % et la C_{\max} de 10 % et l'ASC de l'IVA était augmentée de 1,5 fois mais la C_{\max} était comparable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Ivacaftor

Dans une étude menée avec l'IVA seul, la C_{\max} de l'IVA était comparable mais l'ASC_{0-∞} était augmentée d'un facteur 2 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Insuffisance rénale

L'ELX seul ou en association avec le TEZ et l'IVA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min] ou une insuffisance rénale en phase terminale.

Dans les études pharmacocinétiques chez l'homme menées avec l'ELX, le TEZ et l'IVA, l'élimination urinaire de l'ELX, du TEZ et de l'IVA était minime (seulement 0,23 %, 13,7 % [0,79 % sous forme inchangée] et 6,6 % de la radioactivité totale respectivement).

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition de l'ELX était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 75, DFGe de 60 à < 90 ml/min) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 341, DFGe ≥ 90 ml/min).

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 817 patients recevant le TEZ seul ou en association avec l'IVA dans les études de phase II ou de phase III a montré que l'insuffisance rénale légère (N = 172, DFGe de 60 à < 90 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (N = 8, DFGe de 30 à < 60 ml/min) ne modifiaient pas significativement la clairance du TEZ (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ELX (244 hommes comparés à 174 femmes) du TEZ et de l'IVA sont similaires chez les hommes et les femmes.

Groupe ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients blancs (N = 373) et des patients d'autres groupes ethniques (N = 45), le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique de l'ELX. Les autres groupes ethniques étaient composés de 30 patients noirs ou afro-américains, d'un patient d'origine multi-ethnique et de 14 patients d'autres origines ethniques (non asiatiques).

Des données pharmacocinétiques très limitées indiquent que l'exposition systémique du TEZ est comparable chez les patients blancs (N = 652) et chez les patients d'autres groupes ethniques (N = 8). Les autres groupes ethniques étaient composés de 5 patients noirs ou afro-américains et de 3 patients autochtones d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'IVA chez les patients blancs (N = 379) et chez

les patients d'autres groupes ethniques (N = 29). Les autres groupes ethniques étaient composés de 27 patients afro-américains et de 2 patients asiatiques.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Les expositions systémiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA observées dans les études de phase III, déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population, sont présentées par tranche d'âge dans le tableau 11. Les expositions systémiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA chez les patients âgés de 2 à moins de 18 ans sont dans les valeurs observées chez les patients âgés de 18 ans et plus.

Tableau 11. Exposition moyenne (ET) de l'ELX, du M23-ELX, du TEZ du M1-TEZ et de l'IVA observées à l'état d'équilibre, par tranche d'âge et dose administrée						
Tranche d'âge/Poids	Dose	ELX ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA ASC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Patients âgés de 2 à < 6 ans, 10 kg à < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg chaque matin/ TEZ 40 mg une fois par jour/ ELX 80 mg une fois par jour et IVA 59,5 mg chaque soir	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patients âgés de 2 à < 6 ans, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg toutes les 12 heures/ TEZ 50 mg une fois par jour/ ELX 100 mg une fois par jour	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patients âgés de 6 à < 12 ans, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg toutes les 12 heures/ TEZ 50 mg une fois par jour/ ELX 100 mg une fois par jour	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patients âgés de 6 à < 12 ans, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg toutes les 12 heures/ TEZ 100 mg une fois par jour/ ELX 200 mg une fois par jour	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Adolescents (12 à < 18 ans) (N = 72)	IVA 150 mg toutes les 12 heures/ TEZ 100 mg une fois par jour/ ELX 200 mg une fois par jour	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Adultes (≥ 18 ans) (N = 179)	IVA 150 mg toutes les 12 heures/ TEZ 100 mg une fois par jour/ ELX 200 mg une fois par jour	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

ET : écart-type ; ASC_{SS} : aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Elexacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité et gestation

La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la fertilité était de 55 mg/kg/jour (2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] d'après l'ensemble des ASC de l'ELX et de son métabolite) chez le rat mâle et de 25 mg/kg/jour (4 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite) chez la rate. Chez le rat, aux doses supérieures à la dose maximale tolérée (DMT), la dégénérescence et l'atrophie des tubes séminifères sont corrélées à une oligospermie/aspermie et à la présence de débris cellulaires dans les épидидymes. Dans les testicules de chien, il a été observé chez les animaux ayant reçu l'ELX à la dose de 14 mg/kg/jour (15 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite) une dégénérescence/atrophie bilatérale minime ou légère des tubes séminifères qui ne s'est pas résolue pendant la période de récupération, sans séquelles ultérieures toutefois. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

L'ELX n'a pas été tératogène à la dose de 40 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin (environ 9 fois et 4 fois respectivement la DMRH d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite [chez le rat] et d'après l'ASC de l'ELX [chez le lapin], les anomalies du développement étant limitées à un poids fœtal moyen plus faible aux doses ≥ 25 mg/kg/jour.

Un passage transplacentaire de l'ELX a été observé chez des rates gestantes.

Tezacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Un passage transplacentaire du TEZ a été observé chez des rates gestantes.

Les études de toxicologie effectuées chez des rats juvéniles ayant reçu le tezacaftor pendant les jours 7 à 35 de la période postnatale ont montré une morbi-mortalité, même à doses faibles. Les effets étaient liés à la dose et généralement plus sévères lorsque l'administration de tezacaftor commençait en début de période postnatale. L'exposition chez le rat du jour 21 au jour 49 de la période postnatale n'a pas entraîné d'effet toxique à la dose la plus élevée, qui représentait environ deux fois l'exposition attendue chez l'homme. Le tezacaftor et son métabolite M1-TEZ sont des substrats de la glycoprotéine P. Chez les jeunes rats, l'activité plus faible de la glycoprotéine P dans le cerveau a résulté en des concentrations cérébrales plus élevées du tezacaftor et du M1-TEZ. Ces observations ne sont probablement pas pertinentes pour la population pédiatrique âgée de 2 ans et plus relevant de l'indication, dans la mesure où les niveaux d'expression de la glycoprotéine P sont équivalents à ceux observés chez les adultes.

Ivacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité et gestation

La DSENO pour la fertilité était de 100 mg/kg/jour (5 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'IVA et de ses métabolites) chez le rat mâle et de 100 mg/kg/jour (3 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'IVA et de ses métabolites) chez la rate.

Dans l'étude du développement pré- et postnatal, l'IVA a entraîné une diminution de la survie et des indices de lactation ainsi qu'une réduction du poids des petits. La DSENO pour la viabilité et la croissance des petits entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 3 fois l'exposition systémique de l'IVA et de ses métabolites chez l'humain adulte à la DMRH. Un passage transplacentaire de l'IVA a été observé chez des rates et des lapines gestantes.

Études chez des animaux juvéniles

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats ayant reçu du jour 7 au jour 35 de la période postnatale des doses d'IVA correspondant à 0,21 fois la dose maximale recommandée chez l'homme selon l'exposition systémique de l'IVA et de ses métabolites. Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits plus ou moins exposés à l'IVA par l'intermédiaire du lait ingéré jusqu'au jour 20 de la période postnatale, ni chez des rats âgés de 7 semaines, ni chez des chiens âgés de 3,5 à 5 mois recevant l'IVA. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Des études de toxicologie en administration répétée menées avec l'association chez le rat et le chien impliquant l'administration concomitante d'ELX, de TEZ et d'IVA afin d'évaluer le potentiel de toxicités additives et/ou synergiques n'ont pas montré de toxicités ni d'interactions inattendues. Le potentiel de toxicité synergique sur la reproduction chez le mâle n'a pas été évalué.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hypromellose (E464)
Succinate d'acétate d'hypromellose
Laurilsulfate de sodium (E487)
Croscarmellose sodique (E468)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés

3 ans

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette composée d'un film en PCTFE (polychlorotrifluoroéthylène) laminé sur un film en PVC (polychlorure de vinyle) et fermée par une pellicule.

Boîte de 56 comprimés (4 plaquettes dans une pochette en carton contenant chacune 14 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 août 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 60 mg d'ivacaftor, 40 mg de tezacaftor et 80 mg d'elexacaftor.

Excipient à effet notoire :

Chaque sachet contient 188,6 mg de lactose monohydraté.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

Excipient à effet notoire :

Chaque sachet contient 235,7 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.

Granulés édulcorés non aromatisés de couleur blanche à blanc cassé mesurant environ 2 mm de diamètre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kaftrio granulés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription de Kaftrio est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence d'au moins une mutation *F508del* (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases hépatiques (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première

année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans doit être déterminée conformément au tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les patients âgés de 2 à moins de 6 ans			
Âge	Poids	Dose du matin	Dose du soir
2 à < 6 ans,	10 kg à < 14 kg	Un sachet d'ivacaftor /tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 59,5 mg granulés
	≥ 14 kg	Un sachet d'ivacaftor /tezacaftor/ elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés

Les doses du matin et du soir doivent être prises régulièrement à environ 12 heures d'intervalle avec un repas riche en graisses (voir Mode d'administration).

Oubli d'une prise

S'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise de la dose du matin ou du soir oubliée, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé depuis :

- l'heure de prise de la dose du matin oubliée, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible et ne doit pas prendre la dose du soir. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle ;
- OU**
- l'heure de prise de la dose du soir oubliée, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Les doses du matin et du soir ne doivent pas être prises en même temps.

Administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple fluconazole, érythromycine, vérapamil) ou avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine et clarithromycine), la posologie doit être réduite selon les recommandations conformément au tableau 2 ci-dessous (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

Tableau 2 : Schéma posologique en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A			
Âge	Poids	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
2 ans à moins de 6 ans	10 kg à < 14 kg	<p>En alternance un jour sur deux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un sachet d'ivacaftor /tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg (IVA/TEZ/ELX) granulés le matin le premier jour. • Un sachet d'ivacaftor 59,5 mg (IVA) le lendemain matin. <p>Pas de prise de sachet d'IVA granulés le soir.</p>	<p>Un sachet d'IVA/TEZ/ELX 60 mg/40 mg/80 mg granulés le matin deux fois par semaine, à environ 3 ou 4 jours d'intervalle.</p> <p>Pas de prise de sachet d'IVA granulés le soir.</p>
2 ans à moins de 6 ans	≥ 14 kg	<p>En alternance un jour sur deux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg (IVA/TEZ/ELX) granulés le matin le premier jour. • Un sachet d'ivacaftor 75 mg (IVA) le lendemain matin. <p>Pas de prise de sachet d'IVA granulés le soir.</p>	<p>Un sachet d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg granulés le matin deux fois par semaine, à environ 3 ou 4 jours d'intervalle.</p> <p>Pas de prise de sachet d'IVA granulés le soir.</p>

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B). Chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation de Kaftrio ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, il doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir tableau 3).

Il n'a pas été mené d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C), mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par Kaftrio.

Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A) (voir tableau 2) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Tableau 3 : Recommandations en cas d'utilisation chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans présentant une insuffisance hépatique

Âge	Poids	Légère (Child-Pugh de classe A)	Modérée (Child-Pugh de classe B)*	Sévère (Child-Pugh de classe C)
2 ans à moins de 6 ans	10 kg à < 14 kg	Pas d'adaptation de la posologie.	<p>Utilisation non recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques</p> <p>En cas d'utilisation, Kaftrio doit être utilisé avec précaution à une dose réduite, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jours 1 à 3 : un sachet d'IVA/TEZ/ELX 60 mg/40 mg/80 mg granulés chaque jour le matin • Jour 4 : pas de prise • Jours 5 et 6 : un sachet d'IVA/TEZ/ELX 60 mg/40 mg/80 mg granulés chaque jour le matin • Jour 7 : pas de prise <p>Le schéma posologique ci-dessus doit être répété chaque semaine.</p> <p>La dose du soir d'IVA granulés ne doit pas être prise.</p>	Ne doit pas être utilisé.

Tableau 3 : Recommandations en cas d'utilisation chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans présentant une insuffisance hépatique				
Âge	Poids	Légère (Child-Pugh de classe A)	Modérée (Child-Pugh de classe B)*	Sévère (Child-Pugh de classe C)
2 ans à moins de 6 ans	≥ 14 kg	Pas d'adaptation de la posologie.	<p>Utilisation non recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques.</p> <p>En cas d'utilisation, Kaftrio doit être utilisé avec précaution à une dose réduite, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jours 1 à 3 : un sachet /TEZg/ELX 75 mg/50 mg/100 mg granulés chaque jour le matin • Jour 4 : pas de prise • Jours 5 et 6 : un sachet d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg granulés chaque jour le matin • Jour 7 : pas de prise <p>Le schéma posologique ci-dessus doit être répété chaque semaine.</p> <p>La dose du soir d'IVA granulés ne doit pas être prise.</p>	Ne doit pas être utilisé.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kaftrio en association avec l'ivacaftor n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge de l'enfant et ingéré immédiatement en totalité. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Chaque sachet est à usage unique. Après le mélange, le médicament reste stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai. Les aliments semi-liquides ou les liquides sont par exemple les compotes de fruits, les purées de légumes, les yaourts, l'eau, le lait ou les jus de fruits.

Kaftrio doit être administré immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses comme par exemple ceux qui contiennent du beurre ou de l'huile ou bien des œufs, du fromage, des fruits à coque, du lait entier ou de la viande (voir rubrique 5.2).

La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Kaftrio (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Augmentations des transaminases et atteinte hépatique

Chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale, une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation a été rapportée lors du traitement par IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor (IVA). L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique avancée préexistante (par exemple cirrhose, hypertension portale), et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. S'il est utilisé, ces patients doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Des augmentations des transaminases sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Dans les études cliniques, des augmentations des transaminases ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA que chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, ces augmentations ont parfois été accompagnées d'élévations de la bilirubine totale. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an (voir rubrique 4.2).

Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases. En cas de taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou d'ALAT ou d'ASAT > 3 × LSN avec bilirubine > 2 × LSN), le traitement doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. La décision d'une éventuelle reprise du traitement après la normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, l'IVA/TEZ/ELX doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir tableau 3).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par l'IVA/TEZ/ELX (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Dépression

Des cas de dépression incluant idées suicidaires et tentatives de suicide, apparaissant généralement au cours des trois mois suivant l'instauration du traitement, ont été rapportés chez des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Dans certains cas, une amélioration des symptômes a été observée après une réduction de la dose ou l'arrêt du

traitement. Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement et de prendre immédiatement avis auprès du médecin en cas de survenue de ces symptômes.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale. Par conséquent, la prudence est recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients greffés

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'a pas été étudié chez les patients atteints de mucoviscidose ayant reçu une greffe d'organe. Par conséquent, l'utilisation chez les patients greffés n'est pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec les immunosuppresseurs couramment utilisés.

Rashs cutanés

L'incidence des rashs était plus élevée chez les patientes que chez les patients de sexe masculin, en particulier chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux. Le rôle des contraceptifs hormonaux dans la survenue d'un rash cutané ne peut être exclu. L'interruption du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA et des contraceptifs hormonaux doit être envisagée chez les patientes sous contraceptifs hormonaux qui développent un rash. Après disparition du rash, il convient d'évaluer si la reprise du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si le rash ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

Population âgée

Les études cliniques conduites avec l'association IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes. Les recommandations posologiques sont fondées sur le profil pharmacocinétique et les connaissances issues des études menées avec le tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) en association avec l'ivacaftor (IVA) et avec l'ivacaftor (IVA) en monothérapie (voir rubrique 5.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A diminue significativement l'exposition systémique de l'IVA et devrait diminuer les expositions systémiques de l'ELX et du TEZ, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente les expositions systémiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA. La posologie de l'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA doit être adaptée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir la rubrique 4.5 et le tableau 2 à la rubrique 4.2).

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents recevant des traitements comportant l'IVA. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie, exposition à des rayonnements), un risque possible imputable au traitement par l'IVA ne peut être exclu. Des examens

ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

Excipient à effet notoire

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments modifiant la pharmacocinétique de l'ELX, du TEZ et/ou de l'IVA

Inducteurs du CYP3A

L'ELX, le TEZ et l'IVA sont des substrats du CYP3A (l'IVA est un substrat de forte affinité du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer les expositions systémiques et donc entraîner une diminution de l'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX. L'administration concomitante d'IVA et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué significativement de 89 % l'aire sous la courbe (ASC) de l'IVA. Une diminution significative de l'exposition systémique de l'ELX et du TEZ est également attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A. Par conséquent, l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inducteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

- rifampicine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté de 2,8 fois l'ASC de l'ELX et de 4 à 4,5 fois l'ASC du TEZ. L'administration concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole a augmenté de respectivement 15,6 fois et 8,5 fois l'ASC de l'IVA. La dose d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2 et la rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

- kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole ;
- télithromycine et clarithromycine.

Des modèles de simulations ont indiqué que l'administration concomitante avec le fluconazole, l'érythromycine et le vérapamil, des inhibiteurs modérés du CYP3A, peut augmenter d'environ 1,9 à 2,3 fois l'ASC de l'ELX et du TEZ. L'administration concomitante de fluconazole a augmenté de 2,9 fois l'ASC de l'IVA. La posologie d'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2 et rubrique 4.4).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A sont par exemple :

- fluconazole ;
- érythromycine.

L'administration concomitante avec du jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition de l'ELX, du TEZ et de l'IVA. Les aliments ou boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par l'IVA/TEZ/ELX et l'IVA (voir rubrique 4.2).

Interactions potentielles avec les transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que l'ELX est un substrat des transporteurs d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (protéine de résistance du cancer du sein), mais pas d'OATP1B1 et d'OATP1B3. L'exposition systémique de l'ELX ne devrait pas être significativement modifiée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP en raison de la perméabilité intrinsèque élevée de l'ELX et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée.

Les études *in vitro* ont montré que le TEZ est un substrat du transporteur d'influx OATP1B1 et des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. Le TEZ n'est pas un substrat d'OATP1B3. L'exposition systémique du TEZ ne devrait pas être significativement modifiée par l'administration concomitante d'inhibiteurs d'OATP1B1, de la P-gp ou de la BCRP en raison de la perméabilité intrinsèque élevée du TEZ et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée. Cependant, l'exposition de M2-TEZ (un métabolite du TEZ) peut être augmentée par les inhibiteurs de la P-gp. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp (par exemple ciclosporine) avec l'IVA/TEZ/ELX.

Les études *in vitro* ont montré que l'IVA n'est pas un substrat d'OATP1B1, d'OATP1B3 ou de la P-gp. L'IVA et ses métabolites sont des substrats de la BCRP *in vitro*. Du fait de la perméabilité intrinsèque élevée de l'IVA et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP ne devrait pas modifier les expositions de l'IVA et de M1-IVA, et les éventuelles modifications de l'exposition de M6-IVA ne devraient pas être cliniquement significatives.

Médicaments affectés par l'ELX, le TEZ et/ou l'IVA

Substrats du CYP2C9

L'IVA peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée pendant l'administration concomitante de warfarine avec l'IVA/TEZ/ELX et l'IVA. Les autres médicaments dont l'exposition systémique peut être augmentée sont notamment le glimépiride et le glipizide. Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution.

Interactions potentielles avec les transporteurs

L'administration concomitante d'IVA ou de TEZ/IVA et de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'ASC de la digoxine d'un facteur 1,3 ; ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'IVA. L'administration d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA peut augmenter l'exposition systémique des médicaments substrats de forte affinité de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

L'ELX et M23-ELX inhibent la captation par OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro*. L'association TEZ/IVA a augmenté d'1,2 fois l'ASC de la pitavastatine, un substrat d'OATP1B1. L'administration concomitante d'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs tels que les statines, le glibenclamide, le natéglinide et le répaglinide. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec des substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3. La bilirubine est un substrat d'OATP1B1 et d'OATP1B3. Dans l'étude 445-102, de légères augmentations du taux moyen de bilirubine totale ont été observées (variation allant jusqu'à 4,0 µmol/L par rapport à la valeur initiale). Cette observation concorde avec l'inhibition des transporteurs de la bilirubine OATP1B1 et OATP1B3 par l'ELX et M23-ELX *in vitro*.

L'ELX et l'IVA sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de la BCRP tels que la rosuvastatine. Une surveillance est préconisée en cas d'utilisation concomitante avec des substrats de la BCRP.

Contraceptifs hormonaux

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a été étudié avec l'éthinylestradiol/lévonorgestrel et il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement pertinent sur les expositions systémiques du contraceptif oral. L'IVA/TEZ/ELX et l'IVA ne devraient pas avoir d'effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'ELX, du TEZ ou de l'IVA chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX pendant la grossesse.

Allaitement

Des données limitées montrent une excrétion de l'ELX, du TEZ et de l'IVA dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'IVA/TEZ/ELX en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sur la fertilité humaine. Le TEZ n'a pas eu d'effets sur la fertilité et les indices des performances de reproduction chez des rats mâles et femelles aux expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, l'ELX et l'IVA ont eu un effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez des patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, le TEZ/IVA en association avec l'IVA ainsi que l'IVA (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux patients qui présentent des sensations vertigineuses de ne pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA étaient : céphalées (17,3 %), diarrhée (12,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %) et augmentations des transaminases (10,9 %).

Des effets indésirables graves à type de rashes cutanés ont été rapportés chez 1,5 % des patients âgés de 12 ans et plus traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables observés avec l'IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA, avec le TEZ/IVA associé à l'IVA et avec l'IVA en monothérapie. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables		
Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures*, rhinopharyngite	Très fréquent
	Rhinite*, grippe*	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie*	Fréquent
Affections psychiatriques	Dépression	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées*, sensations vertigineuses*	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, trouble vestibulaire	Fréquent
	Congestion de l'oreille	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée, congestion nasale*	Très fréquent
	Rhinorrhée*, congestion des sinus, érythème pharyngé, respiration anormale*	Fréquent
	Sibilances*	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*, douleur abdominale*	Très fréquent
	Nausées, douleur abdominale haute*, flatulences*	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentations des transaminases	Très fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase*	Très fréquent
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase*	Très fréquent
	Atteinte hépatique [†]	Fréquence indéterminée
	Augmentation de la bilirubine totale [†]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash*	Très fréquent
	Acné*, prurit*	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	Fréquent
	Inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon	Peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	Très fréquent
	Augmentation de la créatine kinase sanguine*	Très fréquent
	Augmentation de la pression artérielle*	Peu fréquent

Tableau 4 : Effets indésirables		
Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
* Effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA.		
† Atteinte hépatique (augmentations de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine totale) rapportée dans le cadre des données de pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Cela incluait également un cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale préexistantes. La fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.		

Les données de sécurité issues des études ci-dessous concordaient avec les données de sécurité observées dans l'étude 445-102.

- Étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif de 4 semaines menée chez 107 patients âgés de 12 ans et plus (étude 445-103).
- Étude de sécurité et d'efficacité en ouvert de 192 semaines (étude 445-105) menée chez 506 patients qui avaient participé aux études 445-102 ou 445-103.
- Étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif de 8 semaines menée chez 258 patients âgés de 12 ans et plus (étude 445-104).
- Étude en ouvert de 24 semaines menée chez 66 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 445-106).
- Étude randomisée contrôlée contre placebo de 24 semaines menée chez 121 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 445-116).
- Étude de sécurité et d'efficacité en ouvert en deux parties (partie A et partie B) de 192 semaines (étude 445-107) menée chez des patients âgés de 6 ans et plus qui avaient participé à l'étude 445-106, avec l'analyse de la partie A effectuée à la semaine 96 sur 64 patients.
- Étude en ouvert de 24 semaines menée chez 75 patients âgés de 2 à moins de 6 ans (étude 445-111).

Description de certains effets indésirables

Élévations des transaminases

Dans l'étude 445-102, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 × LSN était respectivement de 1,5 %, 2,5 % et 7,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 1,0 %, 1,5 % et 5,5 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des augmentations des transaminases était de 10,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 4,0 % chez les patients recevant le placebo.

Au cours des études cliniques en ouvert, le traitement a été arrêté chez certains patients en raison d'augmentations des transaminases. Des cas d'arrêt du traitement en raison d'augmentations des transaminases ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Rashs cutanés

Dans l'étude 445-102, l'incidence des rashs (par exemple rash, rash prurigineux) était de 10,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 6,5 % chez les patients recevant le placebo. Les rashs étaient généralement d'intensité légère à modérée. L'incidence en fonction du sexe était de 5,8 % chez les patients de sexe masculin et de 16,3 % chez les patientes dans le groupe traité par l'IVA/TEZ/ELX et de 4,8 % chez les patients de sexe masculin et 8,3 % chez les patientes recevant le placebo. Chez les patientes traitées par l'IVA/TEZ/ELX, l'incidence des rashs était de 20,5 % chez celles qui prenaient un contraceptif hormonal et de 13,6 % chez celles qui n'en prenaient pas (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la créatine kinase

Dans l'étude 445-102, l'incidence de l'augmentation maximale du taux de créatine kinase > 5 × LSN était de 10,4 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 5,0 % chez les patients recevant le placebo. Les augmentations de la créatine kinase observées étaient généralement transitoires et

asymptomatiques et précédées d'une activité physique dans de nombreux cas. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation de la créatine kinase.

Augmentation de la pression artérielle

Dans l'étude 445-102, l'augmentation maximale de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne par rapport aux valeurs initiales était de respectivement 3,5 mmHg et 1,9 mmHg chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX (valeurs initiales : PAS 113 mmHg et PAD 69 mmHg) et de respectivement 0,9 mmHg et 0,5 mmHg chez les patients recevant le placebo (valeurs initiales : PAS 114 mmHg et PAD 70 mmHg).

Les pourcentages de patients ayant eu une pression artérielle systolique > 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg à deux reprises au moins étaient respectivement de 5,0 % et 3,0 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX contre 3,5 % et 3,5 % chez les patients recevant le placebo.

Population pédiatrique

Les données de sécurité de l'IVA/TEZ/ELX administré en association avec l'IVA dans les études 102, 103, 104, 106 et 111 ont été évaluées chez 228 patients âgés de 2 à moins de 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les enfants et adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Au cours de l'étude 445-106 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 × LSN était respectivement de 0,0 %, 1,5 % et 10,6 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 × LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 × LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 × LSN était respectivement de 1,3 %, 2,7 % et 8,0 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 × LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 × LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Rashes cutanés

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, 15 patients (20,0 %) ont présenté au moins un événement à type de rash (4 patientes [9,8 %] et 11 patients de sexe masculin [32,4 %]).

Opacité du cristallin

Un patient a présenté une opacité du cristallin.

Autres populations particulières

À l'exception des différences entre les sexes concernant l'incidence des rashes, le profil d'effets indésirables de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA était généralement similaire dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans les analyses en fonction de l'âge, de la valeur initiale du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) exprimé en pourcentage de la valeur théorique ou de la région géographique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'IVA/TEZ/ELX. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en mesures de soutien, telles que la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.2 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, Code ATC : R07AX32

Mécanisme d'action

L'ELX et le TEZ sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lient à des sites différents sur la protéine CFTR. Comparativement à chaque molécule seule, ils ont un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaires de la protéine F508del-CFTR afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire. L'IVA potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire.

L'effet combiné de l'ELX, du TEZ et de l'IVA est une augmentation de la quantité de protéines F508del-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. En ce qui concerne les mutations du gène *CFTR* autres que *F508del* sur le second allèle, on ne sait pas clairement si et dans quelle mesure l'association d'ELX, de TEZ et d'IVA augmente également la quantité de ces variants de la protéine CFTR à la surface cellulaire et potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur le taux de chlorures dans la sueur

Dans l'étude 445-102 (ayant inclus des patients porteurs d'une mutation *F508del* sur un allèle, avec sur le second allèle, une mutation prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou de la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle pour le transport des ions chlorures et ne répondant pas aux autres modulateurs de la protéine CFTR (IVA et TEZ/IVA) *in vitro*, une diminution du taux de chlorures dans la sueur a été observée à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale et s'est maintenue pendant la période de traitement de 24 semaines. La différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe placebo, était de -41,8 mmol/l (IC à 95 % : -44,4 ; -39,3 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-103 (ayant inclus des patients homozygotes pour la mutation *F508del*), la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe TEZ/IVA associé à l'IVA était de -45,1 mmol/l (IC à 95 % : -50,1 ; -40,1 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-104 (ayant inclus des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure [Gating] ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR), la variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale dans le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA était de -22,3 mmol/l (IC à 95 % : -24,5 ; -20,2 ; $P < 0,0001$). La différence entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe contrôle (groupe IVA ou groupe TEZ/IVA associé à l'IVA) était de -23,1 mmol/l (IC à 95 % : -26,1 ; -20,1 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-106 (ayant inclus des patients âgés de 6 à moins de 12 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction

minimale), la variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 24 (n = 60) par rapport à la valeur initiale (n = 62) était de -60,9 mmol/l (IC à 95 % : -63,7 ; -58,2)*. La variation absolue moyenne du taux de chlorures jusqu'à la semaine 12 (n = 59) par rapport à la valeur initiale était de -58,6 mmol/l (IC à 95 % : -61,1 ; -56,1).

* Les données de toutes les visites de suivi n'étaient pas disponibles pour certains patients inclus dans les analyses, en particulier à partir de la semaine 16. La capacité à collecter les données à la semaine 24 a été restreinte par la pandémie de COVID-19. La pandémie a eu moins d'impact sur les données de la semaine 12.

Dans l'étude 445-116 (ayant inclus des patients âgés de 6 à moins de 12 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale), une réduction du taux de chlorures dans la sueur a été observée jusqu'à la semaine 24 dans le groupe traité par IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA comparativement au placebo. La moyenne des moindres carrés de la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA et le groupe placebo était de -51,2 mmol/l (IC à 95 % : -55,3 ; -47,1 ; p < 0,0001).

Dans l'étude 445-111 (ayant inclus des patients âgés de 2 à moins de 6 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale), la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -57,9 mmol/l (IC à 95 % : -61,3 ; -54,6).

Effets cardiovasculaires

Effet sur l'intervalle QT

À des doses allant jusqu'à 2 fois la dose maximale recommandée d'ELX et jusqu'à 3 fois la dose maximale recommandée de TEZ et d'IVA, il n'a pas été observé d'allongement de l'intervalle QT/QTc cliniquement significatif chez des volontaires sains.

Fréquence cardiaque

Dans l'étude 445-102, des diminutions moyennes de la fréquence cardiaque de 3,7 à 5,8 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (76 bpm) ont été observées chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA chez les patients atteints de mucoviscidose a été démontrée dans six études de phase III. Les patients inclus dans ces études étaient homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation à fonction minimale (MF), d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure (Gating) ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR. Les études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'incluaient pas tous les génotypes hétérozygotes pour la mutation *F508del*.

L'étude 445-102 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines conduite chez des patients porteurs d'une mutation *F508del* sur un allèle et d'une mutation à fonction minimale sur le second allèle. Les patients atteints de mucoviscidose éligibles à cette étude devaient être porteurs soit de mutations de classe I prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR (incluant les mutations non-sens, les mutations d'un site d'épissage canonique et les petites (≤ 3 nucléotides) et plus importantes (> 3 nucléotides) mutations avec décalage du cadre de lecture par insertion/délétion) soit de mutations faux-sens entraînant la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle pour le transport des chlorures et ne répondant pas à l'IVA ni au TEZ/IVA *in vitro*. Les allèles à fonction minimale les plus fréquents évalués dans l'étude étaient *G542X*, *W1282X*, *R553X* et *R1162X* ; *621+1G→T*, *1717-1G→A* et *1898+1G→A* ; *3659delC* et *394delTT* ; *CFTRdele2,3* ; et *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* et *R560T*. Au total, 403 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 26,2 ans) ont été randomisés pour recevoir le placebo ou l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Les patients avaient un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique

lors de la sélection. La valeur initiale moyenne du VEMS était de 61,4 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 32,3 % à 97,1 %).

L'étude 445-103 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, d'une durée de 4 semaines menée chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del*. Au total, 107 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 28,4 ans) ont reçu un traitement par le TEZ/IVA en association avec l'IVA pendant une période de pré-inclusion en ouvert de 4 semaines, puis ont été randomisés pour recevoir soit l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA soit le TEZ/IVA en association avec l'IVA pendant une période de traitement en double aveugle de 4 semaines. Les patients avaient un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. La valeur initiale moyenne du VEMS, après la période de pré-inclusion sous TEZ/IVA, était de 60,9 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 35,0 % à 89,0 %).

L'étude 445-104 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, d'une durée de 8 semaines menée chez des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure (Gating) ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR (RF). Au total, 258 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 37,7 ans) ont reçu un traitement par l'IVA (F/Gating) ou par le TEZ/IVA en association avec l'IVA (F/RF) pendant une période de pré-inclusion en ouvert de 4 semaines et les patients porteurs du génotype F/R117H ont reçu l'IVA pendant la période de pré-inclusion. Les patients ont ensuite été randomisés pour recevoir l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA ou pour poursuivre le traitement modulateur de la protéine CFTR reçu pendant la période de pré-inclusion. Les patients avaient un VEMS compris entre 40 et 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. La valeur initiale moyenne du VEMS, après la période de pré-inclusion, était de 67,6 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 29,7 % à 113,5 %).

L'étude 445-106 était une étude en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Au total, 66 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen à l'inclusion : 9,3 ans) ont reçu le traitement selon une posologie déterminée en fonction du poids. Les patients pesant moins de 30 kg lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin et un comprimé d'IVA 75 mg le soir. Les patients pesant 30 kg ou plus lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/ 50 mg/100 mg le matin et un comprimé d'IVA 150 mg le soir. Les patients avaient un VEMS \geq 40 % de la valeur théorique et pesaient au moins 15 kg lors de la sélection. La valeur initiale moyenne du VEMS était de 88,8 % (valeurs extrêmes : 39,0 % à 127,1 %).

L'étude 445-116 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen à l'inclusion : 9,2 ans) hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Au total, 121 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA pesant moins de 30 kg lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin et un comprimé d'IVA 75 mg le soir. Les patients pesant 30 kg ou plus lors de l'inclusion recevaient deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg le matin et un comprimé d'IVA 150 mg le soir. Lors de la sélection, les patients avaient un VEMS \geq 70 % de la valeur théorique (valeur initiale moyenne du VEMS : 89,3 %) (valeurs extrêmes : 44,6 % à 121,8%), un ICP_{2,5} \geq 7,5 (valeur initiale moyenne de l'ICP_{2,5} : 10,01 %) (valeurs extrêmes : 6,91 à 18,36) et pesaient au moins 15 kg.

L'étude 445-111 était une étude en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de 2 à moins de 6 ans (âge moyen à l'inclusion : 4,1 ans). Au total, 75 patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale ont été inclus et ont reçu le traitement selon une posologie déterminée en fonction du poids. Les patients pesant de 10 kg à moins de 14 kg lors de l'inclusion recevaient l'IVA/TEZ/ELX 60 mg/40 mg/80 mg chaque matin et l'IVA 59,5 mg chaque soir. Les patients pesant au moins 14 kg lors de l'inclusion recevaient l'IVA 75 mg toutes les 12 heures/le TEZ 50 mg une fois par jour/l'ELX 100 mg une fois par jour.

Dans les études 445-102, 445-103, 445-104 et 445-106 et 445-111, les patients ont poursuivi leurs traitements de la mucoviscidose, mais ont arrêté tous les traitements modulateurs de la protéine CFTR antérieurs, à l'exception des médicaments expérimentaux. Les patients qui présentaient une infection pulmonaire par des agents pathogènes associés à une dégradation plus rapide de l'état pulmonaire, incluant, mais sans s'y limiter, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou une anomalie d'un paramètre hépatique lors de la sélection (ALAT, ASAT, PA ou GGT $\geq 3 \times$ LSN ou bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN) étaient exclus des études. Dans l'étude 445-111, les patients qui avaient un taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 2 \times$ LSN étaient également exclus de l'étude.

Les patients ayant participé aux études 445-102 et 445-103 étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert de 192 semaines (étude 445-105). Les patients ayant participé aux études 445-104, 445-106, 445-116 et 445-111 étaient éligibles pour entrer dans des études d'extension en ouvert séparées.

Étude 445-102

Dans l'étude 445-102, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Par rapport au placebo, le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a entraîné une amélioration statistiquement significative de 14,3 % du VEMS (IC à 95 % : 12,7 ; 15,8 ; $P < 0,0001$) (voir tableau 5). L'amélioration moyenne du VEMS a été observée lors de la première évaluation le jour 15 et a persisté pendant toute la période de traitement de 24 semaines. Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le VEMS initial, le sexe et la région géographique.

Au total, 18 patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA avaient un VEMS initial < 40 % de la valeur théorique. La sécurité et l'efficacité dans ce sous-groupe concordait avec celles observées dans la population totale. Dans ce sous-groupe, la différence moyenne entre l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA et le placebo de la variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de 18,4 % (IC à 95 % : 11,5 ; 25,3).

Voir le tableau 5 pour une synthèse des résultats sur le critère d'évaluation principal et les principaux critères secondaires.

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-102)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 200
Critère principal			
VEMS initial	Moyenne (ET)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	14,3 (12,7 ; 15,8)
	Valeur de P	S/O	$P < 0,0001$
	Variation intragroupe (ES)	-0,4 (0,5)	13,9 (0,6)
Principaux critères secondaires			
Variation absolue du VEMS à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	13,7 (12,0 ; 15,3)
	Valeur de P	S/O	$P < 0,0001$
	Variation intragroupe (ES)	-0,2 (0,6)	13,5 (0,6)
Nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale*	Nombre d'événements (taux d'événements annuel [†])	113 (0,98)	41 (0,37)
	Rapport des taux (RR) (IC à 95 %)	S/O	0,37 (0,25 ; 0,55)
	Valeur de P	S/O	$P < 0,0001$

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-102)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 200
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/L)	Moyenne (ET)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4 ; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0 ; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	Moyenne (ET)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -2,7 (1,0)	20,2 (17,5 ; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 4 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -1,9 (1,1)	20,1 (16,9 ; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC initial (kg/m ²)	Moyenne (ET)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (kg/m ²)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 0,09 (0,07)	1,04 (0,85 ; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; ES : erreur standard ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ; IMC : indice de masse corporelle.			
* Une exacerbation pulmonaire était définie comme une modification de l'antibiothérapie (intraveineuse, inhalée ou orale) en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes/symptômes sino-pulmonaires prédéfinis.			
† Taux annuel d'événements estimé calculé sur la base de 48 semaines par an.			

Étude 445-103

Dans l'étude 445-103, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 4 de la période de traitement en double aveugle par rapport à la valeur initiale. Par rapport au traitement par TEZ/IVA en association avec l'IVA, le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a induit une amélioration statistiquement significative de 10,0 % du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique (IC à 95 % : 7,4 ; 12,6 ; *P* < 0,0001) (voir tableau 6). Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le sexe, le VEMS initial et la région géographique.

Voir le tableau 6 pour une synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires dans la population complète de l'étude.

Dans une analyse *post hoc* chez des patients ayant reçu récemment un modulateur de CFTR (N = 66) et des patients n'en ayant pas reçu récemment (N = 41), il a été observé une amélioration du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique de respectivement 7,8 % (IC à 95 % : 4,8 ; 10,8) et 13,2 % (IC à 95 % : 8,5 ; 17,9).

Tableau 6 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-103)			
Analyse*	Statistique	TEZ/IVA en association avec l'IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 55
Critère principal			
VEMS initial	Moyenne (ET)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Variation absolue du VEMS à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 0,4 (0,9)	10,0 (7,4 ; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Principaux critères secondaires			
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/l)	Moyenne (ET)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1 ; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	Moyenne (ET)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 4 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -1,4 (2,0)	17,4 (11,8 ; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; ES : erreur standard ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> .			
* La valeur initiale pour le critère principal et les principaux critères secondaires est définie comme la valeur à la fin de la période de pré-inclusion de 4 semaines sous TEZ/IVA en association avec l'IVA.			

Étude 445-104

Dans l'étude 445-104, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a induit une amélioration statistiquement significative de 3,7 % du VEMS par rapport à la valeur initiale (IC à 95 % : 2,8 ; 4,6 ; *P* < 0.0001) (voir tableau 7). Les améliorations globales du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le sexe, le VEMS initial, la région géographique et le génotype (F/Gating ou F/RF).

Voir le tableau 7 pour une synthèse des résultats sur le critère d'évaluation principal et les critères secondaires dans la population totale de l'étude.

Dans une analyse en sous-groupe des patients porteurs du génotype F/Gating, la différence de la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA (N = 50) et le groupe IVA (N = 45) était de 5,8 % (IC à 95 % : 3,5 ; 8,0). Dans une analyse en sous-groupe des patients porteurs du génotype F/RF, la différence de la

variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA (N = 82) et le groupe TEZ/IVA en association avec l'IVA (N = 81) était de 2,0 % (IC à 95 % : 0,5 ; 3,4). Les résultats dans les sous-groupes de génotypes F/Gating et F/RF en termes d'amélioration du taux de chlorures dans la sueur et du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R concordaient avec les résultats globaux de l'étude.

Tableau 7 : Analyses du critère d'efficacité principal et des critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-104)			
Analyse*	Statistique	Groupe contrôle[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA N = 132
Critère principal			
VEMS initial	Moyenne (ET)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale (%)	Variation intragroupe (IC à 95 %) Valeur de P	0,2 (-0,7 ; 1,1) S/O	3,7 (2,8 ; 4,6) P < 0,0001
Principaux critères secondaires et autres critères secondaires			
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale comparativement au groupe contrôle (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	S/O S/O	3,5 (2,2 ; 4,7) P < 0,0001
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/l)	Moyenne (ET)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Variation intragroupe (IC à 95 %) Valeur de P	0,7 (-1,4 ; 2,8) S/O	-22,3 (-24,5 ; -20,2) P < 0,0001
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur de jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale comparativement au groupe contrôle (mmol/l)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	S/O S/O	-23,1 (-26,1 ; -20,1) P < 0,0001
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	Moyenne (ET)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 8 par rapport au score initial (points)	Variation intragroupe (IC à 95 %)	1,6 (-0,8 ; 4,1)	10,3 (8,0 ; 12,7)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 8 par rapport au score initial comparativement au groupe contrôle (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	8,7 (5,3 ; 12,1)
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> .			
* La valeur initiale pour le critère principal et les critères secondaires est définie comme la valeur à la fin de la période de pré-inclusion de 4 semaines sous IVA ou sous TEZ/IVA en association avec l'IVA.			
† Groupe IVA ou groupe TEZ/IVA en association avec l'IVA.			

Étude 445-105

L'étude 445-105 était une étude d'extension en ouvert de 192 semaines visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement à long terme par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Des patients qui avaient participé à l'étude 445-102 (N = 399) ou 445-103 (N = 107) ont reçu l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA.

Dans l'étude 445-105, les patients randomisés dans les groupes contrôles des études principales ont présenté des améliorations des composants des critères d'évaluation de l'efficacité concordant avec celles observées chez les patients qui recevaient l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA dans les études principales. Les améliorations se sont maintenues chez les patients des groupes contrôles ainsi que chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA dans les études principales. Une synthèse des résultats sur les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Étude 445-105 - analyse des critères d'efficacité secondaires, population complète d'analyse (patients porteurs du génotype F/MF ou F/F)					
Analyse	Statistique	À la semaine 192 de l'étude 445-105			
		Placebo dans l'étude 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-102 N = 196	TEZ/IVA dans l'étude 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-103 N = 55
Variation absolue du VEMS par rapport à la valeur initiale* (%)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	136 15,3 (13,7 ; 16,8)	133 13,8 (12,3 ; 15,4)	32 10,9 (8,2 ; 13,6)	36 10,7 (8,1 ; 13,3)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale* (mmol/l)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	133 -47,0 (-50,1 ; -43,9)	128 -45,3 (-48,5 ; -42,2)	31 -48,2 (-55,8 ; -40,7)	38 -48,2 (-55,1 ; -41,3)
Nombre d'exacerbations pulmonaires pendant la période d'évaluation de l'efficacité cumulée de la triple association†	Nombre d'événements Taux annuel d'événements estimé (IC à 95 %)	385 0,21 (0,17 ; 0,25)		71 0,18 (0,12 ; 0,25)	
Variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale* (kg/m ²)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	144 1,81 (1,50 ; 2,12)	139 1,74 (1,43 ; 2,05)	32 1,72 (1,25 ; 2,19)	42 1,85 (1,41 ; 2,28)
Variation absolue du poids par rapport à la valeur initiale* (kg)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	144 6,6 (5,5 ; 7,6)	139 6,0 (4,9 ; 7,0)	32 6,1 (4,6 ; 7,6)	42 6,3 (4,9 ; 7,6)

Tableau 8 : Étude 445-105 - analyse des critères d'efficacité secondaires, population complète d'analyse (patients porteurs du génotype F/MF ou F/F)

Analyse	Statistique	À la semaine 192 de l'étude 445-105			
		Placebo dans l'étude 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-102 N = 196	TEZ/IVA dans l'étude 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX dans l'étude 445-103 N = 55
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R par rapport au score initial* (points)	n Moyenne des MC (IC à 95 %)	148 15,3 (12,3 ; 18,3)	147 18,3 (15,3 ; 21,3)	33 14,8 (9,7 ; 20,0)	42 17,6 (12,8 ; 22,4)

VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IMC = indice de masse corporelle ; CFQ-R : *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* ; MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance.

* Valeur initiale = valeur initiale dans l'étude principale.

† Pour les patients qui étaient randomisés dans le groupe IVA/TEZ/ELX, la période d'évaluation de l'efficacité cumulée de la triple association inclut les données des études principales et les données jusqu'à la semaine 192 de traitement dans l'étude 445-105 (N = 255, dont 4 patients qui ne sont pas entrés dans l'étude d'extension 445-105). Pour les patients qui étaient randomisés dans le groupe placebo ou TEZ/IVA, la période d'évaluation de l'efficacité cumulée de la triple association inclut les données jusqu'à la semaine 192 de traitement dans l'étude 445-105 uniquement (N = 255).

Population pédiatrique

Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans

Étude 445-106

Dans l'étude 445-106, la sécurité et la tolérance (critère d'évaluation principal) ont été évaluées jusqu'à la semaine 24 chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la pharmacocinétique et de l'efficacité.

Voir le tableau 9 pour une synthèse des résultats sur les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 9 : Analyses des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, population complète d'analyse (N = 66) (étude 445-106)			
Analyse	Valeur initiale, moyenne (ET)	Variation absolue jusqu'à la semaine 12 Variation intragroupe (IC à 95 %)	Variation absolue jusqu'à la semaine 24 Variation intragroupe (IC à 95 %)**
VEMS (%)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3 ; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9 ; 12,6)
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9 ; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7 ; 9,2)
Z-score de l'IMC pour l'âge	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13 ; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26 ; 0,48) [‡]
Z-score du poids pour l'âge	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07 ; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16 ; 0,33) [‡]
Z-score de la taille pour l'âge	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06 ; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12 ; 0,01) [§]
Nombre d'exacerbations pulmonaires ^{††}	S/O	S/O	n = 66 4 (0,12) ^{††}
ICP _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18 ; -1,19)	n = 50 -1,71 (-2,11 ; -1,30)

ET : écart-type ; IC : intervalle de confiance ; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde en pourcentage de la valeur théorique ; CFQ-R : *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* ; IMC : indice de masse corporelle ; S/O : sans objet ; ICP : index de clairance pulmonaire.

* Les données de toutes les visites de suivi n'étaient pas disponibles pour certains patients inclus dans les analyses, en particulier à partir de la semaine 16. La capacité à collecter les données à la semaine 24 a été restreinte par la pandémie de COVID-19. La pandémie a eu moins d'impact sur les données de la semaine 12.

[†] Évaluation à la semaine 12.

[‡] Évaluation à la semaine 24.

^{††} Une exacerbation pulmonaire était définie comme une modification de l'antibiothérapie (intraveineuse, inhalée ou orale) en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes/symptômes sino--pulmonaires prédéfinis.

[§] Nombre d'événements et taux annuel d'événements estimé déterminé sur la base de 48 semaines par an.

Étude 445-107

L'étude 445-107 est une étude d'extension en ouvert en deux parties (partie A et partie B) de 192 semaines visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement IVA/TEZ/ELX à long terme chez des patients qui ont terminé l'étude 445-106. Les critères d'efficacité étaient évalués en tant que critères d'évaluation secondaires. L'analyse de la partie A portant sur 64 patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus a été effectuée à la semaine 96. Après 96 semaines supplémentaires de traitement, les patients ont présenté les améliorations du VEMS, du taux de chlorures dans la sueur, du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R et de l'ICP_{2,5} qui étaient maintenues, ce qui concordait avec les résultats observés dans l'étude 445-106.

Étude 445-116

Dans l'étude 445-116, le traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'ICP_{2,5} (critère d'évaluation principal) jusqu'à la semaine 24. La moyenne des moindres carrés de la différence entre le groupe IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA et le groupe placebo de la variation absolue de l'ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -2,26 (IC à 95 % : -2,71 ; -1,81 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-111, la sécurité et la tolérance (critère d'évaluation principal) ont été évaluées jusqu'à la semaine 24. Les objectifs secondaires comprenaient une évaluation de la pharmacocinétique et de l'efficacité, les critères d'efficacité incluant la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (voir Effets pharmacodynamiques) et de l'ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Voir le tableau 10 pour une synthèse des résultats sur les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 10 : Analyses des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, population complète d'analyse (étude 445-111)	
Analyse	Variation intragroupe (IC à 95 %) - IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3 ; -54,6)
Variation absolue de l'ICP _{2,5} jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale	N = 63* -0,83 (-1,01 ; -0,66)
IC : intervalle de confiance ; ICP : index de clairance pulmonaire. * ICP évalué uniquement chez les patients qui étaient âgés de 3 ans et plus lors de la sélection.	

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont similaires chez les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Après le début de l'administration d'ELX et de TEZ une fois par jour et d'IVA deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont atteintes en 7 jours environ pour l'ELX, en 8 jours pour le TEZ et en 3 à 5 jours pour l'IVA. Après administration de l'association IVA/TEZ/ELX jusqu'à l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation est d'environ 3,6 pour l'ELX, 2,8 pour le TEZ et 4,7 pour l'IVA. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus			
Dose	Substance active	C_{max} (µg/ml)	ASC_{0-24h,ss} ou ASC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg toutes les 12 heures/TEZ 100 mg et ELX 200 mg une fois par jour	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
ET : écart-type ; C _{max} : concentration maximale observée ; ASC _{ss} : aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps à l'état d'équilibre. * ASC _{0-24h} pour l'ELX et le TEZ et ASC _{0-12h} pour l'IVA.			

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'ELX administré par voie orale avec un repas est d'environ 80 %. L'ELX est absorbé avec un temps jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) médian (valeurs extrêmes) d'environ 6 heures (4 à 12 heures), tandis que les t_{max} médians (valeurs extrêmes) du TEZ et de l'IVA sont respectivement d'environ 3 heures (2 à 4 heures) et 4 heures (3 à 6 heures). L'exposition

systémique (ASC) de l'ELX augmente d'environ 1,9 à 2,5 fois après administration avec un repas à teneur modérée en graisses par rapport à l'administration à jeun. L'exposition systémique de l'IVA augmente d'environ 2,5 à 4 fois après administration avec un repas riche en graisses par rapport à l'administration à jeun, tandis que les aliments n'ont pas d'effet sur l'exposition systémique du TEZ (voir rubrique 4.2).

Dans la mesure où les expositions de l'ELX étaient inférieures d'environ 20 % après l'administration des granulés d'IVA/TEZ/ELX par rapport à l'administration des comprimés d'IVA/TEZ/ELX de référence, ces présentations ne sont pas considérées comme interchangeables.

Distribution

Le taux de fixation de l'ELX aux protéines plasmatiques est de plus de 99 % environ et celui du TEZ est de 99 % environ, essentiellement à l'albumine dans les deux cas. Le taux de fixation de l'IVA aux protéines plasmatiques est d'environ 99%, essentiellement à l'albumine, et également à l'alpha-1-glycoprotéine acide et à la gammaglobuline humaine. Après administration orale d'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, le volume apparent de distribution moyen (\pm ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA était de respectivement 53,7 (17,7) litres, 82 (22,3) litres et 293 (89,8) litres. Ni l'ELX, ni le TEZ ni l'IVA ne se fixent de façon préférentielle dans les hématies humaines.

Biotransformation

L'ELX est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Après administration orale d'une dose unique de 200 mg de ^{14}C -ELX chez des hommes volontaires sains, M23-ELX était le seul métabolite majeur en circulation. L'activité de M23-ELX est comparable à celle de l'ELX et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif.

Le TEZ est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Après administration orale d'une dose unique de 100 mg de ^{14}C -TEZ chez des hommes volontaires sains, M1-TEZ, M2-TEZ et M5-TEZ étaient les trois principaux métabolites circulants du TEZ. L'activité de M1-TEZ est comparable à celle du TEZ et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. L'activité pharmacologique de M2-TEZ est beaucoup plus faible que celle du TEZ ou de M1-TEZ et M5-TEZ n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif. Un autre métabolite mineur en circulation, M3-TEZ, est formé par glucuronidation directe du TEZ.

L'IVA est également fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'IVA est métabolisé principalement par les CYP3A4/5. M1-IVA et M6-IVA sont les deux principaux métabolites de l'IVA chez l'homme. L'activité de M1-IVA correspond à un sixième environ de celle de l'IVA et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. M6-IVA n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

L'effet du génotype hétérozygote CYP3A4*22 sur l'exposition du TEZ, de l'IVA et de l'ELX correspond à l'effet observé lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible du CYP3A4 qui est considéré comme cliniquement non significatif. Aucun ajustement de la dose de TEZ, d'IVA ou d'ELX n'est jugé nécessaire. L'effet chez les patients homozygotes pour le génotype CYP3A4*22 devrait être plus puissant. Cependant, il n'existe pas de données chez ces patients.

Élimination

Après administration répétée avec un repas, la clairance apparente moyenne (\pm ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA à l'état d'équilibre était respectivement de 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h et 10,2 (3,13) l/h. Après administration de l'association fixe IVA/TEZ/ELX en comprimés, les demi-vies terminales moyennes (ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont respectivement d'environ 24,7 (4,87) heures, 60,3 (15,7) heures et 13,1 (2,98) heures. La demi-vie effective moyenne (ET) de l'ELX après administration de l'association fixe IVA/TEZ/ELX en comprimés est de 11,9 (3,79) heures.

Après administration orale de ^{14}C -ELX seul, la majorité de la dose d'ELX (87,3 %) était éliminée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Après administration orale de ^{14}C -TEZ seul, la majorité de la dose (72 %) était éliminée dans les fèces (sous forme inchangée ou sous forme de M2-TEZ) et environ 14 % étaient retrouvés dans les urines (essentiellement sous forme de M2-TEZ), avec une récupération totale moyenne de 86 % jusqu'à 26 jours post-dose.

Après administration orale de ^{14}C -IVA seul, la majorité de la dose (87,8 %) était éliminée dans les fèces sous forme métabolisée.

L'excrétion urinaire de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sous forme inchangée était négligeable.

Insuffisance hépatique

L'ELX seul ou en association avec le TEZ et l'IVA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15). Après administration répétée d'ELX, de TEZ et d'IVA pendant 10 jours, l'ASC de l'ELX était augmentée d'environ 25 % et la C_{\max} de 12 %, l'ASC de M23-ELX était augmentée de 73 % et la C_{\max} de 70 %, l'ASC du TEZ était augmentée de 20 % mais la C_{\max} était comparable, l'ASC de M1-TEZ était diminuée de 22 % et l'ASC de 20 % et l'ASC de l'IVA était augmentée de 1,5 fois et la C_{\max} de 10 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9) par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée sur l'exposition systémique totale (d'après le total des valeurs de l'ELX et de son métabolite M23-ELX) était une augmentation de 36 % de l'ASC et de 24 % de la C_{\max} par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Tezacaftor et ivacaftor

Après administration répétée de TEZ et d'IVA pendant 10 jours, l'ASC du TEZ était augmentée d'environ 36 % et la C_{\max} de 10 % et l'ASC de l'IVA était augmentée de 1,5 fois mais la C_{\max} était comparable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Ivacaftor

Dans une étude menée avec l'IVA seul, la C_{\max} de l'IVA était comparable mais l'ASC_{0-∞} était augmentée d'un facteur 2 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Insuffisance rénale

L'ELX seul ou en association avec le TEZ et l'IVA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min] ou une insuffisance rénale en phase terminale.

Dans les études pharmacocinétiques chez l'homme menées avec l'ELX, le TEZ et l'IVA, l'élimination urinaire de l'ELX, du TEZ et de l'IVA était minime (seulement 0,23 %, 13,7 % [0,79 % sous forme inchangée] et 6,6 % de la radioactivité totale respectivement).

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition de l'ELX était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 75, DFGe de 60 à < 90 ml/min) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 341, DFGe ≥ 90 ml/min).

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 817 patients recevant le TEZ seul ou en association avec l'IVA dans les études de phase II ou de phase III a montré que l'insuffisance rénale légère (N = 172, DFGe de 60 à < 90 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (N = 8, DFGe de 30 à < 60 ml/min) ne modifiaient pas significativement la clairance du TEZ (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ELX (244 hommes comparés à 174 femmes) du TEZ et de l'IVA sont similaires chez les hommes et les femmes.

Groupe ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients blancs (N = 373) et des patients d'autres groupes ethniques (N = 45), le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique de l'ELX. Les autres groupes ethniques étaient composés de 30 patients noirs ou afro-américains, d'un patient d'origine multi-ethnique et de 14 patients d'autres origines ethniques (non asiatiques).

Des données pharmacocinétiques très limitées indiquent que l'exposition systémique du TEZ est comparable chez les patients blancs (N = 652) et chez les patients d'autres groupes ethniques (N = 8). Les autres groupes ethniques étaient composés de 5 patients noirs ou afro-américains et de 3 patients autochtones d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'IVA chez les patients blancs (N = 379) et chez les patients d'autres groupes ethniques (N = 29). Les autres groupes ethniques étaient composés de 27 patients afro-américains et de 2 patients asiatiques.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les expositions systémiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA observées dans les études de phase III, déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population, sont présentées par tranche d'âge dans le tableau 12. Les expositions systémiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA chez les patients âgés de 2 à moins de 18 ans sont dans les valeurs observées chez les patients âgés de 18 ans et plus.

Tableau 12. Exposition moyenne (ET) de l'ELX, du M23-ELX, du TEZ du M1-TEZ et de l'IVA observées à l'état d'équilibre, par tranche d'âge et dose administrée						
Tranche d'âge/Poids	Dose	ELX ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ ASC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA ASC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Patients âgés de 2 à < 6 ans, 10 kg à < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg chaque matin/ TEZ 40 mg une fois par jour/ ELX 80 mg une fois par jour et IVA 59,5 mg chaque soir	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patients âgés de 2 à < 6 ans, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg toutes les 12 heures/ TEZ 50 mg une fois par jour/ ELX 100 mg une fois par jour	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patients âgés de 6 à < 12 ans, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg toutes les 12 heures/ TEZ 50 mg une fois par jour/ ELX 100 mg une fois par jour	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patients âgés de 6 à < 12 ans, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg toutes les 12 heures/ TEZ 100 mg une fois par jour/ ELX 200 mg une fois par jour	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Adolescents (12 à < 18 ans) (N = 72)	IVA 150 mg toutes les 12 heures/ TEZ 100 mg une fois par jour/ ELX 200 mg une fois par jour	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Adultes (≥ 18 ans) (N = 179)	IVA 150 mg toutes les 12 heures/ TEZ 100 mg une fois par jour/ ELX 200 mg une fois par jour	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

ET : écart-type ; ASC_{SS} : aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Elexacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité et gestation

La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la fertilité était de 55 mg/kg/jour (2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] d'après l'ensemble des ASC de l'ELX et de son métabolite) chez le rat mâle et de 25 mg/kg/jour (4 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite) chez la rate. Chez le rat, aux doses supérieures à la dose maximale tolérée (DMT), la dégénérescence et l'atrophie des tubes séminifères sont corrélées à une oligospermie/aspermie et à la présence de débris cellulaires dans les épидидymes. Dans les testicules de chien, il a été observé chez les animaux ayant reçu l'ELX à la dose de 14 mg/kg/jour (15 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite) une dégénérescence/atrophie bilatérale minime ou légère des tubes séminifères qui ne s'est pas résolue pendant la période de récupération, sans séquelles ultérieures toutefois. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

L'ELX n'a pas été tératogène à la dose de 40 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin (environ 9 fois et 4 fois respectivement la DMRH d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite [chez le rat] et d'après l'ASC de l'ELX [chez le lapin], les anomalies du développement étant limitées à un poids fœtal moyen plus faible aux doses ≥ 25 mg/kg/jour.

Un passage transplacentaire de l'ELX a été observé chez des rates gestantes.

Tezacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Un passage transplacentaire du TEZ a été observé chez des rates gestantes.

Les études de toxicologie effectuées chez des rats juvéniles ayant reçu le tezacaftor pendant les jours 7 à 35 de la période postnatale ont montré une morbi-mortalité, même à doses faibles. Les effets étaient liés à la dose et généralement plus sévères lorsque l'administration de tezacaftor commençait en début de période postnatale. L'exposition chez le rat du jour 21 au jour 49 de la période postnatale n'a pas entraîné d'effet toxique à la dose la plus élevée, qui représentait environ deux fois l'exposition attendue chez l'homme. Le tezacaftor et son métabolite M1-TEZ sont des substrats de la glycoprotéine P. Chez les jeunes rats, l'activité plus faible de la glycoprotéine P dans le cerveau a résulté en des concentrations cérébrales plus élevées du tezacaftor et du M1-TEZ. Ces observations ne sont probablement pas pertinentes pour la population pédiatrique âgée de 2 ans et plus relevant de l'indication, dans la mesure où les niveaux d'expression de la glycoprotéine P sont équivalents à ceux observés chez les adultes.

Ivacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité et gestation

La DSENO pour la fertilité était de 100 mg/kg/jour (5 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'IVA et de ses métabolites) chez le rat mâle et de 100 mg/kg/jour (3 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'IVA et de ses métabolites) chez la rate.

Dans l'étude du développement pré- et postnatal, l'IVA a entraîné une diminution de la survie et des indices de lactation ainsi qu'une réduction du poids des petits. La DSENO pour la viabilité et la croissance des petits entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 3 fois l'exposition systémique de l'IVA et de ses métabolites chez l'humain adulte à la DMRH. Un passage transplacentaire de l'IVA a été observé chez des rates et des lapines gestantes.

Études chez des animaux juvéniles

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats ayant reçu du jour 7 au jour 35 de la période postnatale des doses d'IVA correspondant à 0,21 fois la dose maximale recommandée chez l'homme selon l'exposition systémique de l'IVA et de ses métabolites. Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits plus ou moins exposés à l'IVA par l'intermédiaire du lait ingéré jusqu'au jour 20 de la période postnatale, ni chez des rats âgés de 7 semaines, ni chez des chiens âgés de 3,5 à 5 mois recevant l'IVA. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Des études de toxicologie en administration répétée menées avec l'association chez le rat et le chien impliquant l'administration concomitante d'ELX, de TEZ et d'IVA afin d'évaluer le potentiel de toxicités additives et/ou synergiques n'ont pas montré de toxicités ni d'interactions inattendues. Le potentiel de toxicité synergique sur la reproduction chez le mâle n'a pas été évalué.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (E551)
Croscarmellose sodique (E468)
Hypromellose (E464)
Succinate d'acétate d'hypromellose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E470b)
Mannitol (E421)
Laurilsulfate de sodium (E487)
Sucralose (E955)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après le mélange, le médicament est stable pendant une heure.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en laminé de polyéthylène téréphtalate à orientation biaxiale/polyéthylène/aluminium/polyéthylène (BoPET/PE/aluminium/PE) imprimé.

Boîte de 28 sachets (4 pochettes hebdomadaires contenant chacune 7 sachets).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/003
EU/1/20/1468/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 août 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité à long terme chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener conformément à un protocole approuvé une étude d'efficacité à long terme de type registre visant à comparer la progression de la maladie chez des enfants atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> âgés de 2 ans à 5 ans lors de l'instauration du traitement par Kaftrio à la progression de la maladie dans une cohorte appariée contemporaine d'enfants atteints de mucoviscidose n'ayant jamais été traités par Kaftrio, en plus d'une cohorte longitudinale de témoins historiques.</p>	<p>Soumission du protocole complet : juin 2024 au plus tard</p> <p>Fin des inclusions : décembre 2024 au plus tard</p> <p>Rapport final : 31 décembre 2029</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kafrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 37,5 mg d'ivacaftor, 25 mg de tezacaftor et 50 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Le traitement par Kafrio peut être débuté n'importe quel jour de la semaine.

Ouvrir

Insérer la languette ci-dessous pour refermer

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kaftrio 37,5/25/50 comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 37,5 mg d'ivacaftor, 25 mg de tezacaftor et 50 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Le traitement par Kaftrio peut être débuté n'importe quel jour de la semaine.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Le traitement par Kaftrio peut être débuté n'importe quel jour de la semaine.

Ouvrir

Insérer la languette ci-dessous pour refermer

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kaftrio 75/50/100 comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Le traitement par Kaftrio peut être débuté n'importe quel jour de la semaine.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

28 sachets

4 pochettes individuelles contenant chacune 7 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Mode d'emploi

Le contenu d'un sachet doit être mélangé avec 5 ml d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure.

Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Soulever ici pour ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE

POCHETTE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

7 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Mode d'emploi

Le contenu d'un sachet doit être mélangé avec 5 ml d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure.

Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Les doses des 7 jours doivent être utilisées avant d'entamer une nouvelle pochette.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/004

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Vertex Pharmaceuticals

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 60 mg d'ivacaftor, 40 mg de tezacaftor et 80 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

28 sachets

4 pochettes individuelles contenant chacune 7 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Mode d'emploi

Le contenu d'un sachet doit être mélangé avec 5 ml d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure.

Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Soulever ici pour ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE

POCHETTE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 60 mg d'ivacaftor, 40 mg de tezacaftor et 80 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

7 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Mode d'emploi

Le contenu d'un sachet doit être mélangé avec 5 ml d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure.

Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Les doses des 7 jours doivent être utilisées avant d'entamer une nouvelle pochette.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1468/003

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Vertex Pharmaceuticals

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kaftrio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kaftrio
3. Comment prendre Kaftrio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kaftrio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kaftrio et dans quels cas est-il utilisé

Kaftrio contient trois substances actives : l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor. Le médicament aide les cellules pulmonaires à mieux fonctionner chez certains patients atteints de mucoviscidose. La mucoviscidose est une maladie héréditaire dans laquelle les poumons et l'appareil digestif sont obstrués par un mucus épais et collant.

Kaftrio pris avec l'ivacaftor est utilisé chez **les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del*** du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio est destiné à être un traitement au long cours.

Kaftrio agit sur une protéine appelée CFTR. Cette protéine est défectueuse chez les personnes atteintes de mucoviscidose lorsqu'elles sont porteuses d'une mutation du gène *CFTR*.

Kaftrio est pris habituellement avec un autre médicament, l'ivacaftor. L'ivacaftor permet à la protéine de mieux fonctionner tandis que le tezacaftor et l'elexacaftor augmentent la quantité de protéines présentes à la surface cellulaire.

Kaftrio (pris avec l'ivacaftor) vous aide à respirer en améliorant votre fonction pulmonaire. Vous pourrez également remarquer que vous n'êtes plus malade aussi souvent ou qu'il vous est plus facile de prendre du poids.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kaftrio

Ne prenez jamais Kaftrio :

- **si vous êtes allergique** à l'ivacaftor, au tezacaftor, à l'alexacaftor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si c'est le cas, **adressez-vous à votre médecin**, et ne prenez pas les comprimés.

Avertissements et précautions

- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez une maladie du foie** ou si vous en avez eu une dans le passé. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose de votre traitement.
- Avant et pendant le traitement par Kaftrio, votre médecin fera pratiquer **certaines analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie** en particulier si vos analyses de sang avaient montré des taux élevés des enzymes hépatiques dans le passé. Les taux sanguins d'enzymes hépatiques peuvent augmenter chez les patients traités par Kaftrio.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de problèmes hépatiques. Ceux-ci sont énumérés à la rubrique 4.

- Des cas de dépression (incluant des idées et comportements suicidaires), apparaissant généralement au cours des trois premiers mois de traitement, ont été rapportés chez des patients traités par Kaftrio. Consultez immédiatement votre médecin si vous (ou la personne qui prend ce médicament) présentez l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide.
- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez une maladie des reins** ou si vous en avez eu une dans le passé.
- **Adressez-vous à votre médecin** avant le début du traitement par Kaftrio si vous avez reçu une greffe d'organe.
- **Adressez-vous à votre médecin** si vous utilisez une contraception hormonale, par exemple la pilule contraceptive. Cela peut impliquer que vous soyez plus susceptible de présenter une éruption cutanée pendant le traitement par Kaftrio.
- **Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques** avant et pendant le traitement par Kaftrio. Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sans effet sur la vision sont survenus chez certains enfants et adolescents recevant ce traitement.

Enfants de moins de 6 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans car on ne sait pas si Kaftrio comprimés est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Kaftrio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kaftrio agit ou peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin en modifiera peut-être la dose.

- **médicaments antifongiques** (utilisés dans le traitement des infections fongiques ou mycoses), par exemple fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole ;
- **antibiotiques** (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple clarithromycine, érythromycine, rifampicine, rifabutine et télithromycine ;
- **antiépileptiques** (utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie ou des convulsions), par exemple carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne ;

- **médicaments à base de plantes**, par exemple millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
- **immunosuppresseurs** (utilisés après une greffe d'organe), par exemple ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus ;
- **hétérosides cardiotoniques** (utilisés dans le traitement de certaines affections cardiaques), par exemple digoxine ;
- **anticoagulants** (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang), par exemple warfarine ;
- **antidiabétiques**, par exemple glimépiride, glipizide, glibenclamide, natéglinide et répaglinide ;
- **médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang**, par exemple pitavastatine et rosuvastatine ;
- **médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle**, par exemple vérapamil.

Kaftrio avec des aliments et boissons

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Kaftrio en augmentant la quantité du médicament dans votre organisme.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament.
 - **Grossesse** : il peut être préférable d'éviter d'utiliser ce médicament pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à prendre la meilleure décision pour vous et votre enfant.
 - **Allaitement** : l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor sont excrétés dans le lait maternel. Votre médecin prendra en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et le bénéfice du traitement pour vous afin de vous aider à décider d'arrêter d'allaiter ou d'arrêter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kaftrio peut provoquer des sensations vertigineuses. Vous ne devez pas conduire de véhicules, ni faire de la bicyclette, ni utiliser de machines si vous ressentez des sensations vertigineuses sauf si vous n'êtes pas affecté(e).

Kaftrio contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Kaftrio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

En général, Kaftrio est pris avec l'ivacaftor.

Dose recommandée chez les patients âgés de 6 ans et plus

Âge	Poids	Dose du matin	Dose du soir
6 à < 12 ans	< 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans	≥ 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg
12 ans et plus		Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

Prenez les comprimés du matin et du soir régulièrement à 12 heures d'intervalle environ.

Les comprimés sont pris par voie orale.

Prenez les comprimés de Kaftrio et d'ivacaftor avec des aliments contenant des graisses. Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Les autres aliments contenant des graisses sont :

- fromage, lait entier, laitages entiers, yaourt, chocolat ;
- viandes, poissons gras ;
- avocat, houmous, produits à base de soja (tofu) ;
- fruits à coque, barres ou boissons nutritives contenant des graisses.

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement par Kaftrio. Voir *Kaftrio avec des aliments et boissons* à la rubrique 2 pour plus d'informations.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, écraser ou fractionner les comprimés.

Vous devez continuer à utiliser tous vos autres médicaments, sauf si votre médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

Si vous avez des problèmes hépatiques modérés ou sévères, votre médecin pourra réduire la dose de vos médicaments ou décider d'arrêter le traitement par Kaftrio. Voir également *Avertissements et précautions* à la rubrique 2.

Si vous avez pris plus de Kaftrio que vous n'auriez dû

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien. Si possible, emportez votre médicament et cette notice avec vous. Vous pourrez présenter des effets indésirables, notamment ceux mentionnés dans la rubrique 4 ci-après.

Si vous oubliez de prendre Kaftrio

Si vous avez oublié une dose, calculez le délai écoulé depuis le moment où vous auriez dû prendre la dose oubliée.

- **Si un délai de moins de 6 heures** s'est écoulé depuis le moment de la dose oubliée, du matin ou du soir, prenez le ou les comprimé(s) oublié(s) dès que possible. Prenez ensuite les doses suivantes à l'heure habituelle.
- **Si un délai de plus de 6 heures** s'est écoulé :
 - **si vous avez oublié une dose du matin** de Kaftrio, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas la dose du soir d'ivacaftor. Prenez la dose du matin suivante à l'heure habituelle.
 - **si vous avez oublié une dose du soir** d'ivacaftor, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez le lendemain et prenez la dose du matin de Kaftrio à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser les comprimés que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Kaftrio

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à prendre Kaftrio. Il est important de prendre ce médicament régulièrement. Ne modifiez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Signes possibles de problèmes hépatiques

Atteinte hépatique et dégradation de la fonction hépatique chez les patients présentant une maladie hépatique sévère. La dégradation de la fonction hépatique peut être grave et il peut s'avérer nécessaire de réaliser une greffe de foie.

Les augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Les symptômes suivants peuvent être des signes de problèmes hépatiques :

- douleur ou gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen ;
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- urines foncées.

Dépression.

Les signes comprennent : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- rash (éruption cutanée) (plus fréquent chez les femmes que chez les hommes).

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez un rash.

Autres effets indésirables observés avec Kaftrio :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- sensations vertigineuses ;
- infection des voies respiratoires supérieures (rhume) ;
- douleur oropharyngée (mal de gorge) ;
- congestion nasale ;
- douleurs gastriques ou abdominales ;
- diarrhée ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (signes d'atteinte du foie) ;
- modifications de la flore bactérienne présente dans les expectorations ;
- augmentation du taux de créatine kinase (signe d'atteinte du tissu musculaire) montrée par les analyses de sang.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- grippe ;
- respiration anormale (essoufflement ou difficultés pour respirer) ;
- taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie) ;

- nez qui coule ;
- problèmes de sinus (congestion des sinus) ;
- rougeur ou douleur dans la gorge ;
- problèmes d'oreilles : douleur ou gêne dans l'oreille, tintements dans les oreilles, inflammation du tympan ;
- sensations de vertiges ou tournoisements (trouble de l'oreille interne) ;
- gaz intestinaux (flatulences) ;
- boutons et points noirs (acné) ;
- démangeaisons ;
- masse dans le sein ;
- nausées.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- problèmes de sein et de mamelon : inflammation, douleur ;
- hypertrophie des seins chez les hommes ;
- augmentations de la pression artérielle ;
- respiration sifflante ;
- oreille bouchée (congestion de l'oreille).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte du foie (atteinte hépatique),
- augmentation du taux de bilirubine (montrée par les analyses de sang effectuées pour un bilan hépatique).

Effets indésirables supplémentaires chez les adolescents

Les effets indésirables rapportés chez les adolescents sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [les systèmes nationaux de déclaration décrits en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kaftrio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kaftrio

- Les substances actives sont l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 37,5 mg d'ivacaftor, 25 mg de tezacaftor et 50 mg d'elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : hypromellose (E464), succinate d'acétate d'hypromellose, laurilsulfate de sodium (E487), croscarmellose sodique (E468), cellulose microcristalline (E460(i)) et stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Voir la fin de la rubrique 2 pour des informations importantes à propos des composants de Kaftrio.

Comment se présente Kaftrio et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg sont des comprimés oblongs de couleur orange clair portant la mention « T50 » sur une face et unis sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg sont des comprimés oblongs de couleur orange portant la mention « T100 » sur une face et unis sur l'autre face.

Kaftrio est disponible en boîte de 56 comprimés (4 plaquettes dans une pochette en carton contenant chacune 14 comprimés).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande
Tél. : +353 (0)1 761 7299

Fabricant

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Notice : Information du patient

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament, car elle contient des informations importantes pour lui/elle.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kaftrio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant prenne Kaftrio
3. Comment prendre Kaftrio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kaftrio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kaftrio et dans quels cas est-il utilisé

Kaftrio contient trois substances actives : l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor. Le médicament aide les cellules pulmonaires à mieux fonctionner chez certains patients atteints de mucoviscidose. La mucoviscidose est une maladie héréditaire dans laquelle les poumons et l'appareil digestif sont obstrués par un mucus épais et collant.

Kaftrio pris avec l'ivacaftor en granulés est utilisé chez **les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del*** du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio est destiné à être un traitement au long cours.

Kaftrio agit sur une protéine appelée CFTR. Cette protéine est défectueuse chez les personnes atteintes de mucoviscidose lorsqu'elles sont porteuses d'une mutation du gène *CFTR*.

Kaftrio est pris habituellement avec un autre médicament, l'ivacaftor. L'ivacaftor permet à la protéine de mieux fonctionner tandis que le tezacaftor et l'elexacaftor augmentent la quantité de protéines présentes à la surface cellulaire.

Kaftrio (pris avec l'ivacaftor) aide votre enfant à respirer en améliorant sa fonction pulmonaire. Vous pourrez également remarquer que votre enfant n'est plus malade aussi souvent ou qu'il lui est plus facile de prendre du poids.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant prenne Kaftrio

Votre enfant ne doit jamais prendre Kaftrio :

- **s'il/si elle est allergique** à l'ivacaftor, au tezacaftor, à l'alexacaftor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si c'est le cas, **adressez-vous au médecin de votre enfant**, et ne donnez pas ce médicament à votre enfant.

Avertissements et précautions

- **Adressez-vous au médecin de votre enfant si votre enfant a une maladie du foie** ou en a eu une dans le passé. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose du traitement de votre enfant.
- Avant et pendant le traitement par Kaftrio, votre médecin fera pratiquer **certaines analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement du foie** de votre enfant, en particulier si les analyses de sang de votre enfant avaient montré des taux élevés des enzymes hépatiques dans le passé. Les taux sanguins d'enzymes hépatiques peuvent augmenter chez les patients traités par Kaftrio.

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente des symptômes de problèmes hépatiques. Ceux-ci sont énumérés à la rubrique 4.

- Des cas de dépression (incluant des idées et comportements suicidaires), apparaissant généralement au cours des trois premiers mois de traitement, ont été rapportés chez des patients traités par Kaftrio. Consultez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide.
- **Adressez-vous au médecin de votre enfant si votre enfant a une maladie des reins** ou en a eu une dans le passé.
- **Adressez-vous au médecin de votre enfant** avant le début du traitement par Kaftrio si votre enfant a reçu une **greffe d'organe**.
- **Le médecin de votre enfant pourra effectuer des examens ophtalmologiques** avant et pendant le traitement par Kaftrio. Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sans effet sur la vision sont survenus chez certains enfants et adolescents recevant ce traitement.

Enfants de moins de 2 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans car on ne sait pas si Kaftrio granulé est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Kaftrio

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kaftrio agit ou peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. En particulier, informez le médecin de votre enfant si votre enfant prend l'un des médicaments énumérés ci-dessous. Si votre enfant prend l'un de ces médicaments, son médecin en modifiera peut-être la dose.

- **médicaments antifongiques** (utilisés dans le traitement des infections fongiques ou mycoses), par exemple fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole ;
- **antibiotiques** (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple clarithromycine, érythromycine, rifampicine, rifabutine et télithromycine ;
- **antiépileptiques** (utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie ou des convulsions), par exemple carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne ;
- **médicaments à base de plantes**, par exemple millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
- **immunosuppresseurs** (utilisés après une greffe d'organe), par exemple ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus ;

- **hétérosides cardiotoniques** (utilisés dans le traitement de certaines affections cardiaques), par exemple digoxine ;
- **anticoagulants** (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang), par exemple warfarine ;
- **antidiabétiques**, par exemple glimépiride, glipizide, glibenclamide, natéglinide et répaglinide ;
- **médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang**, par exemple pitavastatine et rosuvastatine ;
- **médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle**, par exemple vérapamil.

Kaftrio avec des aliments et boissons

Évitez de donner à votre enfant des aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Kaftrio en augmentant la quantité du médicament dans l'organisme de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kaftrio peut provoquer des sensations vertigineuses. Votre enfant ne doit pas faire de la bicyclette, ni effectuer d'autres activités nécessitant toute son attention s'il/si elle ressent des sensations vertigineuses.

Kaftrio granulés contient du lactose et du sodium

Si le médecin de votre enfant vous a informé(e) que votre enfant présente une intolérance à certains sucres, contactez-le avant que votre enfant prenne ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Kaftrio

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications de son médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès du médecin de votre enfant ou de votre pharmacien en cas de doute.

Le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient à votre enfant. Votre enfant doit continuer à utiliser tous ses autres médicaments, sauf si son médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

En général, Kaftrio est pris avec l'ivacaftor.

Dose recommandée chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans

Âge	Poids	Dose du matin	Dose du soir
2 à moins de 6 ans	10 kg à < 14 kg	Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 59,5 mg granulés
6 à moins de 6 ans	≥ 14 kg	Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés

Votre enfant doit prendre les doses du matin et du soir régulièrement à 12 heures d'intervalle environ.

Les granulés sont pris par voie orale.

Préparation des granulés de Kaftrio :

- Tenir le sachet de granulés avec le trait de coupe vers le haut.
- Agiter doucement le sachet pour que les granulés de Kaftrio se déposent.
- Ouvrir le sachet en le déchirant ou en le découpant le long du trait de coupe.

- Verser délicatement tout le contenu du sachet dans un petit récipient (par exemple un bol vide) contenant 5 ml d'aliment semi-liquide ou de liquide.
 - L'aliment ou le liquide doit être à température ambiante ou inférieure.
 - Les aliments semi-liquides ou les liquides sont par exemple les compotes de fruits, les yaourts aromatisés ou le gâteau de riz et le lait ou les jus de fruit.
- Mélanger les granulés de Kaftrio avec l'aliment ou le liquide.

Une fois le médicament mélangé, il doit être administré à votre enfant dans l'heure qui suit. Il convient de s'assurer que le médicament est ingéré en totalité.

Les doses de Kaftrio et d'ivacaftor doivent être prises avec des aliments contenant des graisses.

Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Les autres aliments contenant des graisses sont :

- fromage, lait entier, laitages entiers, yaourt, chocolat ;
- viandes, poissons gras ;
- avocat, houmous, produits à base de soja (tofu) ;
- fruits à coque, barres ou boissons nutritives contenant des graisses.

Évitez de donner à votre enfant des aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement par Kaftrio. Voir *Kaftrio avec des aliments et boissons* à la rubrique 2 pour plus d'informations.

Si votre enfant a des problèmes hépatiques modérés ou sévères, son médecin pourra réduire la dose de ses médicaments ou décider d'arrêter le traitement par Kaftrio. Voir également *Avertissements et précautions* à la rubrique 2.

Si votre enfant a pris plus de Kaftrio qu'il/elle n'aurait dû

Demandez conseil au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien. Si possible, emportez le médicament de votre enfant et cette notice avec vous. Votre enfant pourra présenter des effets indésirables, notamment ceux mentionnés dans la rubrique 4 ci-après.

Si vous oubliez de donner Kaftrio à votre enfant

Si vous avez oublié de donner une dose à votre enfant, calculez le délai écoulé depuis le moment où il/elle aurait dû prendre la dose oubliée.

- **Si un délai de moins de 6 heures** s'est écoulé depuis le moment de la dose oubliée, du matin ou du soir, donnez la dose oubliée dès que possible à votre enfant. Donnez ensuite les doses suivantes à l'heure habituelle.
- **Si un délai de plus de 6 heures** s'est écoulé :
 - **si vous avez oublié de donner une dose du matin** de Kaftrio, donnez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne donnez pas la dose du soir d'ivacaftor. Donnez la dose de Kaftrio du matin suivante à l'heure habituelle.
 - **si vous avez oublié de donner une dose du soir** d'ivacaftor, ne donnez pas la dose oubliée. Attendez le lendemain et donnez la dose du matin de Kaftrio à l'heure habituelle.

Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

Si vous arrêtez de donner Kaftrio à votre enfant

Vous devez donner Kaftrio à votre enfant aussi longtemps que son médecin le recommande. N'arrêtez pas le traitement sans l'avis de son médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Signes possibles de problèmes hépatiques

Atteinte hépatique et dégradation de la fonction hépatique chez les patients présentant une maladie hépatique sévère. La dégradation de la fonction hépatique peut être grave et il peut s'avérer nécessaire de réaliser une greffe de foie.

Les augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Les symptômes suivants peuvent être des signes de problèmes hépatiques :

- douleur ou gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen ;
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- urines foncées.

Dépression.

Les signes comprennent : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel.

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un de ces symptômes pendant le traitement.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- rash (éruption cutanée) (plus fréquent chez les femmes que chez les hommes).

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si vous remarquez un rash.

Autres effets indésirables observés avec Kaftrio :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- sensations vertigineuses ;
- infection des voies respiratoires supérieures (rhume) ;
- douleur oropharyngée (mal de gorge) ;
- congestion nasale ;
- douleurs gastriques ou abdominales ;
- diarrhée ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (signes d'atteinte du foie) ;
- modifications de la flore bactérienne présente dans les expectorations ;
- augmentation du taux de créatine kinase (signe d'atteinte du tissu musculaire) montrée par les analyses de sang.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- grippe ;
- respiration anormale (essoufflement ou difficultés pour respirer) ;
- taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie) ;
- nez qui coule ;
- problèmes de sinus (congestion des sinus) ;
- rougeur ou douleur dans la gorge ;
- problèmes d'oreilles : douleur ou gêne dans l'oreille, tintements dans les oreilles, inflammation du tympan ;
- sensations de vertiges ou tournoisements (trouble de l'oreille interne) ;
- gaz intestinaux (flatulences) ;
- boutons et points noirs (acné) ;

- démangeaisons ;
- masse dans le sein ;
- nausées.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- problèmes de sein et de mamelon : inflammation, douleur ;
- hypertrophie des seins chez les hommes ;
- augmentations de la pression artérielle ;
- respiration sifflante ;
- oreille bouchée (congestion de l'oreille).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte du foie (atteinte hépatique),
- augmentation du taux de bilirubine (montrée par les analyses de sang effectuées pour un bilan hépatique).

Effets indésirables supplémentaires chez les adolescents

Les effets indésirables rapportés chez les adolescents sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via les systèmes nationaux de déclaration décrits en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kaftrio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kaftrio

- Les substances actives sont l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés

Chaque sachet contient 60 mg d'ivacaftor, 40 mg de tezacaftor et 80 mg d'elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés

Chaque sachet contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

- Les autres composants sont : silice colloïdale anhydre (E551), croscarmellose sodique (E468), hypromellose (E464), succinate d'acétate d'hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470b), mannitol (E421), laurilsulfate de sodium (E487) et sucralose (E955).

Voir la fin de la rubrique 2 pour des informations importantes à propos des composants de Kaftrio.

Comment se présente Kaftrio et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés de Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg sont des granulés édulcorés non aromatisés de couleur blanche à blanc cassé conditionnés dans un sachet scellé.

Les granulés de Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg sont des granulés édulcorés non aromatisés de couleur blanche à blanc cassé conditionnés dans un sachet scellé.

Kaftrio est disponible en boîte de 28 sachets (4 pochettes hebdomadaires contenant chacune 7 sachets).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande
Tél. : +353 (0)1 761 7299

Fabricant

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.