



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/825530/2015  
EMA/H/C/002494

## Résumé EPAR à l'intention du public

---

# Kalydeco

ivacaftor

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Kalydeco. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Kalydeco.

### Qu'est-ce que Kalydeco?

Kalydeco est un médicament qui contient le principe actif ivacaftor. Il est disponible sous forme de comprimés (150 mg) et de granules (50 mg et 75 mg) dans un sachet.

### Dans quel cas Kalydeco est-il utilisé?

Kalydeco est utilisé pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de deux ans et plus, porteurs de l'une des neuf mutations du gène codant pour la protéine appelée régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Ces mutations sont les suivantes: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* et *S549R* (également connues sous le nom de mutations de défaut de régulation).

Kalydeco est également administré aux patients âgés de 18 ans et plus atteints de mucoviscidose et qui sont porteurs de la mutation *R117H* dans le gène *CFTR*.

La mucoviscidose est une maladie héréditaire qui touche les cellules sécrétant du mucus dans les poumons, ainsi que les cellules qui produisent les sucs digestifs dans les glandes intestinales et pancréatiques. Chez les patients souffrant de mucoviscidose, ces sécrétions deviennent alors épaisses et provoquent des blocages. L'accumulation de sécrétions épaisses et gluantes dans les poumons provoque une inflammation et une infection à long terme. Dans l'intestin, le blocage des



conduits pancréatiques et hépatiques ainsi que la production de sucs digestifs anormaux ralentissent la digestion des aliments, provoquant une croissance insuffisante.

Étant donné que le nombre de patients atteints de mucoviscidose est faible, la maladie est considérée comme «rare». C'est pourquoi Kalydeco a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares), le 8 juillet 2008.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

## **Comment Kalydeco est-il utilisé?**

Kalydeco ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et uniquement à des patients chez lesquels la présence de l'une des dix mutations susmentionnées est confirmée.

Les granules devraient être utilisées chez les enfants âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg. Elles devraient être mélangées avec 5 ml d'aliments mous ou de liquide afin d'en faire une suspension à absorber par la bouche. Chez les enfants pesant entre 14 et 25 kg, la dose recommandée est de 75 mg deux fois par jour. Chez les enfants pesant moins de 14 kg, la dose recommandée est de 50 mg deux fois par jour.

Les comprimés s'emploient chez les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant 25 kg et plus. La dose recommandée est d'une gélule de 150 mg deux fois par jour.

Les comprimés ou les granules devraient être pris à 12 heures d'intervalle avec des repas contenant des graisses, préparés avec du beurre ou des huiles ou contenant des œufs, du fromage, des fruits à coque, du lait entier ou de la viande. La consommation de pamplemousse ou d'oranges amères doit être évitée pendant le traitement par Kalydeco, car ces aliments peuvent modifier la manière dont le médicament est absorbé et dégradé dans le corps.

Des analyses de sang destinées à vérifier la fonction hépatique doivent être effectuées avant de commencer le traitement avec Kalydeco et régulièrement pendant le traitement. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, le traitement par Kalydeco ne doit être instauré que si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Leur traitement devrait être démarré à une dose plus faible et administré un jour sur deux. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de Kalydeco chez les patients prenant certains types de médicaments.

Pour plus d'informations, voir le résumé des caractéristiques du produit (également compris dans l'EPAR).

## **Comment Kalydeco agit-il?**

La mucoviscidose est due à une mutation dans le gène CFTR, qui induit des problèmes au niveau de canaux à protéines intervenant dans la production du mucus et des sucs digestifs. Ces canaux sont utilisés pour le transport d'ions (des atomes et des molécules portant une charge électrique) vers l'intérieur et hors des cellules sécrétant du mucus. Lorsque les canaux sont défectueux, le mucus et les sucs digestifs deviennent anormalement épais.

Le principe actif de Kalydeco, l'ivacaftor, augmente l'activité des canaux défectueux chez les patients porteurs des mutations *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*. Cela normalise le transport d'ions à travers les canaux, rend les sécrétions moins épaisses et soulage ainsi les symptômes de la maladie.

## Quelles études ont été menées sur Kalydeco?

Kalydeco a été comparé avec un placebo dans deux études principales incluant 219 patients atteints de mucoviscidose, porteurs de la mutation *G551D*. L'une des études a été menée chez des patients âgés de plus de douze ans, tandis que la seconde étude a été réalisée chez des patients âgés de six à douze ans.

Une troisième étude a porté sur l'efficacité de Kalydeco chez les patients touchés par la mucoviscidose en raison de plusieurs mutations autres que *G551D*. Cette étude incluait 39 patients de plus de six ans et a comparé Kalydeco à un placebo.

Une quatrième étude a examiné l'efficacité de Kalydeco chez les patients souffrant de mucoviscidose et porteurs de la mutation *R117H*. L'étude comprenait 69 patients âgés de 6 ans et plus.

La principale mesure d'efficacité de ces études était basée sur les améliorations chez les patients du pourcentage du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédit, ajusté en fonction de l'âge, de la taille et du sexe du patient. Le VEMS est le volume d'air maximal qu'une personne peut expirer pendant une seconde et permet d'évaluer dans quelle mesure les poumons fonctionnent bien.

Une cinquième étude a examiné la sécurité de Kalydeco granules chez 34 patients âgés entre 2 et 5 ans souffrant de mucoviscidose en raison d'une mutation *G551D* ou *S549N*. L'étude a pris en compte le poids corporel et la quantité de chlorure dans la transpiration, les deux étant réduits chez les patients souffrant de mucoviscidose.

## Quel est le bénéfice démontré par Kalydeco au cours des études?

Kalydeco s'est avéré efficace s'agissant de l'amélioration la fonction pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *G551D*. Après 24 semaines de traitement, les patients âgés de 12 ans et plus, qui avaient pris Kalydeco, présentaient une amélioration moyenne du VEMS de 10,6 % par rapport aux patients sous placebo. Des résultats similaires ont été observés chez les patients âgés de 6 à 11 ans, chez lesquels le traitement par Kalydeco a induit une amélioration du VEMS de 12,5 % par rapport aux patients sous placebo.

Kalydeco s'est également avéré efficace chez les patients porteurs de mutations autres que *G551D*. Dans la troisième étude, après 8 semaines de traitement, les patients sous Kalydeco présentaient une amélioration moyenne de 10,7 % par rapport aux patients sous placebo. Dans la quatrième étude réalisée sur des patients porteurs de la mutation *R117H*, aucune différence n'a été observée entre les patients sous placebo et ceux sous Kalydeco chez les enfants âgés de 6 ans et plus. Cependant, l'analyse du seul sous-groupe de patients âgés de 18 ans et plus a montré une amélioration moyenne d'environ 5% chez les patients sous Kalydeco comparés avec les patients prenant le placebo.

Dans l'étude sur les enfants âgés entre 2 et 5 ans, les granules de Kalydeco avaient un effet positif sur le poids corporel et la quantité de chlorure contenue dans la transpiration.

## Quel est le risque associé à l'utilisation de Kalydeco?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Kalydeco chez les patients âgés de 6 ans et plus sont les suivants: maux de tête (23,9%), mal de gorge (22%), infection des voies respiratoires supérieures (rhumes, 22%), congestion nasale (20,2%), douleurs abdominales (15,6 %), nasopharyngite (inflammation du nez et de la gorge, 14,7%), diarrhée (12,8 %), vertiges (9,2

%), éruptions cutanées (12,8 %), contamination bactérienne de l'expectoration (7,3 %) et une augmentation de certaines enzymes du foie (12,8%).

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, les effets secondaires les plus couramment observés sont: congestion nasale (26,5%), infection des voies respiratoires supérieures (23,5%), augmentation des enzymes du foie (14,7%), éruption cutanée (11,8%) et contamination bactérienne de l'expectoration (11,8%).

Pour une description complète des effets indésirables et des restrictions observées sous Kalydeco, voir la notice.

## **Pourquoi Kalydeco a-t-il été approuvé?**

Il a été démontré que Kalydeco améliore la fonction pulmonaire chez les patients âgés de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de défaut de régulation *CFTR* sur 9, ainsi que chez les patients âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H*. Des données supplémentaires corroborent également l'efficacité de Kalydeco chez les enfants âgés entre 2 et 5 ans porteurs d'une mutation *G551D* ou *S549N*. Il a également été démontré que ce médicament présente un profil de sécurité acceptable. Le CHMP a estimé que les bénéfices de Kalydeco sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament. Cependant, le CHMP a également noté qu'il y avait des données limitées concernant les effets du médicament à plus long terme et que des données complémentaires doivent être présentées par la société.

## **Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Kalydeco?**

Un plan de gestion des risques a été élaboré pour s'assurer que Kalydeco est utilisé d'une manière aussi sûre que possible. Sur la base de ce plan, des informations de sécurité ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice de Kalydeco, y compris les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients.

En outre, la société est en train de mener une étude observationnelle sur 5 ans en vue d'évaluer les effets à long terme du médicament, ainsi qu'une étude observationnelle sur 6 ans chez des enfants qui étaient âgés de 2 à 5 ans au moment du début du traitement en vue d'évaluer les effets à long terme du traitement précoce.

## **Autres informations relatives à Kalydeco**

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Kalydeco, le 23 juillet 2012.

L'EPAR complet relatif à Kalydeco est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Kalydeco, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Kalydeco est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation).

Dernière mise à jour du présent résumé: 11-2015