



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/688942/2021  
EMA/H/C/002494

## Kalydeco (*ivacaftor*)

Aperçu de Kalydeco et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE)

### Qu'est-ce que Kalydeco et dans quel cas est-il utilisé?

Kalydeco est un médicament qui contient la substance active ivacaftor. Il est utilisé pour le traitement de la mucoviscidose, une maladie héréditaire qui a des effets graves sur les poumons, le système digestif et d'autres organes.

Kalydeco est utilisé en monothérapie pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 4 mois et plus, porteurs de l'une des mutations (modifications) suivantes du gène codant d'une protéine appelée «régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose» (CFTR): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* et *S549R*.

Kalydeco est également utilisé en association avec un médicament contenant du tezacaftor et de l'ivacaftor pour traiter les patients âgés de 6 ans et plus ayant hérité de la mutation *F508del* du gène CFTR de leurs deux parents ou de la mutation *F508del* et de l'une des mutations suivantes du CFTR: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* ou *3849+10kbC→T*.

Kalydeco est aussi utilisé en association avec un autre médicament contenant de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'alexacaftor pour traiter les patients âgés de 6 ans et plus qui sont porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

La mucoviscidose est rare et Kalydeco a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 8 juillet 2008. De plus amples informations sur les désignations de médicaments orphelins peuvent être trouvées ci-après:

[ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556](http://ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556).

### Comment Kalydeco est-il utilisé?

Kalydeco n'est délivré que sur ordonnance. Il ne doit être prescrit que par un médecin expérimenté dans le traitement de la mucoviscidose, et uniquement à des patients chez lesquels la présence de l'une des mutations susmentionnées est confirmée.

Kalydeco est disponible sous forme de comprimés et de granulés en sachet. Les granulés doivent être utilisés chez les nourrissons et enfants âgés d'au moins 4 mois et pesant entre 5 et 25 kg. Ils doivent

---

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



être mélangés avec 5 ml d'aliments mous ou de liquide afin d'en faire une suspension à absorber par voie orale.

Les comprimés s'emploient chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg.

La dose et la fréquence varient selon que Kalydeco est utilisé seul ou en association avec du tezacaftor combiné à de l'ivacaftor ou en association avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'etelexacaftor.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de Kalydeco si le patient prend également un type de médicament appelé «inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4», comme certains antibiotiques ou médicaments contre les infections fongiques, et ces médicaments ne doivent pas être administrés en association avec Kalydeco à des patients âgés de 4 à 6 mois. Il peut également être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation de Kalydeco, voir la notice ou contacter votre médecin ou pharmacien.

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

La mucoviscidose est due à des mutations du gène *CFTR*. Ce gène produit la protéine CFTR, qui agit à la surface des cellules pour réguler la production de mucus et de sucs digestifs. Ces mutations réduisent le nombre de protéines CFTR à la surface des cellules ou affectent le mode d'action de cette protéine.

La substance active de Kalydeco, l'ivacaftor, augmente l'activité de la protéine CFTR défectueuse, ce qui rend le mucus et les sucs digestifs moins épais, contribuant ainsi à soulager les symptômes de la maladie.

## **Quels sont les bénéfices de Kalydeco démontrés au cours des études?**

### **Mutations *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* et *R117H***

Dans le cadre de quatre études principales auprès de patients atteints de mucoviscidose et porteurs de diverses mutations, Kalydeco s'est avéré efficace s'agissant de l'amélioration de la fonction pulmonaire. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans le cadre de ces études était basé sur les améliorations du VEMS des patients. 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. Dans le cadre de ces études, Kalydeco a été comparé à un placebo (traitement fictif).

Deux études portaient sur 219 patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *G551D*. L'une des études a été menée chez des patients âgés de plus de 12 ans, tandis que la deuxième a été réalisée chez des patients âgés de 6 à 11 ans. 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 points de pourcentage 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 provoqué une amélioration du VEMS de 12,5 points de pourcentage par rapport aux patients sous placebo.

La troisième étude a été réalisée auprès de 39 patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose en raison de plusieurs mutations autres que la *G551D*. Après 8 semaines de traitement, les patients sous Kalydeco présentaient une amélioration moyenne du VEMS de 10,7 points de pourcentage par rapport aux patients sous placebo.

La quatrième étude a été réalisée auprès de 69 patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *R117H*. L'analyse du seul sous-groupe de patients âgés de 18 ans et plus a indiqué une amélioration moyenne du VEMS d'environ 5 points de pourcentage chez les patients sous Kalydeco par rapport aux patients prenant le placebo. Aucune différence n'a toutefois été observée entre les enfants âgés de 6 ans et plus sous placebo et ceux sous Kalydeco. L'étude a également examiné les variations du taux de chlorure dans la sueur des patients. Dans tous les groupes d'âge, les patients sous Kalydeco ont présenté une diminution du taux de chlorure dans leur sueur par rapport à ceux sous placebo. Les patients atteints de mucoviscidose présentent des taux élevés de chlorure dans leur sueur parce que la protéine CFTR ne fonctionne pas correctement et une diminution du taux de chlorure dans la sueur peut indiquer que le médicament produit un effet.

Une autre étude a porté sur les granulés de Kalydeco chez 34 patients âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose due à une mutation *G551D* ou *S549N*. L'étude a montré que les granulés de Kalydeco entraînaient une prise de poids corporel et une diminution du taux de chlorure dans la sueur. Les patients atteints de mucoviscidose ont un faible poids corporel en raison de problèmes de digestion des aliments.

Des résultats positifs ont également été obtenus avec les granulés de Kalydeco dans le cadre d'une étude réalisée auprès de 6 enfants âgés de 4 mois à moins de 6 mois, 11 enfants âgés de 6 mois à moins de 12 mois, et 19 enfants âgés de 12 mois à moins de 24 mois.

**Mutation *F508del* héritée des deux parents ou mutation *F508del* héritée d'un des parents et une des mutations suivantes héritée du second parent: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* ou *3849+10kbC→T*.**

L'efficacité de Kalydeco pris en association avec du tezacaftor combiné à de l'ivacaftor pour améliorer la fonction pulmonaire a été démontrée dans le cadre de deux études principales portant sur des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus et dans une étude menée auprès de patients âgés de 6 à 12 ans.

La première étude portait sur 510 patients atteints de mucoviscidose ayant hérité de la mutation *F508del* de leurs deux parents. Kalydeco, pris en association avec du tezacaftor combiné à de l'ivacaftor, a été comparé avec un placebo. Après 24 semaines de traitement, les patients ayant pris ces médicaments présentaient une amélioration moyenne du VEMS de 3,4 points de pourcentage, contre une diminution de 0,6 point de pourcentage chez les patients ayant pris un placebo.

La deuxième étude portait sur 248 patients atteints de mucoviscidose ayant hérité de la mutation *F508del* d'un de leurs parents et qui étaient également porteurs d'une autre mutation du *CFTR*. Kalydeco, pris en association avec du tezacaftor combiné à de l'ivacaftor, a été comparé avec Kalydeco administré seul et avec un placebo. La fonction pulmonaire a été mesurée après 4 et 8 semaines de traitement. Les patients ayant pris Kalydeco en association avec du tezacaftor combiné à de l'ivacaftor présentaient une amélioration moyenne du VEMS de 6,5 points de pourcentage, contre une amélioration de 4,4 points de pourcentage chez les patients ayant pris Kalydeco seul et une diminution de 0,3 point de pourcentage chez ceux ayant pris le placebo.

L'étude réalisée sur des patients âgés de 6 à 12 ans a été menée auprès de 69 patients porteurs de la mutation *F508del*, soit héritée de leurs deux parents, soit héritée d'un parent et associée à une autre mutation. Cette étude examinait une mesure de maladie pulmonaire appelée «indice de clairance pulmonaire» (LCI). Après 8 semaines de traitement, les patients qui prenaient Kalydeco en association avec du tezacaftor combiné à de l'ivacaftor présentaient une diminution modérée du LCI, ce qui peut indiquer que le médicament produit un effet.

## **Mutation *F508del* héritée des deux parents ou mutation *F508del* héritée d'un des parents**

Kalydeco pris en association avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor s'est révélé efficace pour améliorer la fonction pulmonaire dans le cadre de trois études principales menées auprès de patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de valeur prédite du VEMS, qui est le VEMS d'une personne comparé à celui d'une personne moyenne présentant des caractéristiques similaires (telles que l'âge, la taille et le sexe). Au début de ces études, les patients présentaient des valeurs moyennes de 60 à 88,8% de celles d'une personne moyenne en bonne santé.

La première étude a porté sur 403 patients âgés de 12 ans et plus porteurs d'une mutation *F508del* et d'un autre type de mutation connue sous le nom de mutation «à fonction minimale».

Après 24 semaines de traitement, les patients ayant pris Kalydeco en association avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor présentaient une amélioration moyenne du pourcentage de valeur prédite du VEMS de 13,9 points de pourcentage, contre une diminution de 0,4 point de pourcentage chez les patients sous placebo.

Dans la seconde étude menée auprès de 107 patients âgés de 12 ans et plus porteurs d'une mutation *F508del* héritée de leurs deux parents, les patients qui avaient pris Kalydeco en association avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor présentaient une augmentation moyenne du pourcentage de valeur prédite du VEMS de 10,4 points de pourcentage, contre une augmentation de 0,4 point de pourcentage chez ceux qui avaient pris une association de Kalydeco et de tezacaftor.

Une troisième étude a été menée auprès de 258 patients âgés de 12 ans et plus porteurs d'une mutation *F508del* ainsi que d'une mutation de régulation du canal chlorure (Gating) ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR (deux autres types de mutation). Les patients ayant pris Kalydeco en association avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor présentaient une augmentation moyenne du pourcentage de valeur prédite du VEMS de 3,7 points de pourcentage, contre une augmentation de 0,2 point de pourcentage chez les patients ayant pris Kalydeco seul ou une association de Kalydeco et de tezacaftor.

La dernière étude a été menée auprès de 66 enfants âgés de 6 à 11 ans ayant hérité de la mutation *F508del* de leurs deux parents ou d'une mutation *F508del* et d'une mutation «à fonction minimale». Kalydeco en association avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor n'a pas été comparé à d'autres traitements. Les patients ont présenté une augmentation du pourcentage de valeur prédite du VEMS et une diminution des taux de chlorure dans la sueur, ce qui correspond aux observations précédentes chez les adultes et les adolescents prenant Kalydeco en association avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor.

## **Quels sont les risques associés à l'utilisation de Kalydeco?**

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Kalydeco (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) sont les suivants: maux de tête, mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures (infection du nez et de la gorge), congestion nasale (obstruction du nez), douleurs abdominales (au niveau du ventre), rhinopharyngite (inflammation du nez et de la gorge), diarrhée, vertiges, éruptions cutanées, contamination bactérienne de l'expectoration (crachat) et augmentation de certaines enzymes du foie. Les effets indésirables graves comprennent une augmentation des enzymes hépatiques, ce qui peut indiquer la présence de lésions au niveau du foie, et des douleurs abdominales.

Pour une description complète des effets indésirables et des restrictions associés à Kalydeco, voir la notice.

## **Pourquoi Kalydeco est-il autorisé dans l'UE?**

Il a été démontré que Kalydeco, utilisé seul ou en association avec du tezacaftor combiné à de l'ivacaftor ou avec de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor, améliore la fonction pulmonaire des patients porteurs de mutations spécifiques, ou les taux de chlorure dans leur sueur. Le médicament présente un profil de sécurité acceptable. L'Agence européenne des médicaments a dès lors estimé que les bénéfices de Kalydeco sont supérieurs à ses risques et a autorisé l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE. Cependant, l'Agence a également relevé que les données concernant les effets du médicament à plus long terme étaient limitées et que des données complémentaires devraient être présentées par la société.

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

La société qui commercialise Kalydeco mène une étude chez des enfants âgés de 2 à 5 ans au moment de l'instauration du traitement afin d'évaluer les effets à long terme d'un traitement précoce.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Kalydeco ont également été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Comme pour tous les médicaments, les données sur l'utilisation de Kalydeco sont surveillées en permanence. Les effets indésirables rapportés avec Kalydeco sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

## **Autres informations relatives à Kalydeco:**

Une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'UE a été délivrée pour Kalydeco, le 23 juillet 2012.

Des informations sur Kalydeco sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous:

[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco).

Dernière mise à jour du présent aperçu: 12-2021.