



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/429853/2023
EMA/H/C/005269

Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

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

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

Kaftrio est un médicament utilisé pour le traitement de patients âgés de 2 ans et plus atteints de mucoviscidose, une maladie héréditaire qui a des effets graves sur les poumons, le système digestif et d'autres organes.

La mucoviscidose peut être causée par diverses mutations (modifications) du gène d'une protéine appelée «régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose» (CFTR). Les humains possèdent deux copies de ce gène, chacune héritée de chaque parent, et la maladie ne survient que lorsque les deux copies présentent une mutation.

Kaftrio est utilisé en association avec l'ivacaftor chez les patients dont la mucoviscidose est due à au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

La mucoviscidose est rare et Kaftrio a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 14 décembre 2018. De plus amples informations sur les désignations de médicaments orphelins peuvent être trouvées ci-après:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182117>

Kaftrio contient les substances actives ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor.

Comment Kaftrio est-il utilisé?

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance. Kaftrio ne doit être prescrit que par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de la mucoviscidose.

Kaftrio est disponible sous la forme de comprimés et de granulés en sachet, en deux dosages différents. La dose et la formulation dépendent de l'âge et du poids corporel du patient. Kaftrio doit être pris le matin avec des aliments contenant des graisses. Il est utilisé en association avec un autre médicament contenant uniquement de l'ivacaftor, qui doit être pris le soir, environ 12 heures après Kaftrio.

Il peut être nécessaire de réduire les doses de Kaftrio et d'ivacaftor si le patient prend également un type de médicament appelé «inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A», tel que certains antibiotiques ou médicaments contre les infections fongiques, car ils peuvent affecter la manière dont Kaftrio et

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

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

An agency of the European Union



l'ivacaftor agissent dans l'organisme. Il se peut que le médecin doive ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Comment Kaftrio agit-il?

La mucoviscidose est due à des mutations du gène *CFTR*. Ce gène est à l'origine de la production de la protéine CFTR, qui agit à la surface des cellules pour réguler la production de mucus dans les poumons et des sucs digestifs dans les intestins. Les mutations réduisent le nombre de protéines CFTR à la surface des cellules ou affectent le mode d'action de la protéine, ce qui se traduit par une trop grande épaisseur du mucus et des liquides digestifs, ce qui entraîne à son tour des blocages, une inflammation, un risque accru d'infections pulmonaires, ainsi que des problèmes de digestion et de croissance.

Deux des substances actives de Kaftrio, l'elexacaftor et le tezacaftor, augmentent le nombre de protéines CFTR à la surface des cellules tandis que l'autre, l'ivacaftor, améliore l'activité de la protéine CFTR défectueuse. Ces actions se combinent pour rendre le mucus pulmonaire et les sucs digestifs moins épais, contribuant ainsi à soulager les symptômes de la maladie.

Quels sont les bénéfices de Kaftrio démontrés au cours des études?

Kaftrio pris en association avec l'ivacaftor a été efficace pour améliorer la fonction pulmonaire dans le cadre de trois études principales menées auprès de patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le VEMS, qui correspond au volume d'air maximal qu'une personne peut expirer en une seconde, comparé aux valeurs 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 référence) de VEMS de 60 à 68 % seulement par rapport à celles observées chez une personne moyenne en bonne santé.

La première étude a porté sur 403 patients porteurs d'une mutation *F508del* et d'un autre type de mutation connu sous le nom de mutation «à fonction minimale». Après 24 semaines de traitement, les patients qui avaient pris Kaftrio et de l'ivacaftor présentaient une augmentation moyenne du VEMS de 13,9 points de pourcentage, contre une diminution de 0,4 point de pourcentage chez ceux qui avaient pris un placebo (un traitement fictif).

Dans la deuxième étude, menée auprès de 107 patients porteurs d'une mutation *F508del* héritée des deux parents, les patients qui avaient pris Kaftrio et de l'ivacaftor présentaient une augmentation moyenne du VEMS de 10,4 points de pourcentage, contre une augmentation de 0,4 point de pourcentage chez ceux qui avaient uniquement pris une association d'ivacaftor et de tezacaftor.

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

Dans une quatrième étude portant sur 66 patients âgés de 6 à moins de 12 ans, il a également été démontré que le traitement par Kaftrio pendant 24 semaines produisait une augmentation moyenne du

VEMS de 10,2 points de pourcentage; ces patients étaient porteurs de la mutation *F508del* de leurs deux parents ou d'une mutation *F508del* et d'une mutation «à fonction minimale». La société a également fourni des preuves à l'appui de l'utilisation de doses plus faibles dans ce groupe, qui ont montré que le médicament était distribué dans l'organisme dans une mesure similaire à celle observée chez les enfants plus âgés et les adultes.

Une autre étude a été menée auprès de 75 enfants âgés de 2 à 5 ans ayant hérité de la mutation *F508del* de leurs deux parents ou d'une mutation *F508del* et d'une mutation «à fonction minimale». Dans cette étude, les patients ont reçu des granulés de Kaftrio pendant 24 semaines et le médicament n'a pas été comparé à d'autres traitements. Les résultats ont montré que le traitement avec des granulés de Kaftrio réduisait le taux de chlorure dans la sueur des patients. 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 du chlorure dans la sueur peut indiquer que le médicament produit un effet. La diminution du taux de chlorure dans la sueur était semblable à celle observée chez des patients plus âgés dans des études antérieures.

L'efficacité de Kaftrio chez les enfants âgés de 2 à 5 ans a également été étayée par des preuves indiquant que le médicament agit de la même manière dans le corps des enfants plus jeunes que dans celui des enfants plus âgés et des adultes.

Quels sont les risques associés à l'utilisation de Kaftrio?

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

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Kaftrio (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) sont notamment les suivants: maux de tête, diarrhées et infections des voies respiratoires supérieures (infections du nez et de la gorge). Des éruptions cutanées peuvent survenir et parfois être graves.

Pourquoi Kaftrio est-il autorisé dans l'UE?

Kaftrio constitue un traitement efficace pour les patients atteints de mucoviscidose qui sont porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*. Ces patients présentent un besoin médical non satisfait important. S'agissant de la sécurité, Kaftrio a été bien toléré. Par conséquent, l'Agence européenne des médicaments a estimé que les bénéfices de Kaftrio sont supérieurs à ses risques et a autorisé l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Kaftrio?

La société qui commercialise Kaftrio réalisera une étude sur la sécurité à long terme de Kaftrio en y incluant les femmes enceintes. Elle réalisera également une étude fondée sur un registre de patients afin de fournir des données sur l'efficacité à long terme de Kaftrio chez les enfants âgés de 2 à 5 ans porteurs d'une mutation *F508del* héritée d'un parent.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Kaftrio 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 Kaftrio sont surveillées en permanence. Les effets indésirables rapportés avec Kaftrio sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

Autres informations relatives à Kaftrio:

Une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'UE a été délivrée pour Kaftrio, le 21 août 2020.

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

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>

Dernière mise à jour du présent aperçu: 10-2023.