



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Καlydeco (ιβακαφτόρη)

Ανασκόπηση του Καlydeco και αιτιολογικό έγκρισης στην ΕΕ

### Τι είναι το Καlydeco και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το Καlydeco είναι φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ιβακαφτόρη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης, μιας κληρονομικής ασθένειας με σοβαρές επιπτώσεις στους πνεύμονες, στο πεπτικό σύστημα και σε άλλα όργανα.

Το Καlydeco χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης σε ασθενείς ηλικίας 4 μηνών και άνω, οι οποίοι φέρουν μία από τις ακόλουθες μεταλλάξεις (αλλαγές) του γονιδίου που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται «ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR)». *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* και *S549R*.

Το Καlydeco χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες τεζακαφτόρη και ιβακαφτόρη για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν κληρονομήσει τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* και από τους δύο γονείς ή έχουν κληρονομήσει τη μετάλλαξη *F508del* σε συνδυασμό με μία από τις παρακάτω μεταλλάξεις στο γονίδιο *CFTR*: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* ή *3849+10kbC→T*.

Το Καlydeco χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη και ελεξακαφτόρη για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν μία τουλάχιστον μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*.

Η κυστική ίνωση είναι «σπάνια» ασθένεια και το Καlydeco χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο που χρησιμοποιείται σε σπάνιες παθήσεις) στις 8 Ιουλίου 2008. Περισσότερες πληροφορίες για τον χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού μπορείτε να βρείτε εδώ

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

### Πώς χρησιμοποιείται το Καlydeco;

Το Καlydeco χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή. Πρέπει να συνταγογραφείται αποκλειστικά από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης και μόνο για ασθενείς με επιβεβαιωμένη την παρουσία των προαναφερόμενων μεταλλάξεων.

**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



Το Kalydeco διατίθεται υπό μορφή δισκίων και κοκκίων σε φακελίσκο. Σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 4 μηνών και άνω και με σωματικό βάρος 5 έως 25 κιλών πρέπει να χορηγούνται τα κοκκία, τα οποία πρέπει να αναμειγνύονται με 5 ml μαλακής τροφής ή υγρού για την παρασκευή εναιωρήματος που λαμβάνεται από το στόμα.

Τα δισκία χορηγούνται σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος 25 κιλά και άνω.

Η δόση και η συχνότητα εξαρτώνται από το εάν το Kalydeco χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τεζακαφτόρη συν ιβακαφτόρη ή σε συνδυασμό με ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη και ελεξακαφτόρη.

Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει επίσης κάποιον «μέτριο ή ισχυρό αναστολέα του CYP3A», όπως ορισμένα αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα, ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή των δόσεων του Kalydeco. Τα εν λόγω φάρμακα δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με Kalydeco σε ασθενείς ηλικίας 4 έως 6 μηνών. Προσαρμογή της δόσης ενδέχεται να απαιτείται επίσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Kalydeco, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **Πώς δρα το Kalydeco;**

Η κυστική ίνωση προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *CFTR*. Το γονίδιο αυτό παράγει την πρωτεΐνη CFTR, η οποία δραστηριοποιείται στην επιφάνεια των κυττάρων και ρυθμίζει την παραγωγή βλέννας και πεπτικών υγρών. Οι μεταλλάξεις μειώνουν τον αριθμό των πρωτεϊνών CFTR στην επιφάνεια των κυττάρων ή επηρεάζουν τον τρόπο λειτουργίας της πρωτεΐνης.

Η δραστική ουσία του Kalydeco, η ιβακαφτόρη, ενισχύει τη δραστηριότητα της ελαττωματικής πρωτεΐνης CFTR. Οι δράσεις αυτές καθιστούν τη βλέννα και τα πεπτικά υγρά λιγότερο παχύρρευστα, βοηθώντας στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου.

## **Ποια είναι τα οφέλη του Kalydeco σύμφωνα με τις μελέτες;**

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

Σε 4 κύριες μελέτες το Kalydeco αποδείχθηκε αποτελεσματικό στη βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων σε ασθενείς με κυστική ίνωση οι οποίοι έφεραν διάφορες μεταλλάξεις. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας στις εν λόγω μελέτες ήταν η βελτίωση του δείκτη FEV<sub>1</sub> των ασθενών. Ο δείκτης FEV<sub>1</sub> είναι η μέγιστη ποσότητα αέρα που μπορεί να εκπνεύσει ένα άτομο σε ένα δευτερόλεπτο και αποτελεί δείκτη της καλής λειτουργίας των πνευμόνων. Στις μελέτες, το Kalydeco συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία).

Σε δύο από τις μελέτες μετείχαν 219 ασθενείς με κυστική ίνωση οι οποίοι έφεραν τη μετάλλαξη *G551D*. Στη μία εκ των μελετών μετείχαν ασθενείς άνω των 12 ετών και στην άλλη ασθενείς ηλικίας από 6 έως 11 ετών. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που έλαβαν Kalydeco παρατηρήθηκε μέση βελτίωση της τιμής FEV<sub>1</sub> μεγαλύτερη κατά 10,6 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και σε ασθενείς ηλικίας από 6 έως 11 ετών, στους οποίους η θεραπεία με Kalydeco επέφερε βελτίωση κατά 12,5 ποσοστιαίες μονάδες περισσότερες από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Στην τρίτη μελέτη μετείχαν 39 ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών με κυστική ίνωση οφειλόμενη σε διάφορες μεταλλάξεις πέραν της *G551D*. Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, στους ασθενείς που έλαβαν Kalydeco παρατηρήθηκε μέση βελτίωση στο FEV<sub>1</sub> κατά 10,7 ποσοστιαίες μονάδες περισσότερες σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στην τέταρτη μελέτη μετείχαν 69 ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με κυστική ίνωση οι οποίοι έφεραν τη μετάλλαξη *R117H*. Κατά την επιμέρους ανάλυση της υποομάδας ασθενών ηλικίας 18 ετών και άνω, διαπιστώθηκε μέση βελτίωση της FEV<sub>1</sub> κατά 5 ποσοστιαίες μονάδες περίπου στους ασθενείς που έλαβαν Kalydeco σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και του Kalydeco σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω. Η μελέτη εξέτασε επίσης τις μεταβολές στα επίπεδα χλωρίου στον ιδρώτα των ασθενών. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα χλωρίου του ιδρώτα των ασθενών που έλαβαν Kalydeco σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν υψηλά επίπεδα χλωρίου στον ιδρώτα λόγω της δυσλειτουργίας της CFTR. Η μείωση των επιπέδων χλωρίου στον ιδρώτα μπορεί να αποτελεί ένδειξη της αποτελεσματικής δράσης του φαρμάκου.

Σε μια άλλη μελέτη διερευνήθηκαν τα κοκκία Kalydeco σε 34 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 έως 5 ετών, οι οποίοι έπασχαν από κυστική ίνωση λόγω μετάλλαξης *G551D* ή *S549N*. Η μελέτη κατέδειξε ότι τα κοκκία Kalydeco είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους και τη μείωση της ποσότητας χλωρίου στον ιδρώτα. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν χαμηλό σωματικό βάρος λόγω προβλημάτων στην πέψη της τροφής.

Θετικά ήταν επίσης τα αποτελέσματα για τα κοκκία Kalydeco σύμφωνα με μια μελέτη στην οποία μετείχαν 6 παιδιά ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών, 11 παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών και 19 παιδιά ηλικίας 12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών.

**Μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς ή μετάλλαξη *F508del* από τον έναν γονέα και μία από τις ακόλουθες μεταλλάξεις από τον δεύτερο γονέα: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* ή *3849+10kbC→T***

Το Kalydeco συγχρησιμοποιούμενο με τεζακαφτόρη συν ιβακαφτόρη αποδείχθηκε αποτελεσματικό στη βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων σε δύο κύριες μελέτες στις οποίες μετείχαν ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που έπασχαν από κυστική ίνωση, καθώς και σε μία μελέτη στην οποία μετείχαν ασθενείς ηλικίας από 6 έως 12 ετών.

Στην πρώτη μελέτη μετείχαν 510 ασθενείς με κυστική ίνωση, οι οποίοι κληρονόμησαν τη μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς. Το Kalydeco, συγχρησιμοποιούμενο με τεζακαφτόρη συν ιβακαφτόρη, συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, ο δείκτης FEV<sub>1</sub> παρουσίασε μέση αύξηση της τάξης των 3,4 ποσοστιαίων μονάδων (%) στους ασθενείς που έλαβαν τα φάρμακα και πτώση 0,6 ποσοστιαίων μονάδων στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στη δεύτερη μελέτη μετείχαν 248 ασθενείς με κυστική ίνωση, οι οποίοι κληρονόμησαν τη μετάλλαξη *F508del* από έναν γονέα και παρουσίαζαν και έτερη μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR*. Το Kalydeco, συγχρησιμοποιούμενο με τεζακαφτόρη συν ιβακαφτόρη, συγκρίθηκε με μονοθεραπεία με Kalydeco και με εικονικό φάρμακο. Η πνευμονική λειτουργία μετρήθηκε μετά από 4 και μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που έλαβαν Kalydeco και τεζακαφτόρη συν ιβακαφτόρη ο δείκτης FEV<sub>1</sub> παρουσίασε μέση αύξηση της τάξης των 6,5 ποσοστιαίων μονάδων (%), ενώ στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με Kalydeco η αύξηση ήταν της τάξης των 4,4 ποσοστιαίων μονάδων, στους δε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ο δείκτης σημείωσε πτώση κατά 0,3 ποσοστιαίες μονάδες.

Στη μελέτη που αφορούσε την ηλικιακή ομάδα 6 έως 12 ετών μετείχαν 69 ασθενείς με κυστική ίνωση, οι οποίοι κληρονόμησαν τη μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς ή από έναν γονέα σε συνδυασμό με έτερη μετάλλαξη. Η μελέτη εξέτασε τα αποτελέσματα του αποκαλούμενου δείκτη κάθαρσης των πνευμόνων (LCI), ο οποίος χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της πνευμονοπάθειας. Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που έλαβαν Kalydeco σε συνδυασμό με τεζακαφτόρη συν ιβακαφτόρη παρουσίασαν μέτρια μείωση του LCI, το οποίο μπορεί να υποδεικνύει ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό.

### **Μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς ή μετάλλαξη *F508del* από έναν γονέα**

Το Kalydeco συγχρησιμοποιείται με ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη και ελεξακαφτόρη αποδείχθηκε αποτελεσματικό στη βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων σε τέσσερις βασικές μελέτες στις οποίες μετείχαν ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που έπασχαν από κυστική ίνωση. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν ο  $ppFEV_1$ , ήτοι ο  $FEV_1$  ενός ατόμου σε σύγκριση με τον αντίστοιχο δείκτη μέσου ατόμου με παρόμοια χαρακτηριστικά (όπως η ηλικία, το ύψος και το φύλο). Στις εν λόγω μελέτες, οι ασθενείς ξεκίνησαν με μέσες τιμές που αντιστοιχούν στο 60 έως 88,8% των τιμών που αναμένεται να έχει ένα μέσο υγιές άτομο.

Στην πρώτη μελέτη μετείχαν 403 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με μετάλλαξη *F508del* και έναν άλλο τύπο μετάλλαξης, γνωστό ως μετάλλαξη «ελάχιστης λειτουργίας». Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, ο δείκτης  $ppFEV_1$  παρουσίασε μέση αύξηση της τάξης των 13,9 ποσοστιαίων μονάδων (%) στους ασθενείς που έλαβαν Kalydeco και ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη συν ελεξακαφτόρη και πτώση 0,4 ποσοστιαίων μονάδων στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στη δεύτερη μελέτη, στην οποία μετείχαν 107 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς, οι ασθενείς που έλαβαν Kalydeco και ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη συν ελεξακαφτόρη παρουσίασαν μέση αύξηση του  $ppFEV_1$  κατά 10,4 ποσοστιαίες μονάδες σε σύγκριση με αύξηση κατά 0,4 ποσοστιαίες μονάδες στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό Kalydeco και τεζακαφτόρη.

Σε μια τρίτη μελέτη μετείχαν 258 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με μετάλλαξη *F508del* συν μια ενζυμική ή υπολειμματική μετάλλαξη της δραστηριότητας CFTR (δύο άλλοι τύποι μεταλλάξεων). Οι ασθενείς που έλαβαν Kalydeco σε συνδυασμό με ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη και ελεξακαφτόρη παρουσίασαν μέση αύξηση του  $ppFEV_1$  κατά 3,7 ποσοστιαίες μονάδες σε σύγκριση με την αύξηση κατά 0,2 ποσοστιαίες μονάδες που παρουσίασαν οι ασθενείς που έλαβαν μόνο Kalydeco ή συνδυασμό Kalydeco και τεζακαφτόρης.

Στην τελευταία μελέτη μετείχαν 66 παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών είτε με μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς είτε με μετάλλαξη *F508del* και μετάλλαξη «ελάχιστης λειτουργίας». Το Kalydeco σε συνδυασμό με ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη και ελεξακαφτόρη δεν συγκρίθηκε με άλλες θεραπείες. Οι ασθενείς παρουσίασαν αύξηση του δείκτη  $ppFEV_1$  και μείωση στα επίπεδα χλωρίου του ιδρώτα, παρόμοια με τις προηγούμενες παρατηρήσεις σε ενήλικες και εφήβους που έλαβαν Kalydeco σε συνδυασμό με ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη και ελεξακαφτόρη.

### **Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το Kalydeco;**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Kalydeco (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι κεφαλαλγία, πονόλαιμος, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (λοιμώξεις της μύτης και του φάρυγγα), ρινική συμφόρηση (μπουκωμένη μύτη), κοιλιακό άλγος, ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή της μύτης και του φάρυγγα), διάρροια, ζάλη, εξάνθημα, βακτήρια στα πτύελα και αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων. Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

περιλαμβάνονται αυξημένα ηπατικά ένζυμα, τα οποία ενδεχομένως να αποτελούν ένδειξη ηπατικής βλάβης, και κοιλιακό άλγος.

Για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών και των περιορισμών που έχουν αναφερθεί με το Kalydeco συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Kalydeco στην ΕΕ;**

Το Kalydeco χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τεζακαφτόρη συν ιβακαφτόρη ή με ιβακαφτόρη, τεζακαφτόρη και ελεξακαφτόρη αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τη λειτουργία των πνευμόνων ή μειώνει τα επίπεδα χλωρίου ιδρώτα σε ασθενείς με συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Η εικόνα ασφάλειας του φαρμάκου είναι αποδεκτή. Συνεπώς, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έκρινε ότι τα οφέλη του Kalydeco υπερτερούν των διαπιστωθέντων κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση της χρήσης του εν λόγω φαρμάκου στην ΕΕ. Ωστόσο, ο Οργανισμός επεσήμανε επίσης ότι τα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις του φαρμάκου είναι περιορισμένα και ότι η εταιρεία θα πρέπει να προσκομίσει περισσότερα δεδομένα.

### **Ποια μέτρα λαμβάνονται για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Kalydeco;**

Η εταιρεία που εμπορεύεται το Kalydeco διενεργεί επί του παρόντος μελέτη σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών που ξεκινούν θεραπεία προκειμένου να αξιολογηθούν οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της πρώιμης θεραπείας.

Στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης συμπεριλήφθηκαν επίσης συστάσεις και πληροφορίες για τις κατάλληλες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Kalydeco.

Όπως για όλα τα φάρμακα, τα δεδομένα για τη χρήση του Kalydeco τελούν υπό συνεχή παρακολούθηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επισημαίνονται με το Kalydeco αξιολογούνται προσεκτικά και λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα για την προστασία των ασθενών.

### **Λοιπές πληροφορίες για το Kalydeco**

Στις 23 Ιουλίου 2012 το Kalydeco έλαβε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ.

Περισσότερες πληροφορίες για το Kalydeco διατίθενται στον διαδικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση

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

Τελευταία ενημέρωση της ανασκόπησης: 12-2021.