



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kalydeco (*ivacaftor*)

Sintesi di Kalydeco e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Cos'è Kalydeco e per cosa si usa?

Kalydeco è un medicinale contenente il principio attivo ivacaftor. È indicato per il trattamento della fibrosi cistica, una malattia ereditaria che ha effetti gravi su polmoni, apparato digerente e altri organi.

Kalydeco è indicato in monoterapia per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti di età pari o superiore a 4 mesi che hanno una delle seguenti mutazioni nel gene della proteina chiamata "regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica" (CFTR): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* e *S549R*.

Kalydeco è usato inoltre in associazione a un medicinale contenente tezacaftor e ivacaftor per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno ereditato la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* da entrambi i genitori o che hanno ereditato la mutazione *F508del* più una delle seguenti mutazioni nel gene *CFTR*: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* o *3849+10kbC→T*.

Kalydeco è usato inoltre in associazione a un altro medicinale contenente ivacaftor, tezacaftor ed elxacaftor per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno almeno una mutazione *F508del* nel gene *CFTR*.

La fibrosi cistica è "rara" e Kalydeco è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) l'8 luglio 2008. Maggiori informazioni sulla qualifica di medicinale orfano sono disponibili sul sito web:

ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556.

Come si usa Kalydeco?

Kalydeco può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica. Deve essere prescritto esclusivamente da un medico esperto nel trattamento della fibrosi cistica e solo a pazienti in cui è confermata la presenza delle mutazioni di cui sopra.

È disponibile in compresse e in granulato in bustina. Per i neonati e i bambini di età pari o superiore a 4 mesi e con peso tra 5 e 25 kg deve essere usato il granulato, mescolato con 5 ml di alimenti morbidi o di liquidi per costituire una sospensione da assumere per bocca.

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



Le compresse sono usate negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a sei anni e con peso pari o superiore a 25 kg.

La dose e la frequenza variano a seconda che Kalydeco sia usato da solo o in associazione a tezacaftor più ivacaftor o in associazione a ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor.

La dose di Kalydeco potrebbe richiedere un aggiustamento se il paziente assume anche un tipo di medicinale denominato "inibitore del CYP3A moderato o forte", come alcuni antibiotici o medicinali per le infezioni micotiche; tali medicinali non devono essere assunti in associazione a Kalydeco da pazienti di età compresa tra 4 e 6 mesi. L'aggiustamento della dose potrebbe essere necessario anche nel caso di pazienti con funzionalità epatica ridotta.

Per maggiori informazioni sull'uso di Kalydeco, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

Come agisce Kalydeco?

La fibrosi cistica è causata da mutazioni nel gene *CFTR*. Questo gene produce la proteina CFTR, che agisce sulla superficie delle cellule per regolare la produzione di muco e di succhi digestivi. Le mutazioni riducono il numero di proteine CFTR sulla superficie cellulare o ne influenzano il funzionamento.

Il principio attivo presente in Kalydeco, ivacaftor, aumenta l'attività della proteina CFTR difettosa. Tale azione rende il muco e i succhi digestivi meno densi, contribuendo in tal modo ad alleviare i sintomi della malattia.

Quali benefici di Kalydeco sono stati evidenziati negli studi?

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

Kalydeco si è dimostrato efficace nel migliorare la funzione polmonare in quattro studi principali condotti su pazienti affetti da fibrosi cistica che presentavano diverse mutazioni. In questi studi la principale misura dell'efficacia era costituita dal miglioramento del FEV₁ dei pazienti. Il FEV₁ è la quantità massima di aria che una persona può espirare in un secondo ed è una misura del funzionamento dei polmoni. Negli studi Kalydeco è stato confrontato con un placebo (trattamento fittizio).

Due degli studi hanno interessato 219 pazienti con fibrosi cistica che avevano la mutazione *G551D*. Uno degli studi è stato condotto su pazienti di età superiore a 12 anni, mentre l'altro su pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni. Dopo 24 settimane di trattamento, il miglioramento medio percentuale del FEV₁ previsto dei pazienti di età pari o superiore a 12 anni trattati con Kalydeco era di 10,6 punti percentuali superiore rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo. Risultati analoghi sono stati osservati nei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, nei quali il miglioramento associato alla terapia con Kalydeco era di 12,5 punti percentuali superiore rispetto a quello registrato con il placebo.

Un terzo studio ha coinvolto 39 pazienti di età superiore ai sei anni con fibrosi cistica dovuta a varie mutazioni diverse dalla *G551D*. Dopo otto settimane di terapia i pazienti trattati con Kalydeco mostravano un miglioramento medio del FEV₁ superiore di 10,7 punti percentuali rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo.

Il quarto studio ha coinvolto 69 pazienti di età pari o superiore ai sei anni affetti da fibrosi cistica che aveva avuto la mutazione *R117H*. Analizzando solo il sottogruppo di pazienti di età pari o superiore a 18 anni, è stato riscontrato un miglioramento medio di circa 5 punti percentuali nel FEV₁ dei pazienti

trattati con Kalydeco, rispetto ai pazienti che avevano assunto placebo. Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza tra il placebo e Kalydeco per i bambini di età pari o superiore ai sei anni. Lo studio ha inoltre esaminato le variazioni nel livello di cloruro nel sudore dei pazienti. Per tutte le fasce di età i pazienti che avevano assunto Kalydeco presentavano livelli inferiori di cloruro nel sudore rispetto a coloro che avevano assunto placebo. I pazienti con fibrosi cistica presentano livelli elevati di cloruro nel sudore a causa del malfunzionamento della CFTR e una diminuzione di tale livello può indicare che il medicinale sta facendo effetto.

Un altro studio ha esaminato Kalydeco in granulato in 34 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni con fibrosi cistica dovuta a una mutazione *G551D* o *S549N*. Lo studio ha riscontrato che Kalydeco in granulato produceva un aumento del peso corporeo e una diminuzione di cloruro nel sudore. I pazienti affetti da fibrosi cistica presentano un peso corporeo basso a causa di problemi nella digestione del cibo.

Risultati positivi sono stati evidenziati anche con Kalydeco in granulato in uno studio su 6 bambini di età compresa tra 4 mesi e meno di 6 mesi, in 11 bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 12 mesi e in 19 bambini di età compresa tra 12 mesi e meno di 24 mesi.

Mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o mutazione *F508del* ereditata da un genitore e da una delle seguenti mutazioni ereditate dal secondo genitore: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* o *3849+10kbC→T*

Kalydeco, assunto in associazione a tezacaftor più ivacaftor, si è dimostrato efficace nel migliorare la funzione polmonare in due studi principali su pazienti affetti da fibrosi cistica di età pari o superiore a 12 anni e in uno studio su pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni.

Il primo studio è stato condotto su 510 pazienti affetti da fibrosi cistica che hanno ereditato la mutazione *F508del* da entrambi i genitori. Kalydeco, assunto in associazione a tezacaftor più ivacaftor, è stato confrontato con il placebo. Dopo 24 settimane di trattamento, i pazienti che avevano assunto i medicinali presentavano un aumento medio del FEV₁ di 3,4 punti percentuali rispetto a una riduzione di 0,6 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto il placebo.

Il secondo studio ha esaminato 248 pazienti affetti da fibrosi cistica che hanno ereditato la mutazione *F508del* da un genitore e che presentano anche un'altra mutazione del *CFTR*. Kalydeco, assunto in associazione a tezacaftor più ivacaftor, è stato confrontato con Kalydeco da solo e con placebo. La funzione polmonare è stata misurata dopo 4 e 8 settimane di trattamento. I pazienti che avevano assunto Kalydeco nonché tezacaftor più ivacaftor presentavano un aumento medio del FEV₁ di 6,5 punti percentuali rispetto a un aumento di 4,4 punti percentuali nei pazienti trattati con Kalydeco in monoterapia e a una riduzione di 0,3 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto il placebo.

Lo studio su pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni ha coinvolto 69 pazienti con mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o da un genitore insieme a un'altra mutazione. Lo studio ha esaminato una misura della malattia polmonare denominata indice di clearance polmonare (LCI). Dopo 8 settimane di trattamento, nei pazienti che avevano assunto Kalydeco in associazione a tezacaftor più ivacaftor è stata registrata una moderata diminuzione dell'LCI, il che può indicare che il medicinale sta facendo effetto.

Mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o mutazione *F508del* ereditata da un genitore

Kalydeco, assunto in associazione a ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor, è stato efficace nel migliorare la funzione polmonare in quattro studi principali su pazienti affetti da fibrosi cistica di età pari o

superiore a 6 anni. La principale misura dell'efficacia era il ppFEV₁, ossia il FEV₁ di una persona rispetto a quello di una persona media con caratteristiche analoghe (quali età, altezza e sesso). In questi studi, i pazienti hanno iniziato la terapia con valori medi compresi tra il 60 e il 88,8% della quantità d'aria espirata da una persona media sana.

Il primo studio ha riguardato 403 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con una mutazione *F508del* e un altro tipo di mutazione noto come mutazione "a funzione minima". Dopo 24 settimane di trattamento, i pazienti che avevano assunto Kalydeco e ivacaftor, tezacaftor più elexacaftor presentavano un aumento medio del ppFEV₁ di 13,9 punti percentuali rispetto a una riduzione di 0,4 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto placebo.

Nel secondo studio, effettuato su 107 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con una mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori, i pazienti che avevano assunto Kalydeco e ivacaftor, tezacaftor più elexacaftor presentavano un aumento medio del ppFEV₁ di 10,4 punti percentuali rispetto a un aumento di 0,4 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto un'associazione di Kalydeco e tezacaftor.

Un terzo studio ha interessato 258 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con una mutazione *F508del* più una mutazione con difetto di gating o attività residua di CFTR (altri due tipi di mutazioni). I pazienti trattati con Kalydeco con ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor hanno presentato un aumento medio del ppFEV₁ pari a 3,7 punti percentuali, rispetto a un aumento di 0,2 punti percentuali nei pazienti trattati con Kalydeco da solo o con una combinazione di Kalydeco e tezacaftor.

L'ultimo studio ha coinvolto 66 bambini di età compresa tra sei e 11 anni affetti da una mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o una mutazione *F508del* e una mutazione a "funzione minima". Kalydeco assieme a ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor non è stato confrontato con altri trattamenti. I pazienti hanno manifestato un incremento di ppFEV₁ e una diminuzione dei livelli di cloruro di sudore, analogamente alle precedenti osservazioni negli adulti e negli adolescenti che avevano assunto ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor.

Quali sono i rischi associati a Kalydeco?

Gli effetti indesiderati più comuni di Kalydeco (che possono riguardare più di 1 persona su 10) sono emicrania, mal di gola, infezione delle vie respiratorie superiori (infezione del naso e della gola), congestione nasale (naso chiuso), dolore addominale (mal di pancia), nasofaringite (infiammazione del naso e della gola), diarrea, capogiro, eruzione cutanea, batteri nell'espettorato (muco) e aumento di taluni enzimi epatici. Tra gli effetti indesiderati gravi si annoverano aumento degli enzimi epatici, che può essere indice di danno del fegato, e dolore addominale.

Per l'elenco completo delle limitazioni e degli effetti indesiderati rilevati con Kalydeco, vedere il foglio illustrativo.

Perché Kalydeco è autorizzato nell'UE?

Kalydeco usato da solo o in associazione a tezacaftor più ivacaftor o con ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor ha dimostrato di migliorare la funzione polmonare o i livelli di cloruro nel sudore nei pazienti con mutazioni specifiche. Il medicinale presenta un profilo di sicurezza accettabile. Pertanto l'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Kalydeco sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE. L'Agenzia ha anche osservato, tuttavia, che i dati sugli effetti a più lungo termine del medicinale erano limitati e che devono essere fornite ulteriori informazioni da parte della ditta.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Kalydeco?

La ditta che commercializza Kalydeco sta conducendo uno studio su bambini di età compresa tra 2 e 5 anni all'inizio del trattamento per valutare gli effetti a lungo termine del trattamento precoce.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Kalydeco sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Kalydeco sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Kalydeco sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Kalydeco

Kalydeco ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 23 luglio 2012.

Ulteriori informazioni su Kalydeco sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 12-2021.