



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kalydeco (*ivacaftor*)

Um resumo sobre Kalydeco e porque está autorizado na UE

O que é Kalydeco e para que é utilizado?

Kalydeco é um medicamento que contém a substância ativa ivacaftor. É utilizado no tratamento da fibrose quística, uma doença hereditária que tem efeitos graves nos pulmões, no sistema digestivo e noutros órgãos.

Kalydeco é utilizado em monoterapia (medicamento único) no tratamento da fibrose quística em doentes com idade igual ou superior a 4 meses que têm uma das seguintes mutações (alterações) no gene que codifica uma proteína chamada «regulador da condutância transmembranar da fibrose quística» (CFTR): *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* e *S549R*.

Kalydeco é também utilizado em associação com um medicamento contendo tezacaftor e ivacaftor para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 6 anos que tenham herdado a mutação *F508del* no gene CFTR de ambos os progenitores ou a mutação *F508del* mais uma das seguintes mutações no 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 é também utilizado em associação com outro medicamento contendo ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 6 anos que têm pelo menos uma mutação *F508del* no gene CFTR

A fibrose quística é uma doença rara e Kalydeco foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) a 8 de julho de 2008. Mais informações sobre a designação de medicamento órfão podem ser encontradas aqui:

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

Como se utiliza Kalydeco?

Kalydeco só pode ser obtido mediante receita médica. Só deve ser prescrito por um médico com experiência no tratamento da fibrose quística e a sua prescrição deve ser limitada a doentes nos quais tenha sido confirmada a presença das mutações acima referidas.

Kalydeco está disponível na forma de comprimidos e de granulado apresentado numa saqueta. Em bebés e crianças a partir dos 4 meses de idade e que pesem entre 5 e 25 kg, deve ser usado o

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



granulado. O granulado deve ser misturado com 5 ml de alimentos moles ou líquidos para formar uma suspensão a tomar por via oral.

Os comprimidos são usados em adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade e com peso igual ou superior a 25 kg.

A dose e a frequência dependem da utilização de Kalydeco em monoterapia ou em associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Pode ser necessário ajustar a dose de Kalydeco se o doente estiver a tomar também um tipo de medicamento denominado «inibidor moderado ou forte da CYP3A», tais como determinados antibióticos ou medicamentos para infeções fúngicas. Estes medicamentos não devem ser tomados com Kalydeco por doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 6 meses. Pode também ser necessário ajustar as doses em doentes com função hepática reduzida.

Para mais informações sobre a utilização de Kalydeco, consulte o Folheto Informativo ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

Como funciona Kalydeco?

A fibrose quística é causada por mutações no gene *CFTR*. Este gene determina a produção da proteína CFTR, que atua na superfície das células para regular a produção do muco e dos sucos digestivos. As mutações reduzem a quantidade de proteínas CFTR na superfície celular ou afetam o modo de funcionamento da proteína.

A substância ativa de Kalydeco, o ivacaftor, aumenta a atividade da proteína CFTR defeituosa, tornando o muco e os sucos digestivos menos espessos e contribuindo, desse modo, para o alívio dos sintomas da doença.

Quais os benefícios demonstrados por Kalydeco durante os estudos?

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

Kalydeco demonstrou eficácia na melhoria da função pulmonar em 4 estudos principais que incluíram doentes com fibrose quística que apresentavam diversas mutações. O principal parâmetro de eficácia nestes estudos baseou-se na melhoria do FEV₁ dos doentes. O FEV₁ é a quantidade máxima de ar que uma pessoa é capaz de expirar num segundo, funcionando como uma medida da função pulmonar. Nos estudos, Kalydeco foi comparado com um placebo (um tratamento simulado).

Dois dos estudos incluíram 219 doentes com fibrose quística que apresentavam a mutação *G551D*. Um dos estudos foi realizado em doentes com mais de 12 anos e o outro incluiu doentes com idades entre os 6 e os 11 anos. Após 24 semanas de tratamento, nos doentes com idade igual ou superior a 12 anos tratados com Kalydeco, a melhoria média no FEV₁ foi 10,6 pontos percentuais superior à observada nos doentes que receberam o placebo. Observaram-se resultados similares nos doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, nos quais a melhoria associada ao tratamento com Kalydeco foi 12,5 pontos percentuais superior à observada nos doentes que receberam o placebo.

O terceiro estudo incluiu 39 doentes com idade superior a 6 anos com fibrose quística devido a várias mutações que não a *G551D*. Após 8 semanas de tratamento, os doentes tratados com Kalydeco apresentaram uma melhoria média no FEV₁ que foi 10,7 pontos percentuais superior aos que receberam o placebo.

O quarto estudo incluiu 69 doentes com idade igual ou superior a 6 anos com fibrose quística com a mutação *R117H*. No entanto, ao analisar-se o subconjunto de doentes com 18 ou mais anos de idade,

observou-se uma melhoria média no FEV₁ de cerca de 5 pontos percentuais nos doentes tratados com Kalydeco, em comparação com os que receberam o placebo. Contudo, não se observou qualquer diferença entre o placebo e Kalydeco em crianças com idade igual ou superior a 6 anos. O estudo analisou igualmente as alterações do nível de cloreto no suor dos doentes. Em todos os grupos etários que tomaram Kalydeco observou-se um decréscimo do nível de cloreto no suor em comparação com os que receberam o placebo. Os doentes com fibrose quística apresentam níveis elevados de cloreto no suor devido ao facto de o CFTR não funcionar adequadamente e a diminuição do cloreto no suor pode indicar que o medicamento está a ter efeito.

Um outro estudo investigou Kalydeco em granulado em 34 doentes com idades entre os 2 e 5 anos com fibrose quística causada pela mutação *G551D* ou *S549N*. O estudo concluiu que Kalydeco em granulado resultou num aumento do peso corporal e na redução da quantidade de cloreto contida no suor. Os doentes com fibrose quística apresentam um peso corporal baixo devido a problemas na digestão dos alimentos.

Foram também demonstrados resultados positivos com Kalydeco em granulado num estudo que incluiu 6 crianças com idades entre 4 meses e menos de 6 meses, 11 crianças com idades entre 6 meses e menos de 12 meses e 19 crianças com idades entre 12 meses e menos de 24 meses.

Mutação *F508del* de ambos os progenitores ou mutação *F508del* de um progenitor e uma das seguintes mutações do outro progenitor: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A*→*G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G*→*A*, *3272 26A*→*G* ou *3849+10kbc*→*T*

Kalydeco em associação com tezacaftor/ivacaftor demonstrou eficácia na melhoria da função pulmonar em dois estudos principais realizados em doentes com fibrose quística com idade igual ou superior a 12 anos e num estudo em doentes com idades entre os 6 e os 12 anos.

O primeiro estudo incluiu 510 doentes com fibrose quística que tinham herdado a mutação *F508del* de ambos os progenitores. Kalydeco, em associação com tezacaftor/ivacaftor, foi comparado com um placebo. Após 24 semanas de tratamento, os doentes tratados com os medicamentos apresentaram um aumento médio no FEV₁ de 3,4 pontos percentuais em comparação com uma redução de 0,6 pontos percentuais nos doentes que receberam o placebo.

O segundo estudo incluiu 248 doentes com fibrose quística que tinham herdado a mutação *F508del* de um progenitor e que também apresentavam outra mutação no gene *CFTR*. Kalydeco em associação com tezacaftor/ivacaftor foi comparado com Kalydeco em monoterapia e com um placebo. A função pulmonar foi avaliada após 4 semanas e 8 semanas de tratamento. Os doentes que tomaram Kalydeco e tezacaftor/ivacaftor apresentaram um aumento médio no FEV₁ de 6,5 pontos percentuais, em comparação com um aumento de 4,4 pontos percentuais nos doentes que tomaram Kalydeco em monoterapia e uma redução de 0,3 pontos percentuais nos doentes que receberam o placebo.

O estudo realizado em doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos incluiu 69 doentes com a mutação *F508del* de ambos os progenitores ou de um dos progenitores juntamente com outra mutação. O estudo analisou uma medida da doença pulmonar designada índice de depuração pulmonar (LCI). Após 8 semanas de tratamento, os doentes que tomaram Kalydeco em associação com tezacaftor/ivacaftor apresentaram uma diminuição moderada do LCI, o que pode indicar que o medicamento está a ter efeito.

Mutação *F508del* de ambos os progenitores ou mutação *F508del* de um progenitor

Em quatro estudos principais realizados em doentes com fibrose quística com idade igual ou superior a 6 anos, Kalydeco, tomado em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor demonstrou ser eficaz na melhoria da função pulmonar. O principal parâmetro de eficácia foi o ppFEV₁, ou seja, o FEV₁ de

uma pessoa em comparação com o de uma pessoa média com características semelhantes (como idade, altura e sexo). Nestes estudos, os doentes começaram com valores de 60 a 88,8% dos valores médios de uma pessoa saudável.

O primeiro estudo incluiu 403 doentes com idade igual ou superior a 12 anos com uma mutação *F508del* e outro tipo de mutação conhecida como «mutação mínima da função». Após 24 semanas de tratamento, os doentes que tomaram Kalydeco e ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor apresentaram um aumento médio no ppFEV₁ de 13,9 pontos percentuais em comparação com uma redução de 0,4 pontos percentuais nos doentes que receberam o placebo.

No segundo estudo que incluiu 707 doentes com idade igual ou superior a 12 anos com uma mutação *F508del* de ambos os progenitores, os doentes que tomaram Kalydeco e ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor apresentaram um aumento médio no ppFEV₁ de 10,4 pontos percentuais em comparação com um aumento de 0,4 pontos percentuais nos doentes que tomaram uma associação de Kalydeco e tezacaftor.

Um terceiro estudo incluiu 258 doentes com idade igual ou superior a 12 anos com uma mutação *F508del*, além de uma mutação de regulação ou residual da atividade do CFTR (dois outros tipos de mutações). Os doentes que tomaram Kalydeco em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor apresentaram um aumento médio no ppFEV₁ de 3,7 pontos percentuais, em comparação com um aumento de 0,2 pontos percentuais nos doentes que tomaram Kalydeco em monoterapia ou uma associação de Kalydeco e tezacaftor.

O último estudo incluiu 66 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos, com uma mutação *F508del* de ambos os progenitores ou com uma mutação *F508del* e uma mutação de «função mínima». Kalydeco em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor não foi comparado com outros tratamentos. Os doentes apresentaram um aumento no ppFEV₁ e uma diminuição dos níveis de cloreto no suor, semelhantes às observações anteriores em adultos e adolescentes a tomarem Kalydeco em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Quais são os riscos associados a Kalydeco?

Os efeitos secundários mais frequentes associados a Kalydeco (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são dores de cabeça, garganta inflamada, infeções do trato respiratório superior (infeção do nariz e da garganta), congestão nasal (nariz entupido), dor abdominal (de barriga), nasofaringite (inflamação do nariz e da garganta), diarreia, tonturas, erupção cutânea, bactérias na expetoração (flegma) e aumento de certas enzimas hepáticas. Os efeitos secundários graves incluem dor abdominal e aumento das enzimas hepáticas, o que pode indicar lesões no fígado.

Para a lista completa das restrições de utilização e dos efeitos secundários comunicados relativamente a Kalydeco, consulte o Folheto Informativo.

Porque está Kalydeco autorizado na UE?

Foi demonstrado que Kalydeco utilizado em monoterapia ou em associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor melhora a função pulmonar e os níveis de cloreto no suor em doentes com mutações específicas. O medicamento tem um perfil de segurança aceitável. A Agência Europeia de Medicamentos concluiu que os benefícios de Kalydeco são superiores aos seus riscos e recomendou a sua aprovação para utilização na UE. No entanto, a Agência observou igualmente que os dados existentes sobre os efeitos do medicamento a longo prazo são limitados, pelo que a empresa deverá fornecer dados adicionais.

Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz de Kalydeco?

A empresa que comercializa Kalydeco está a realizar um estudo em crianças que tinham entre 2 e 5 anos de idade quando iniciaram o tratamento, para avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento precoce.

No Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo foram igualmente incluídas recomendações e precauções a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes para a utilização segura e eficaz de Kalydeco.

Tal como para todos os medicamentos, os dados sobre a utilização de Kalydeco são continuamente monitorizados. Os efeitos secundários comunicados com Kalydeco são cuidadosamente avaliados e são tomadas quaisquer medidas necessárias para proteger os doentes.

Outras informações sobre Kalydeco

A 23 de julho de 2012, Kalydeco recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a UE.

Mais informações sobre Kalydeco podem ser encontradas no sítio da internet da Agência:

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

Este resumo foi atualizado pela última vez em 12-2021.