



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kalydeco (*ivacaftor*)

Prezentare generală a Kalydeco și motivele autorizării medicamentului în UE

Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează?

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă ivacaftor. Se utilizează pentru tratarea fibrozei chistice, o boală ereditară cu efecte grave asupra plămânilor, sistemului digestiv și altor organe.

Kalydeco se utilizează în monoterapie pentru tratarea fibrozei chistice la pacienții cu vârsta de cel puțin 4 luni care au una din următoarele mutații (modificări) ale genei unei proteine numite „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (CFTR): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* și *S549R*.

De asemenea, Kalydeco se utilizează în asociere cu un medicament care conține tezacaftor și ivacaftor pentru a trata pacienții cu vârsta de cel puțin 6 ani care au moștenit mutația *F508del* a genei CFTR de la ambii părinți sau care au moștenit mutația *F508del* plus una dintre următoarele mutații ale genei CFTR: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* sau *3849+10kbC→T*.

Kalydeco se utilizează și împreună cu alt medicament care conține ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor pentru tratarea pacienților cu vârsta de 6 ani și peste care au cel puțin o mutație *F508del* în gena CFTR.

Fibroza chistică este rară, iar Kalydeco a fost desemnat „medicament orfan” (un medicament utilizat în boli rare) la 8 iulie 2008. Informații suplimentare cu privire la medicamentele desemnate orfane pot fi găsite aici:

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

Cum se utilizează Kalydeco?

Kalydeco se poate obține numai pe bază de prescripție medicală. Trebuie prescris numai de un medic cu experiență în tratamentul fibrozei chistice și numai la pacienți la care s-au confirmat mutațiile menționate mai sus.

Kalydeco este disponibil sub formă de comprimate și de granule la plic. La sugari și copii cu vârsta de cel puțin 4 luni și greutatea între 5 kg și 25 kg trebuie utilizate granulele. Acestea trebuie amestecate cu 5 ml de alimente moi sau de lichide, pentru a obține o suspensie care se administrează pe gură.

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



Comprimatele se utilizează la adulți și la copii cu vârsta de cel puțin 6 ani și cu greutatea de cel puțin 25 kg.

Doza și frecvența depind de modul de utilizare a Kalydeco: în monoterapie, în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor sau în asociere cu ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

Poate fi necesară ajustarea dozei de Kalydeco dacă pacientul ia și un tip de medicament numit „inhibitor moderat sau puternic al CYP3A”, cum ar fi anumite antibiotice sau medicamente pentru infecții fungice. Aceste medicamente nu trebuie luate în asociere cu Kalydeco de pacienți cu vârsta de 4-6 luni. Ajustarea dozei poate fi necesară și la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea Kalydeco, citiți prospectul sau adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum acționează Kalydeco?

Fibroza chistică este cauzată de mutații ale genei *CFTR*. Această genă produce proteina CFTR, care acționează la suprafața celulelor pentru a regla producția de mucus și sucuri digestive. Mutațiile reduc numărul de proteine CFTR de pe suprafața celulelor sau afectează modul în care acționează proteina.

Substanța activă din Kalydeco, ivacaftorul, intensifică activitatea proteinei CFTR deficiente. Mucusul și sucurile digestive devin astfel mai puțin dense, ceea ce ajută la ameliorarea simptomelor bolii.

Ce beneficii a prezentat Kalydeco pe parcursul studiilor?

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

Eficacitatea Kalydeco în ameliorarea funcției pulmonare a fost demonstrată în 4 studii principale care au cuprins pacienți cu fibroză chistică cu diverse mutații. Principala măsură a eficacității în cadrul acestor studii s-a bazat pe îmbunătățirea valorilor FEV₁ înregistrate la pacienți. FEV₁ este cantitatea maximă de aer pe care o poate expira o persoană într-o secundă și indică cât de bine funcționează plămânilor. În cadrul studiilor, Kalydeco a fost comparat cu placebo (un preparat inactiv).

Două dintre studii au cuprins 219 pacienți cu fibroză chistică care aveau mutația *G551D*. Un studiu a fost efectuat la pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani, iar celălalt a cuprins pacienți cu vârsta între 6 și 11 ani. După 24 de săptămâni de tratament, pacienții cu vârsta de cel puțin 12 ani care luau Kalydeco au avut o îmbunătățire medie a FEV₁ cu 10,6 puncte procentuale mai mult decât cei care luau placebo. Rezultate similare au fost observate și la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, la care tratamentul cu Kalydeco a dus la o îmbunătățire cu 12,5 puncte procentuale mai mult decât în cazul tratamentului cu placebo.

Al treilea studiu a cuprins 39 de pacienți cu vârsta mai mare de 6 ani la care fibroza chistică era cauzată de mai multe mutații, altele decât *G551D*. După 8 săptămâni de tratament, pacienții care luau Kalydeco au înregistrat o ameliorare medie a FEV₁ cu 10,7 puncte procentuale față de cei care luau placebo.

Al patrulea studiu a cuprins 69 de pacienți cu vârsta de cel puțin 6 ani care aveau fibroză chistică cu mutația *R117H*. În urma analizei separate a subgrupeii de pacienți cu vârsta de cel puțin 18 ani s-a observat o îmbunătățire medie a FEV₁ cu aproximativ 5 puncte procentuale mai mare la pacienții care luau Kalydeco decât la pacienții care luau placebo. Nu s-a observat însă nicio diferență între placebo și Kalydeco la copiii cu vârsta de cel puțin 6 ani. Studiul a analizat și modificările concentrației de clorură în transpirația pacienților. La toate grupele de vârstă, pacienții care au luat Kalydeco au prezentat o concentrație de clorură în transpirație mai scăzută decât cei care au luat placebo. Pacienții cu fibroză

chistică au concentrații mari de clorură în transpirație din cauza faptului că gena CFTR nu funcționează corespunzător, iar scăderea concentrației de clorură din transpirație poate arăta că medicamentul are efect.

Un alt studiu a analizat rezultatele tratamentului cu Kalydeco granule la 34 de pacienți cu vârsta între 2 și 5 ani care aveau fibroză chistică din cauza mutației *G551D* sau *S549N*. Studiul a constatat că administrarea de Kalydeco granule a avut ca rezultat creșterea greutateii corporale și scăderea clorurii din transpirație. Pacienții cu fibroză chistică au greutate mică din cauza problemelor de digestie a alimentelor.

Au fost demonstrate rezultate pozitive pentru Kalydeco granule și în cadrul unui studiu care a cuprins 6 copii cu vârste între 4 luni și maximum 6 luni, 11 copii cu vârste între 6 luni și maximum 12 luni și 19 copii cu vârste între 12 luni și maximum 24 de luni.

Mutația *F508del* de la ambii părinți sau mutația *F508del* de la un părinte și una dintre următoarele mutații de la celălalt părinte: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* sau *3849+10kbC→T*

Două studii principale efectuate la pacienți cu fibroză chistică cu vârsta de cel puțin 12 ani și un studiu efectuat la pacienți cu vârste între 6 și 12 ani au arătat că administrarea Kalydeco în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor este eficace în ameliorarea funcției pulmonare.

La primul studiu au participat 510 pacienți cu fibroză chistică care moșteniseră mutația *F508del* de la ambii părinți. Kalydeco, administrat în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor, a fost comparat cu placebo. După 24 de săptămâni de tratament, la pacienții care luau medicamentele s-a constatat o creștere medie a FEV₁ cu 3,4 puncte procentuale, față de o reducere cu 0,6 puncte procentuale la pacienții care luau placebo.

La al doilea studiu au participat 248 de pacienți cu fibroză chistică care moșteniseră mutația *F508del* de la unul dintre părinți și care aveau și o altă mutație *CFTR*. Kalydeco, administrat în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor, a fost comparat cu Kalydeco în monoterapie și cu placebo. S-a măsurat funcția pulmonară după 4 și după 8 săptămâni de tratament. La pacienții care luau Kalydeco și tezacaftor plus ivacaftor, creșterea medie a FEV₁ a fost de 6,5 puncte procentuale, față de o creștere cu 4,4 puncte procentuale la pacienții care luau Kalydeco în monoterapie și de o reducere cu 0,3 puncte procentuale la pacienții care luau placebo.

Studiul la pacienți cu vârsta între 6 și 12 ani a cuprins 69 de pacienți care aveau mutația *F508del* de la ambii părinți sau de la un singur părinte și încă o mutație. Studiul a urmărit un indicator al bolii pulmonare numit indice de clearance pulmonar (ICP). După 8 săptămâni de tratament, pacienții care luau Kalydeco în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor au avut o scădere moderată a ICP, ceea ce poate indica faptul că medicamentul are efect.

Mutația *F508del* de la ambii părinți sau mutația *F508del* de la un părinte

În patru studii principale efectuate la pacienți cu fibroză chistică cu vârsta de cel puțin 6 ani, Kalydeco administrat în asociere cu ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor a fost eficace în îmbunătățirea funcției pulmonare. Principala măsură a eficacității a fost ppFEV₁, care este FEV₁ al unei persoane comparat cu cel al unei persoane obișnuite cu caracteristici similare (cum sunt vârsta, înălțimea și sexul). În aceste studii, pacienții au avut la început valori medii de 60 până la 88,8 % din valorile unei persoane obișnuite sănătoase.

Primul studiu a cuprins 403 pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu o mutație *F508del* și încă un tip de mutație, numită mutația cu „funcție minimă”. După 24 de săptămâni de tratament, la pacienții care luau Kalydeco și ivacaftor, tezacaftor plus elexacaftor s-a constatat o creștere medie a ppFEV₁ cu 13,9 puncte procentuale, față de o reducere cu 0,4 puncte procentuale la pacienții care luau placebo.

În al doilea studiu, la care au participat 107 pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu mutație *F508del* de la ambii părinți, pacienții care luau Kalydeco și ivacaftor, tezacaftor plus elexacaftor au avut o creștere medie a ppFEV₁ cu 10,4 puncte procentuale, față de o creștere cu 0,4 puncte procentuale la pacienții care luau Kalydeco în combinație cu tezacaftor.

Al treilea studiu a cuprins 258 de pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu o mutație *F508del* și un defect de sincronizare sau o activitate CFTR reziduală (alte două tipuri de mutații). Pacienții care au luat Kalydeco cu ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor au avut o creștere medie a valorilor ppVEF₁ de 3,7 puncte procentuale, față de o creștere de 0,2 puncte procentuale la pacienții care au luat numai Kalydeco sau o combinație de Kalydeco și tezacaftor.

Ultimul studiu a cuprins 66 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani cu o mutație *F508del* de la ambii părinți sau o mutație *F508del* și o mutație cu „funcție minimă”. Kalydeco în asociere cu ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor nu a fost comparat cu alte tratamente. Pacienții au avut o creștere a ppFEV₁ și o scădere a concentrațiilor de clorură în transpirație, similare observațiilor anterioare la adulți și adolescenți la care s-a administrat Kalydeco în asociere cu ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

Care sunt riscurile asociate cu Kalydeco?

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Kalydeco (care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) sunt dureri de cap, dureri în gât, infecții ale căilor respiratorii superioare (infecții ale nasului și gâtului), congestie nazală (nas înfundat), dureri abdominale (de burtă), rinofaringită (inflamație a nasului și gâtului), diaree, amețeli, erupții pe piele, bacterii în spută (flegmă) și valori mărite ale unor enzime din ficat. Printre reacțiile adverse grave se numără valori mărite ale enzimelor hepatice, care pot indica leziuni hepatice, și dureri abdominale.

Pentru lista completă a reacțiilor adverse și a restricțiilor asociate cu Kalydeco, citiți prospectul.

De ce a fost autorizat Kalydeco în UE?

S-a arătat că, administrat în monoterapie sau în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor sau cu ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor, Kalydeco îmbunătățește funcția pulmonară sau concentrațiile de clorură din transpirație la pacienții cu mutații specifice. Medicamentul are un profil de siguranță acceptabil. Prin urmare, Agenția Europeană pentru Medicamente a hotărât că beneficiile Kalydeco sunt mai mari decât riscurile asociate și acest medicament poate fi autorizat pentru utilizare în UE. Agenția a mai constatat însă că există date limitate cu privire la efectele pe termen lung ale medicamentului și că trebuie furnizate date suplimentare de către companie.

Ce măsuri se iau pentru utilizarea sigură și eficace a Kalydeco?

Pentru a evalua efectele pe termen lung ale tratamentului precoce, compania care comercializează Kalydeco desfășoară un studiu la copii cu vârsta între 2 și 5 ani aflați la începutul tratamentului.

În Rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect au fost incluse, de asemenea, recomandări și măsuri de precauție pentru utilizarea sigură și eficace a Kalydeco, care trebuie respectate de personalul medical și de pacienți.

Ca pentru toate medicamentele, datele cu privire la utilizarea Kalydeco sunt monitorizate continuu. Reacțiile adverse raportate pentru Kalydeco sunt evaluate cu atenție și sunt luate măsurile necesare pentru protecția pacienților.

Alte informații despre Kalydeco

Kalydeco a primit autorizație de punere pe piață, valabilă pe întreg teritoriul UE, la 23 iulie 2012.

Informații suplimentare cu privire la Kalydeco sunt disponibile pe site-ul agenției:

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

Această prezentare generală a fost actualizată ultima dată în 12-2021.