EMA/234048/2024
EMEA/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 indicato per il trattamento della fibrosi cistica, una malattia ereditaria che ha effetti gravi su polmoni, apparato digerente e altri organi.

Kalydeco è usato:

- in monoterapia (da solo), per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti di età pari o superiore a 1 mese, con peso corporeo di almeno 3 kg e che presentano determinate mutazioni (modifiche) nel gene della proteina chiamata regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR);
- in associazione a un medicinale contenente tezacaftor / ivacaftor per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a sei anni che hanno ereditato la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* da entrambi i genitori o che hanno ereditato la mutazione *F508del* da un genitore e che presentano determinate altre mutazioni nel gene *CFTR*;
- in associazione a un altro medicinale contenente ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a due anni la cui malattia è dovuta ad almeno una mutazione *F508del* nel gene *CFTR*.

Maggiori informazioni sulle mutazioni specifiche del gene *CTFR* per i diversi trattamenti sono disponibili nel foglio illustrativo.

Kalydeco contiene il principio attivo ivacaftor.

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 con determinate mutazioni confermate del gene *CTFR*.

Kalydeco è disponibile sotto forma di compresse e di granulato in bustina, entrambi in diversi dosaggi. La dose e la formulazione dipendono dall'età e dal peso del paziente.

© European Medicines Agency, 2024. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

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; i bambini di età compresa tra 1 e 6 mesi che assumono questo tipo di medicinali non devono usare Kalydeco.

L'aggiustamento della dose potrebbe essere necessario anche nel caso di pazienti di età superiore a 6 mesi con funzionalità epatica ridotta. I neonati di età compresa tra 1 e 6 mesi con funzionalità epatica ridotta non devono utilizzare Kalydeco.

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*. Tale gene produce la proteina CFTR, che agisce sulla superficie delle cellule per regolare la produzione di muco nei polmoni e dei succhi gastrici nell'intestino. Le mutazioni riducono il numero di proteine CFTR sulla superficie cellulare o incidono sul funzionamento della proteina, determinando uno spessore eccessivo del muco e dei fluidi digestivi che, a loro volta, provocano blocchi, infiammazione, aumento del rischio di infezioni ai polmoni nonché problemi di digestione e di crescita.

Il principio attivo presente in Kalydeco, ivacaftor, migliora 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?

Kalydeco in monoterapia

Kalydeco si è dimostrato efficace nel migliorare la funzionalità 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 FEV_1 dei pazienti. Il FEV_1 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 del FEV_1 nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni trattati con Kalydeco era di 10,6 punti percentuali superiore rispetto a quello dei pazienti che avevano assunto 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.

Il terzo studio è stato condotto su 39 pazienti di età superiore a 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 FEV_1 superiore di 10,7 punti percentuali rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo.

Il quarto studio ha interessato 69 pazienti di età pari o superiore ai sei anni affetti da fibrosi cistica, che avevano la mutazione *R117H*. Analizzando il sottogruppo di pazienti di età pari o superiore a 18 anni, è stato riscontrato un miglioramento medio di circa 5 punti percentuali nel FEV_1 di quelli trattati con Kalydeco, rispetto a quelli che avevano assunto placebo. Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna differenza tra il placebo e Kalydeco per i bambini di età pari o superiore a 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 da 2 a 5 anni di età affetti da fibrosi cistica dovuta a una mutazione *G551D* o *S549N*. Lo studio ha riscontrato che Kalydeco in granulato produceva un aumento del peso e una diminuzione del cloruro nel sudore. I pazienti affetti da fibrosi cistica presentano un peso corporeo basso a causa di problemi nella digestione del cibo.

Risultati positivi in termini di diminuzione di cloruro nel sudore sono stati evidenziati anche con Kalydeco in granuli in uno studio condotto su 7 bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 4 mesi, in 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.

Kalydeco in associazione a tezacaftor / ivacaftor

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 sei 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 / ivacaftor, è stato confrontato con il placebo. Dopo 24 settimane di trattamento, i pazienti che avevano assunto i medicinali presentavano un aumento medio del FEV_1 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 / ivacaftor, è stato confrontato con Kalydeco in monoterapia e con placebo. La funzione polmonare è stata misurata dopo 4 e 8 settimane di trattamento. I pazienti che avevano assunto Kalydeco nonché tezacaftor / ivacaftor presentavano un aumento medio del FEV_1 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 è stato condotto su 69 pazienti con mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o da un genitore unita 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 / ivacaftor è stata registrata una moderata diminuzione dell'LCI, il che può indicare che il medicinale sta facendo effetto.

Kalydeco in associazione a ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor

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 sei anni. La principale misura dell'efficacia era il $ppFEV_1$, ossia il FEV_1 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 l'88,8 % della quantità d'aria espirata da una persona media sana.

Il primo studio è stato condotto su 403 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con una mutazione *F508del* e un altro tipo di mutazione nota come mutazione "a funzione minima". Dopo 24 settimane di trattamento, i pazienti che avevano assunto Kalydeco e ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor presentavano un aumento medio del $ppFEV_1$ di 13,9 punti percentuali rispetto a una riduzione di 0,4 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto placebo.

Nel secondo studio, condotto 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 / elexacaftor presentavano un aumento medio del $ppFEV_1$ 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 in associazione a ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor hanno presentato un aumento medio del $ppFEV_1$ pari a 3,7 punti percentuali, rispetto a un aumento medio di 0,2 punti percentuali nei pazienti trattati con Kalydeco in monoterapia o con Kalydeco in associazione a tezacaftor.

L'ultimo studio è stato condotto su 66 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da una mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o una mutazione *F508del* e una mutazione "a funzione minima". Kalydeco in associazione a ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor non è stato confrontato con altri trattamenti. I pazienti hanno manifestato un incremento del $ppFEV_1$ e una diminuzione dei livelli di cloruro nel sudore, analogamente alle precedenti osservazioni negli adulti e negli adolescenti che avevano assunto Kalydeco in associazione a ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor.

Uno studio supplementare è stato condotto su 75 bambini di età compresa tra i due e i cinque anni, con una mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o una mutazione *F508del* e una mutazione "a funzione minima", che sono stati trattati con Kalydeco in associazione a ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor. Il trattamento combinato non è stato confrontato con altri trattamenti. Il trattamento con Kalydeco in associazione a ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor ha ridotto il livello di cloruro nel sudore dei pazienti. Tale diminuzione dei livelli di cloruro nel sudore è stata simile a quella osservata in pazienti più anziani. Altri dati hanno anche evidenziato che il medicinale si comporta allo stesso modo nell'organismo dei bambini più piccoli rispetto a quello dei bambini più grandi e degli adulti. Considerati nel loro insieme, i dati indicano che il medicinale avrà nei bambini di età compresa tra i due e i cinque anni la stessa efficacia riscontrata nei bambini più grandi.

Quali sono i rischi associati a Kalydeco?

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

Gli effetti indesiderati più comuni di Kalydeco (che possono riguardare più di 1 persona su 10) comprendono cefalea, 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. Gli effetti indesiderati gravi comprendono aumento degli enzimi epatici, che può essere indice di danno del fegato, e dolore addominale.

Perché Kalydeco è autorizzato nell'UE?

Kalydeco usato in monoterapia o in associazione a tezacaftor più ivacaftor, o a 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 del medicinale a più lungo termine erano limitati e che la ditta deve fornire ulteriori informazioni.

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 due e cinque anni che sono all'inizio del trattamento, per valutare l'efficacia sul lungo periodo 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: 03-2024.