



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/005269

Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor)

Prezentare generală a Kaftrio și motivele autorizării medicamentului în UE

Ce este Kaftrio și pentru ce se utilizează?

Kaftrio este un medicament care se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică, o afecțiune ereditară care are efecte severe asupra plămânilor, sistemului digestiv și altor organe.

Fibroza chistică poate fi cauzată de diferite mutații (modificări) ale genei unei proteine numite „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (CFTR). Oamenii au două copii ale acestei gene, una moștenită de la fiecare părinte, iar boala apare numai când ambele copii au mutația.

Kaftrio se utilizează în asociere cu ivacaftor la pacienți la care fibroza chistică este cauzată de cel puțin o mutație *F508del* în gena CFTR.

Fibroza chistică este rară, iar Kaftrio a fost desemnat „medicament orfan” (medicament utilizat în boli rare) la 14 decembrie 2018. Mai multe informații despre medicamentele desemnate orfane se pot găsi aici:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182117>

Kaftrio conține substanțele active ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

Cum se utilizează Kaftrio?

Medicamentul se poate obține numai pe bază de prescripție medicală. Kaftrio trebuie prescris numai de un cadru medical cu experiență în tratarea fibrozei chistice. Dacă mutațiile specifice ale pacientului nu se cunosc, trebuie exclusă prezența a două mutații CFTR care nu răspund la tratamentul cu Kaftrio, folosind teste genetice adecvate.

Pacienții cu două mutații de clasă I (nule) (mutații despre care se știe că nu produc proteina CFTR și deci nu se așteaptă ca aceștia să răspundă la tratament) nu trebuie să ia Kaftrio deoarece unele proteine CFTR sunt necesare pentru ca Kaftrio să aibă un efect.

Mai multe informații despre mutațiile CFTR care sunt susceptibile să răspundă sunt disponibile în informațiile referitoare la medicament. Nu au fost testate toate mutațiile; prin urmare, mutațiile neincluse în această listă pot răspunde totuși la tratamentul cu Kaftrio. În cazul pacienților cu aceste mutații, medicii pot prescrie Kaftrio când se preconizează că beneficiile tratamentului vor depăși riscurile asociate și sub strictă supraveghere.

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



Kaftrio este disponibil sub formă de comprimate și granule într-un plic, în două concentrații diferite. Doza și forma farmaceutică depind de vârsta și de greutatea pacientului. Kaftrio trebuie administrat dimineața, împreună cu alimente care conțin grăsimi. Se utilizează în asociere cu alt medicament care conține numai ivacaftor, care trebuie luat seara, la aproximativ 12 de ore după Kaftrio.

S-ar putea să fie necesară reducerea dozelor de Kaftrio și ivacaftor dacă pacientului i se administrează și un tip de medicament numit „inhibitor moderat sau puternic al CYP3A”, de exemplu anumite antibiotice sau medicamente pentru infecții fungice, deoarece acestea pot afecta modul în care Kaftrio și ivacaftor acționează în organism. S-ar putea să fie necesar ca medicul să ajusteze doza la pacienții cu funcție hepatică diminuată.

Pentru mai multe informații despre utilizarea Kaftrio, inclusiv informații despre mutațiile care ar putea fi receptive la Kaftrio, consultați informațiile referitoare la medicament sau adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum acționează Kaftrio?

Fibroza chistică este cauzată de mutații ale genei proteinei *CFTR*. Această genă determină producția proteinei CFTR, care acționează la suprafața celulelor pentru a regla producția de mucus în plămâni și de sucuri gastrice în intestin. Mutațiile reduc numărul de proteine CFTR de pe suprafața celulară sau afectează funcționarea proteinei, ducând la îngroșarea mucusului și sucurilor gastrice, ceea ce duce la blocaje, inflamație, risc mărit de infecții pulmonare și digestie și creștere deficitară.

Două dintre substanțele active din Kaftrio, elexacaftorul și tezacaftorul, măresc numărul de proteine CFTR de pe suprafața celulară, iar cealaltă, ivacaftorul, îmbunătățește activitatea proteinei defectuoase CFTR. Aceste acțiuni se combină pentru a subția mucusul pulmonar și sucurile gastrice, ajutând astfel la ameliorarea simptomelor bolii.

Ce beneficii a prezentat Kaftrio pe parcursul studiilor?

Kaftrio administrat în asociere cu ivacaftor a fost eficace în îmbunătățirea funcției pulmonare în trei studii principale la pacienți cu fibroză chistică, cu vârsta de cel puțin 12 ani, cu cel puțin o mutație *F508del* (o mutație non-clasa I). Principala măsură a eficacității a fost ppFEV1, care este cantitatea maximă de aer pe care o persoană o poate expira într-o secundă, în comparație cu valorile unei persoane normale cu caracteristici similare (cum ar fi vârsta, înălțimea și sexul). În aceste studii, pacienții au pornit (linia de referință) cu valori medii de ppVEF1 care reprezentau doar 60 - 68 % din valorile observate la o persoană normală sănătoasă.

Primul studiu a cuprins 403 pacienți cu mutația *F508del* și un alt tip de mutație, numită mutație cu „funcție minimă”. După 24 de săptămâni de tratament, pacienții care au luat Kaftrio și ivacaftor au avut o creștere medie a ppVEF1 de 13,9 puncte procentuale, față de o reducere de 0,4 puncte procentuale la pacienții care au luat placebo (un preparat inactiv).

În al doilea studiu, care a cuprins 107 pacienți cu o mutație *F508del* de la ambii părinți, pacienții care au luat Kaftrio cu ivacaftor au avut o creștere medie a ppVEF1 de 10,4 puncte procentuale față de o creștere de 0,4 puncte procentuale la pacienții care au luat doar combinația de ivacaftor și tezacaftor.

Un al treilea studiu a cuprins 258 de pacienți cu o mutație *F508del* plus un defect de sincronizare, sau o mutație CFTR reziduală (alte două tipuri de mutații), cărora li se administrase deja ivacaftor (pacienții cu defect de sincronizare) sau ivacaftor și tezacaftor (pacienții cu activitate reziduală). Pacienții care au luat Kaftrio cu ivacaftor au obținut 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 ivacaftor în monoterapie sau o combinație de ivacaftor și tezacaftor.

S-a demonstrat, de asemenea, că tratamentul cu Kaftrio timp de 24 de săptămâni a produs o creștere medie a ppFEV1 de 10,2 puncte procentuale într-un al patrulea studiu, care a cuprins 66 de pacienți cu vârste între 6 și maximum 12 ani; acești pacienți aveau o mutație *F508del* de la ambii părinți sau o mutație *F508del* și o mutație cu „funcție minimă”. Compania a furnizat, de asemenea, dovezi în sprijinul utilizării de doze mai mici la acest grup, care au arătat că medicamentul s-a distribuit în organism într-o măsură similară cu cea înregistrată la copiii mai mari și la adulți.

Alt studiu a cuprins 75 de copii cu vârsta între 2 și 5 ani cu o mutație *F508del* de la ambii părinți sau o mutație *F508del* și o mutație cu „funcție minimă”. În acest studiu, pacienții au primit Kaftrio granule timp de 24 de săptămâni, iar medicamentul nu a fost comparat cu alte tratamente. Rezultatele au arătat că tratamentul cu Kaftrio granule a redus nivelul clorurii în transpirația pacienților. Pacienții cu fibroză chistică au concentrații mari de clorură în transpirație din cauză că proteina CFTR nu funcționează corespunzător, iar scăderea concentrației de clorură din transpirație poate arăta că medicamentul are efect. Reducerea nivelului de clorură în transpirație a fost similară cu cea observată la pacienții mai în vârstă din studiile anterioare.

Eficacitatea Kaftrio la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani a fost susținută și de dovezi care arată că medicamentul se comportă în același mod în corpul copiilor mai mici ca în cazul copiilor mai mari și al adulților.

Alt studiu a cuprins 307 pacienți începând cu vârsta de șase ani care nu aveau o mutație *F508del*. Acești pacienți prezentau cel puțin una din cele 18 mutații non-*F508del* raportate frecvent care ar răspunde probabil la tratamentul cu Kaftrio. În acest studiu, pacienții au primit fie Kaftrio plus ivacaftor, fie placebo timp de 24 de săptămâni. Pacienții care au luat Kaftrio și ivacaftor au avut o creștere medie a ppVEF1 de 13,9 puncte procentuale, față de o reducere de 0,4 puncte procentuale la pacienții care au luat placebo (un preparat inactiv). Datele obținute în urma prelungirii cu 4 săptămâni a acestui studiu au sprijinit aceste rezultate.

Datele de susținere au fost obținute dintr-un studiu de registru care a cuprins 422 de pacienți care nu aveau mutația *F508del*. Acești pacienți prezentau cel puțin o mutație non-*F508del* care ar răspunde probabil la Kaftrio pe baza datelor de laborator. Acest studiu a arătat că, după o perioadă medie de 16 luni de tratament, pacienții care au luat Kaftrio plus ivacaftor au avut o creștere medie a ppVEF1 de 4,5 puncte procentuale. Date din literatura de specialitate provenite dintr-un program de uz compasional care a cuprins 479 de pacienți care aveau cel puțin o mutație non-clasa I a genei CFTR au arătat o îmbunătățire globală a ppFEV1 de aproximativ 7,8 puncte procentuale. În sfârșit, date de laborator și date suplimentare din literatura de specialitate publicată susțin utilizarea Kaftrio la pacienții cu cel puțin o mutație non-clasa I a genei CFTR.

Care sunt riscurile asociate cu Kaftrio?

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

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Kaftrio (care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) sunt dureri de cap, diaree și infecții ale căilor respiratorii superioare (infecții ale nasului și gâtului). Pot apărea erupții pe piele, care pot fi uneori grave.

De ce a fost autorizat Kaftrio în UE?

Kaftrio este un tratament eficient pentru pacienții cu fibroză chistică care au cel puțin o mutație non-clasa I a genei CFTR. Acești pacienți au o nevoie medicală mare nesatisfăcută. În ceea ce privește siguranța, Kaftrio a fost bine tolerat. Prin urmare, Agenția Europeană pentru Medicamente a hotărât că beneficiile Kaftrio sunt mai mari decât riscurile asociate și acest medicament poate fi autorizat pentru utilizare în UE.

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

Compania care comercializează Kaftrio va efectua un studiu privind siguranța pe termen lung a Kaftrio care să includă femei gravide. De asemenea, va efectua un studiu pe baza unui registru al pacienților pentru a furniza date privind eficacitatea pe termen lung a Kaftrio la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani care au o mutație *F508del* de la un părinte.

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

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

Alte informații despre Kaftrio

Kaftrio a primit autorizație de punere pe piață, valabilă pe întreg teritoriul UE, la 21 august 2020.

Mai multe informații despre Kaftrio se pot găsi pe site-ul agenției:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>

Această prezentare generală a fost actualizată ultima dată în 03-2025.