



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/274776/2021  
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 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* ed *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 elexacaftor per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni che hanno almeno una mutazione *F508del* nel gene CFTR.

Kalydeco contiene il principio attivo ivacaftor.

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](http://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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://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 6 anni e con peso pari o superiore a 25 kg.

La dose e la frequenza dipendono dall'uso di Kalydeco in monoterapia o in associazione a tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/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, la quale 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 4 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<sub>1</sub> dei pazienti. Il FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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 6 anni con fibrosi cistica dovuta a varie mutazioni diverse dalla *G551D*. Dopo 8 settimane di terapia i pazienti trattati con Kalydeco mostravano un miglioramento medio di 10,7 punti percentuali superiore rispetto a quello dei pazienti che avevano assunto placebo.

Il quarto studio è stato condotto su 69 pazienti di età pari o superiore a 6 anni affetti da fibrosi cistica che avevano 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 del FEV<sub>1</sub> nei 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 a 6 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* da entrambi i genitori o mutazione *F508del* da un genitore e mutazioni *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* oppure *3849+10kbC→T***

Kalydeco, assunto in associazione con tezacaftor/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 con 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<sub>1</sub> 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 con 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 e tezacaftor/ivacaftor presentavano un aumento medio del FEV<sub>1</sub> 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 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/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* da un genitore**

Kalydeco, assunto in associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, è stato efficace nel migliorare la funzione polmonare in tre studi principali su pazienti affetti da fibrosi cistica di età pari o superiore a 12 anni. La principale misura dell'efficacia era il ppFEV<sub>1</sub>, ossia il FEV<sub>1</sub> 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 68 % della quantità d'aria espirata da una persona media sana.

Il primo studio ha riguardato 403 pazienti con una mutazione *F508del* e una di altro tipo 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<sub>1</sub> 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 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<sub>1</sub> 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 con una mutazione *F508del* più una mutazione di gating o associata ad attività di CFTR residua (altri due tipi di mutazioni). I pazienti trattati con Kalydeco con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor hanno presentato un aumento medio del ppFEV<sub>1</sub> 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.

## **Quali sono i rischi associati a Kalydeco?**

Gli effetti indesiderati più comuni di Kalydeco (che possono riguardare più di 1 persona su 10) sono cefalea, mal di gola, infezione delle vie respiratorie superiori (infezione del naso e della gola), congestione nasale, dolore addominale (male alla 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 in monoterapia o in associazione con tezacaftor/ivacaftor o con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ha dimostrato di migliorare la funzione polmonare o i livelli di cloruro nel sudore in 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](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco).

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 04-2021.