



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/825533/2015  
EMA/H/C/002494

## Riassunto destinato al pubblico

---

# Kalydeco

ivacaftor

Questo è il riassunto della relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) per Kalydeco. Illustra il modo in cui il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha valutato il medicinale ed è giunto a formulare un parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché le raccomandazioni sulle condizioni d'uso di Kalydeco.

### Che cos'è Kalydeco?

Kalydeco è un medicinale contenente il principio attivo ivacaftor. È disponibile in compresse (150 mg) e in granuli (50 mg e 75 mg) in bustina.

### Per che cosa si usa Kalydeco?

Kalydeco è indicato per il trattamento della fibrosi cistica, in pazienti di età pari o superiore a due anni che hanno una di nove mutazioni nel gene della proteina chiamata "regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica" (CFTR). Tali mutazioni sono: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* e *S549R* (chiamate anche mutazioni di *gating*).

Kalydeco è usato inoltre per il trattamento di pazienti con fibrosi cistica di età pari o superiore a 18 anni che hanno la mutazione *R117H* nel gene *CFTR*.

La fibrosi cistica è una malattia ereditaria e interessa principalmente le cellule che secernono muco nei polmoni e le cellule che secernono i succhi gastrici dalle ghiandole di intestino e pancreas. Nella fibrosi cistica le secrezioni diventano dense e causano un'ostruzione. L'accumulo di secrezioni dense e viscosi nei polmoni è all'origine di infiammazione e infezioni croniche. Nell'intestino il blocco dei dotti pancreatici ed epatici (del fegato) e la produzione anomala di succhi gastrici rallenta la digestione del cibo e provoca una crescita scarsa.



Poiché il numero di pazienti affetti da fibrosi cistica è basso, la malattia è considerata "rara" e Kalydeco è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) l'8 luglio 2008.

Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

## **Come si usa Kalydeco?**

Kalydeco deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica e solo a pazienti in cui è confermata la presenza di una delle dieci mutazioni menzionate sopra.

Per i bambini di età pari o superiore a due anni e con peso inferiore a 25 kg devono essere usati i granuli. Questi devono essere mescolati con 5 ml di cibi semiliquidi o liquidi per costituire una sospensione da assumere per bocca. Per i bambini di peso compreso tra 14 e 25 kg la dose raccomandata è di 75 mg due volte al giorno. Per i bambini di peso inferiore a 14 kg la dose raccomandata è di 50 mg due volte al giorno.

Le compresse sono usate nei bambini di età pari o superiore a sei anni e con peso pari o superiore a 25 kg. La dose raccomandata è di una compressa da 150 mg due volte al giorno.

Le compresse o i granuli devono essere assunti ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi, come pasti preparati con burro o oli oppure alimenti contenenti uova, formaggio, noci, latte intero o carne. Durante il trattamento con Kalydeco devono essere evitati alimenti contenenti pompelmo o arance amare, perché potrebbero incidere sul modo in cui il medicinale viene assorbito e scomposto nell'organismo.

Prima di iniziare la terapia con Kalydeco e periodicamente durante la terapia devono essere effettuati esami del sangue per verificare la funzione epatica. In pazienti con funzione epatica gravemente ridotta il trattamento con Kalydeco deve essere iniziato solo se i benefici sono superiori ai rischi. Questi pazienti devono cominciare la terapia assumendo una dose più bassa a giorni alterni. Può essere necessario correggere il regime posologico di Kalydeco in pazienti che assumono certe tipologie di medicinali.

Per ulteriori informazioni, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (accluso all'EPAR).

## **Come agisce Kalydeco?**

La fibrosi cistica è causata da mutazioni del gene *CFTR*. La mutazione provoca problemi a livello dei canali proteici coinvolti nella produzione di secrezioni come il muco e i succhi gastrici. Questi canali servono al trasporto degli ioni (atomi e molecole caricati elettricamente) nelle e dalle cellule che producono secrezioni. Quando i canali hanno un funzionamento alterato, le secrezioni possono diventare dense in modo anomalo.

Il principio attivo di Kalydeco, ivacaftor, accresce l'attività dei canali difettosi nei pazienti che presentano le mutazioni *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* o *R117H*. Questo normalizza il trasporto degli ioni attraverso i canali, rendendo le secrezioni meno dense e alleviando in tal modo i sintomi della malattia.

## **Quali studi sono stati effettuati su Kalydeco?**

Kalydeco è stato confrontato con placebo in due studi principali su 219 pazienti con fibrosi cistica che presentavano 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 sei e 12 anni.

Un terzo studio ha esaminato l'efficacia di Kalydeco in pazienti con fibrosi cistica dovuta a varie mutazioni diverse dalla *G551D*. Lo studio è stato condotto su 39 pazienti di età superiore a sei anni e ha confrontato Kalydeco con placebo.

Un quarto studio ha valutato l'efficacia di Kalydeco in pazienti con fibrosi cistica che avevano la mutazione *R117H*. Lo studio è stato condotto su 69 pazienti di età pari o superiore a sei anni.

La misura principale di efficacia in questi studi era basata sui miglioramenti della percentuale del volume espiratorio massimo in un secondo (FEV<sub>1</sub>), in funzione dell'età, dell'altezza e del sesso 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.

Un quinto studio ha esaminato la sicurezza di Kalydeco in granuli in 34 pazienti di età compresa tra due e cinque anni con fibrosi cistica dovuta a una mutazione *G551D* o *S549N*. Lo studio ha osservato il peso corporeo e la quantità di cloruro presente nel sudore, i quali sono ridotti nei pazienti con fibrosi cistica.

## **Quali benefici ha mostrato Kalydeco nel corso degli studi?**

Kalydeco ha mostrato di essere efficace nel migliorare la funzione polmonare in pazienti con fibrosi cistica che presentavano la mutazione *G551D*. Dopo 24 settimane di trattamento il miglioramento medio percentuale del FEV<sub>1</sub> previsto dei pazienti di età pari o superiore a 12 anni trattati con Kalydeco era di 10,6 punti percentuali superiore rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo. Risultati analoghi sono stati osservati nei pazienti di età compresa tra sei e 11 anni, tra i quali il miglioramento associato alla terapia con Kalydeco era di 12,5 punti percentuali superiore rispetto a quello registrato con il placebo.

Kalydeco è risultato efficace anche nei pazienti con mutazioni diverse dalla *G551D*. Nel terzo studio, dopo otto settimane di terapia i pazienti trattati con Kalydeco mostravano un miglioramento medio di 10,7 punti percentuali superiore rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo. Nel quarto studio su pazienti con la mutazione *R117H*, non è stata osservata alcuna differenza tra placebo e Kalydeco per i bambini di età pari o superiore a sei anni. Tuttavia, analizzando solo il sottogruppo di pazienti di età pari o superiore a 18 anni, è stato riscontrato un miglioramento medio di circa 5,0 punti percentuali nei pazienti trattati con Kalydeco rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Nello studio su bambini di età compresa tra due e cinque anni i granuli di Kalydeco hanno avuto un effetto positivo sul peso corporeo e sulla quantità di cloruro presente nel sudore.

## **Qual è il rischio associato a Kalydeco?**

Gli effetti indesiderati più comuni di Kalydeco osservati in pazienti di età pari o superiore a sei anni sono mal di testa (23,9 %), mal di gola (22,0 %), infezione delle vie respiratorie superiori (raffreddore, 22,0 %), congestione nasale (20,2 %), dolore addominale (mal di pancia, 15,6 %), nasofaringite (infiammazione del naso e della gola, 14,7 %), diarrea (12,8 %), capogiri (9,2 %), rash (eruzione cutanea, 12,8 %), batteri nell'escreato (materiale espettorato, 12,8 %) e aumento di taluni enzimi epatici (12,8 %).

Nei bambini di età compresa tra due e cinque anni gli effetti indesiderati più comuni sono congestione nasale (26,5 %), infezione delle vie respiratorie superiori (23,5 %), aumento degli enzimi epatici (14,7 %), rash (11,8 %) e batteri nell'escreato (11,8 %).

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

## **Perché è stato approvato Kalydeco?**

È stato dimostrato che Kalydeco migliorava la funzione polmonare in pazienti di età pari o superiore a sei anni che avevano una di nove mutazioni di *gating CFTR* e in pazienti di età pari o superiore a 18 anni che avevano una mutazione *R117H*. Dati aggiuntivi attestano l'efficacia di Kalydeco anche in bambini di età compresa tra due e cinque anni con una mutazione *G551D* o *S549N*. È stato inoltre dimostrato che il medicinale ha un profilo di sicurezza accettabile. Il CHMP ha deciso che i benefici di Kalydeco sono superiori ai suoi rischi e ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale. Il CHMP ha anche osservato, tuttavia, che i dati sugli effetti a più lungo termine del medicinale erano limitati e che devono essere forniti ulteriori dati da parte della ditta.

## **Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Kalydeco?**

È stato elaborato un piano di gestione dei rischi per garantire che Kalydeco sia usato nel modo più sicuro possibile. In base a tale piano, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo di Kalydeco sono state aggiunte le informazioni relative alla sicurezza, ivi comprese le opportune precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono prendere.

Inoltre, la ditta eseguirà uno studio osservazionale di cinque anni per valutare gli effetti di più lungo termine del medicinale e uno studio osservazionale di sei anni sui bambini che avevano un'età compresa tra due e cinque anni all'inizio del trattamento per valutare gli effetti a lungo termine del trattamento precoce.

## **Altre informazioni su Kalydeco**

Il 23 luglio 2012 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per Kalydeco, valida in tutta l'Unione europea.

Per la versione completa dell'EPAR di Kalydeco, consultare il sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Per maggiori informazioni sulla terapia con Kalydeco, leggere il foglio illustrativo (accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.

Il riassunto del parere del comitato per i medicinali orfani relativo a Kalydeco è disponibile sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Ultimo aggiornamento di questo riassunto: 11-2015.