



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/429853/2023
EMA/H/C/005269

Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor)

Ανασκόπηση του Kaftrio και αιτιολογικό έγκρισης στην ΕΕ

Τι είναι το Kaftrio και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το Kaftrio είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω οι οποίοι πάσχουν από κυστική ίνωση, μια κληρονομική νόσο με σοβαρές επιπτώσεις στους πνεύμονες, στο πεπτικό σύστημα και σε άλλα όργανα.

Η κυστική ίνωση μπορεί να προκληθεί από διάφορες μεταλλάξεις (αλλαγές) στο γονίδιο μιας πρωτεΐνης η οποία καλείται «ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης» (CFTR). Οι άνθρωποι έχουν δύο αντίγραφα αυτού του γονιδίου, ένα από κάθε γονέα, και η ασθένεια εμφανίζεται μόνο όταν υπάρχει μετάλλαξη και στα δύο αντίγραφα.

Το Kaftrio χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ivacaftor σε ασθενείς με κυστική ίνωση που οφείλεται σε τουλάχιστον μία μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*.

Η κυστική ίνωση είναι «σπάνια» και το Kaftrio χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο που χρησιμοποιείται σε σπάνιες παθήσεις) στις 14 Δεκεμβρίου 2018. Περισσότερες πληροφορίες για τον χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού μπορείτε να βρείτε εδώ:

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

Το Kaftrio περιέχει τις δραστικές ουσίες ivacaftor, tezacaftor και elexacaftor.

Πώς χρησιμοποιείται το Kaftrio;

Το φάρμακο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή. Το Kaftrio πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από επαγγελματία του τομέα της υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης.

Το Kaftrio διατίθεται σε μορφή δισκίων και κοκκίων σε φακελάκι, αμφότερα δε υπάρχουν σε δύο διαφορετικές περιεκτικότητες. Η δόση και η σύνθεση εξαρτώνται από την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς. Το Kaftrio θα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί σε συνδυασμό με τροφή που περιέχει λίπος. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που περιέχει μόνο ivacaftor, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ, περίπου 12 ώρες μετά τη χορήγηση του Kaftrio.

Οι δόσεις του Kaftrio και της ivacaftor μπορεί να χρειαστεί να μειωθούν εάν ο ασθενής λαμβάνει επίσης έναν τύπο φαρμάκου που ονομάζεται «μέτριος ή ισχυρός αναστολέας του CYP3A», όπως ορισμένα αντιβιοτικά ή φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις, καθώς τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να επηρεάσουν

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



τον τρόπο δράσης του Kaftrio και της ivacaftor στον οργανισμό. Ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Kaftrio, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς δρα το Kaftrio;

Η κυστική ίνωση προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *CFTR*. Το γονίδιο αυτό συμβάλλει στην παραγωγή της πρωτεΐνης CFTR, η οποία δρα στην επιφάνεια των κυττάρων ρυθμίζοντας την παραγωγή βλέννας στους πνεύμονες και πεπτικών υγρών στο έντερο. Οι μεταλλάξεις μειώνουν τον αριθμό των πρωτεϊνών CFTR στην επιφάνεια των κυττάρων ή επηρεάζουν τον τρόπο λειτουργίας των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα η βλέννα και τα πεπτικά υγρά να είναι πολύ παχύρρευστα, προκαλώντας απόφραξη, φλεγμονή, αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών λοιμώξεων, δυσπεψία και ανεπαρκή ανάπτυξη.

Δύο από τις δραστικές ουσίες του Kaftrio, η elexacaftor και η tezacaftor, αυξάνουν τον αριθμό των πρωτεϊνών CFTR στην επιφάνεια των κυττάρων, ενώ η άλλη, η ivacaftor, βελτιώνει τη δράση της ελαττωματικής πρωτεΐνης CFTR. Η συνδυαστική αυτή δράση καθιστά τη βλέννα και τα πεπτικά υγρά λιγότερο παχύρρευστα, βοηθώντας στην ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της νόσου.

Ποια είναι τα οφέλη του Kaftrio σύμφωνα με τις μελέτες;

Το Kaftrio, σε συνδυασμό με την ivacaftor, ήταν αποτελεσματικό στη βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων σύμφωνα με τρεις κύριες μελέτες σε ασθενείς με κυστική ίνωση ηλικίας 12 ετών και άνω. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν ο ppFEV1, ήτοι ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνεύσει ένα άτομο σε διάστημα ενός δευτερολέπτου σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρούνται σε ένα μέσο άτομο με παρόμοια χαρακτηριστικά (όπως ηλικία, ύψος και φύλο). Στις εν λόγω μελέτες, οι ασθενείς ξεκίνησαν (αρχική τιμή αναφοράς) με μέσες τιμές ppFEV1 μόλις 60 έως 68 % των τιμών που παρατηρούνται σε ένα μέσο υγιές άτομο.

Στην πρώτη μελέτη μετείχαν 403 ασθενείς με μετάλλαξη *F508del* και έναν άλλο τύπο μετάλλαξης, γνωστό ως μετάλλαξη «ελάχιστης λειτουργίας». Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, ο δείκτης ppFEV1 παρουσίασε μέση αύξηση της τάξης των 13,9 ποσοστιαίων μονάδων (%) στους ασθενείς που έλαβαν Kaftrio και ivacaftor και μείωση 0,4 ποσοστιαίων μονάδων στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία).

Στη δεύτερη μελέτη, στην οποία μετείχαν 107 ασθενείς με μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς, οι ασθενείς που έλαβαν Kaftrio και ivacaftor παρουσίασαν μέση αύξηση του ppEV1 κατά 10,4 ποσοστιαίες μονάδες σε σύγκριση με αύξηση 0,4 ποσοστιαίες μονάδες στους ασθενείς που έλαβαν μόνο συνδυασμό ivacaftor και tezacaftor.

Στην τρίτη μελέτη μετείχαν 258 ασθενείς με μετάλλαξη *F508del* σε συνδυασμό είτε με μετάλλαξη με ελάττωμα του διαύλου (gating) είτε υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR (δύο άλλοι τύποι μεταλλάξεων), οι οποίοι λάμβαναν ήδη ivacaftor (ασθενείς με μετάλλαξη gating) ή ivacaftor και tezacaftor (ασθενείς με μετάλλαξη υπολειπόμενης λειτουργίας). Στους ασθενείς που έλαβαν Kaftrio με ivacaftor ο δείκτης ppFEV1 παρουσίασε μέση αύξηση της τάξης των 3,7 ποσοστιαίων μονάδων, ενώ στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με ivacaftor ή σε συνδυαστική θεραπεία ivacaftor και tezacaftor η αύξηση ήταν της τάξης των 0,2 ποσοστιαίων μονάδων.

Επίσης, σε μια τέταρτη μελέτη, στην οποία μετείχαν 66 ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, καταδείχθηκε ότι η θεραπεία με Kaftrio επί 24 εβδομάδες προκάλεσε μέση αύξηση του ppFEV1 κατά 10,2 ποσοστιαίες μονάδες. Οι εν λόγω ασθενείς έφεραν μετάλλαξη του *F508del* και από τους δύο γονείς ή μετάλλαξη του *F508del* και μετάλλαξη «ελάχιστης λειτουργίας». Η εταιρεία προσκόμισε επίσης

αποδεικτικά στοιχεία προκειμένου να υποστηρίξει τη χρήση χαμηλότερων δόσεων σε αυτήν την ομάδα. Τα στοιχεία αυτά καταδεικνύουν ότι το φάρμακο κατανέμεται στον οργανισμό σε παρόμοιο βαθμό όπως στα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες.

Σε μια άλλη μελέτη μετείχαν 75 παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών με μετάλλαξη *F508del* και από τους δύο γονείς ή μετάλλαξη *F508del* και μετάλλαξη «ελάχιστης λειτουργίας». Στην εν λόγω μελέτη, οι ασθενείς έλαβαν κοκκία Kaftrio για 24 εβδομάδες και το φάρμακο δεν συγκρίθηκε με άλλες θεραπείες. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η θεραπεία με κοκκία Kaftrio μείωσε τα επίπεδα χλωρίου του ιδρώτα των ασθενών. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν υψηλά επίπεδα χλωρίου στον ιδρώτα λόγω της δυσλειτουργίας της πρωτεΐνης CFTR. Η μείωση των επιπέδων χλωρίου στον ιδρώτα μπορεί να αποτελεί ένδειξη της αποτελεσματικής δράσης του φαρμάκου. Η μείωση του επιπέδου του χλωρίου ιδρώτα ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς σε προηγούμενες μελέτες.

Η αποτελεσματικότητα του Kaftrio σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών υποστηρίχθηκε επίσης από στοιχεία που κατέδειξαν ότι το φάρμακο συμπεριφέρεται με τον ίδιο τρόπο στον οργανισμό των μικρότερων παιδιών όπως και στον οργανισμό των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων.

Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το Kaftrio;

Για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών και των περιορισμών που έχουν αναφερθεί με το Kaftrio, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Kaftrio (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι πονοκέφαλος, διάρροια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (λοίμωξη της μύτης και του φάρυγγα). Ενδέχεται να εκδηλωθούν εξανθήματα, τα οποία ορισμένες φορές είναι σοβαρά.

Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Kaftrio στην ΕΕ;

Το Kaftrio είναι αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με κυστική ίνωση οι οποίοι έχουν μία τουλάχιστον μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*. Για τους ασθενείς αυτούς υπάρχει μεγάλη ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη. Όσον αφορά την ασφάλεια, το Kaftrio ήταν καλά ανεκτό. Ως εκ τούτου, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έκρινε ότι τα οφέλη του Kaftrio υπερτερούν των διαπιστωθέντων κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση της χρήσης του εν λόγω φαρμάκου στην ΕΕ.

Ποια μέτρα λαμβάνονται για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Kaftrio;

Η εταιρεία που εμπορεύεται το Kaftrio θα διενεργήσει μελέτη για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια του Kaftrio, μεταξύ άλλων και σε έγκυες γυναίκες. Επίσης, θα διενεργήσει μελέτη βάσει μητρών ασθενών για την παροχή δεδομένων σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του Kaftrio σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών τα οποία φέρουν μετάλλαξη *F508del* από έναν γονέα.

Στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης συμπεριλήφθηκαν επίσης συστάσεις και πληροφορίες για τις κατάλληλες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Kaftrio.

Όπως για όλα τα φάρμακα, τα δεδομένα για τη χρήση του Kaftrio τελούν υπό συνεχή παρακολούθηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το Kaftrio αξιολογούνται προσεκτικά και λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα για την προστασία των ασθενών.

Λοιπές πληροφορίες για το Kaftrio

Το Kaftrio έλαβε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ, στις 21 Αυγούστου 2020.

Περισσότερες πληροφορίες για το Kaftrio διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>

Τελευταία ενημέρωση της ανασκόπησης: 10-2023.