



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/825547/2015  
EMA/H/C/002494

## Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

---

# Kalydeco

## Ivacaftor

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Kalydeco. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Kalydeco zu gelangen.

### Was ist Kalydeco?

Kalydeco ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Ivacaftor enthält. Es ist als Tabletten (150 mg) und als Granulat in Beuteln (50 mg und 75 mg) erhältlich.

### Wofür wird Kalydeco angewendet?

Kalydeco wird zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab zwei Jahren angewendet, bei denen eine von neun Mutationen im Gen des sogenannten CFTR-(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Proteins besteht. Bei den Mutationen handelt es sich um: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* und *S549R* (auch als Gating-Mutationen bekannt).

Kalydeco wird ebenso zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab achtzehn Jahren angewendet, die die *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen.

Zystische Fibrose ist eine Erbkrankheit, die hauptsächlich die Zellen, die Schleim in die Lunge absondern, sowie die Zellen, die Verdauungssäfte aus den Darmdrüsen und der Bauchspeicheldrüse absondern, befällt. Bei zystischer Fibrose werden diese Sekrete dickflüssig und führen zu Verstopfungen. Die Anreicherung dickflüssiger und klebriger Sekrete in den Lungen führt zu Entzündungen und langfristigen Infektionen. Im Darm führen die Verstopfung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse und der Leber sowie die Bildung abnormer



Verdauungssäfte zu einer Verlangsamung der Verdauung von Nahrung und dadurch zu einem verminderten Wachstum.

Da es nur wenige Patienten mit zystischer Fibrose gibt, gilt die Krankheit als selten, und Kalydeco wurde am 8. Juli 2008 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

## **Wie wird Kalydeco angewendet?**

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose und nur Patienten verschrieben werden, bei denen das Vorliegen einer der zehn oben genannten Mutationen bestätigt wurde.

Bei Kindern ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg sollte das Granulat angewendet werden. Es sollte mit 5 ml weicher Nahrung oder Flüssigkeit gemischt werden, um eine Suspension zum Einnehmen zu erzeugen. Bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und 25 kg beträgt die empfohlene Dosis zweimal täglich 75 mg. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 14 kg beträgt die empfohlene Dosis zweimal täglich 50 mg.

Die Tabletten werden bei Kindern ab sechs Jahren mit einem Körpergewicht ab 25 kg angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt eine 150 mg-Kapsel zweimal täglich.

Die Tabletten oder das Granulat sollten im Abstand von 12 Stunden zusammen mit fetthaltiger Nahrung, wie etwa mit Butter oder Öl zubereiteten Mahlzeiten, oder Lebensmitteln, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten, eingenommen werden. Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, sollte während der Behandlung mit Kalydeco verzichtet werden, da sie die Absorption und den Abbau des Arzneimittels im Körper beeinflussen können.

Vor und während der Behandlung mit Kalydeco sollten regelmäßige Blutuntersuchungen zur Überwachung der Leberfunktion durchgeführt werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Kalydeco nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Bei diesen Patienten sollte mit einer geringeren Dosis begonnen werden, die jeden zweiten Tag angewendet wird. Bei Patienten, die bestimmte Arzneimittelarten einnehmen, muss das Dosierschema gegebenenfalls angepasst werden.

Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (ebenfalls Teil des EPAR) zu entnehmen.

## **Wie wirkt Kalydeco?**

Zystische Fibrose wird durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Die Mutation führt zu Problemen in den Proteinkanälen, die an der Bildung von Schleim und Verdauungssäften beteiligt sind. Diese Kanäle dienen dem Transport von Ionen (geladene Atome und Moleküle) in die und aus den Sekret absondernden Zellen. Sind diese Kanäle defekt, werden Sekrete abnormal zähflüssig.

Der Wirkstoff in Kalydeco, Ivacaftor, steigert die Aktivität der defekten Kanäle bei Patienten mit den Mutationen *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* oder *R117H*. Dadurch normalisiert sich der Ionentransport durch die Kanäle, was zu weniger zähflüssigen Sekreten und somit zu einer Milderung der Krankheitssymptome führt.

## **Wie wurde Kalydeco untersucht?**

Kalydeco wurde in zwei Hauptstudien bei 219 Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen die *G551D*-Mutation vorlag, mit Placebo verglichen. Eine der beiden Studien wurde mit Patienten ab zwölf Jahren, und die andere mit Patienten im Alter von sechs bis zwölf Jahren durchgeführt.

In einer dritten Studie wurde die Wirksamkeit von Kalydeco bei Patienten mit zystischer Fibrose aufgrund anderer Mutationen als der *G551D*-Mutation untersucht. In der Studie, an der 39 Patienten ab sechs Jahren teilnahmen, wurde Kalydeco mit Placebo verglichen.

In einer vierten Studie wurde die Wirksamkeit von Kalydeco bei Patienten mit zystischer Fibrose, die die *R117H*-Mutation aufwiesen, untersucht. An der Studie nahmen 69 Patienten ab sechs Jahren teil.

Der Hauptindikator für die Wirksamkeit in diesen Studien war, inwieweit sich das forcierte expirierete Volumen der ersten Sekunde (FEV<sub>1</sub>) in Abhängigkeit von Alter, Körpergröße und Geschlecht des Patienten verbesserte. FEV<sub>1</sub> stellt das maximale Luftvolumen dar, das eine Person innerhalb einer Sekunde ausatmen kann, und gibt an, wie gut die Lunge funktioniert.

In einer fünften Studie wurde die Sicherheit von Kalydeco-Granulaten bei 34 Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit zystischer Fibrose aufgrund einer *G551D*- oder *S549N*-Mutation untersucht. Untersucht wurden Körpergewicht und der Chloridgehalt im Schweiß, beides ist bei Patienten mit zystischer Fibrose reduziert.

## **Welchen Nutzen hat Kalydeco in diesen Studien gezeigt?**

Kalydeco verbesserte nachweislich die Lungenfunktion bei Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine *G551D*-Mutation vorlag. Nach einer 24-wöchigen Behandlung zeigte sich bei Patienten ab zwölf Jahren unter Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung des FEV<sub>1</sub> in Prozent des Sollwerts um 10,6 Prozentpunkte mehr als bei den Patienten unter Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren beobachtet, bei denen die Behandlung mit Kalydeco zu einer Verbesserung von 12,5 Prozentpunkten mehr als unter Placebo führte.

Kalydeco war ebenfalls bei Patienten mit anderen Mutationen als der *G551D*-Mutation wirksam. In der dritten Studie wiesen Patienten nach acht Wochen Behandlung mit Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung von 10,7 Prozentpunkten mehr als Patienten unter Placebo auf. In der vierten Studie mit Patienten mit der *R117H*-Mutation wurde bei Kindern ab 6 Jahren kein Unterschied zwischen Placebo und Kalydeco festgestellt. Bei der Untergruppe von Patienten ab 18 Jahren wurde jedoch bei jenen unter Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung um ca. 5,0 Prozentpunkte gegenüber den Patienten unter Placebo ermittelt.

In der Studie mit Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren wirkten sich Kalydeco-Granulate positiv auf das Körpergewicht und den Chloridgehalt im Schweiß aus.

## **Welches Risiko ist mit Kalydeco verbunden?**

Sehr häufige Nebenwirkungen von Kalydeco (beobachtet bei Patienten ab 6 Jahren) sind Kopfschmerzen (23,9 %), Halsschmerzen (22,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (Erkältungen, 22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (Entzündung des Nasen- und Rachenraums, 14,7 %), Diarrhö (Durchfall, 12,8 %), Schwindel (9,2 %), Hautausschlag (12,8 %), Bakterien im Schleim (12,8 %) sowie erhöhte Leberenzym-Werte (12,8 %).

Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren sind sehr häufige Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (23,5 %), erhöhte Leberenzym-Werte (14,7 %), Hautausschlag (11,8 %) und Bakterien im Schleim (11,8 %).

Die vollständige Auflistung aller Nebenwirkungen und Einschränkungen im Zusammenhang mit Kalydeco ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

## Warum wurde Kalydeco zugelassen?

Kalydeco verbesserte nachweislich die Lungenfunktion bei Patienten ab sechs Jahren, bei denen eine der neun *CFTR*-Gating-Mutationen vorlag, sowie bei Patienten ab 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation. Zusätzliche Daten bestätigen ebenfalls die Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer *G551D*- oder *S549N*-Mutation. Für das Arzneimittel wurde auch ein annehmbares Sicherheitsprofil nachgewiesen. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Kalydeco gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen. Der CHMP hob allerdings auch hervor, dass zu den längerfristigen Wirkungen des Arzneimittels begrenzte Daten vorlagen und das Unternehmen weitere Daten vorlegen sollte.

## Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Kalydeco ergriffen?

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Kalydeco so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Kalydeco aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Zudem führt das Unternehmen eine Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von fünf Jahren durch, um die längerfristigen Wirkungen des Arzneimittels zu bewerten, sowie eine sechs Jahre dauernde Beobachtungsstudie bei Kindern, die bei Behandlungsbeginn zwei bis fünf Jahre alt waren, um die langfristigen Wirkungen einer frühzeitigen Behandlung zu bewerten.

## Weitere Informationen über Kalydeco

Am 23. Juli 2012 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kalydeco in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Kalydeco finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Kalydeco benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Kalydeco finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 11-2015 aktualisiert.