



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/005269

Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

En oversigt over Kaftrio, og hvorfor det er godkendt i EU

Hvad er Kaftrio, og hvad anvendes det til?

Kaftrio er et lægemiddel til behandling af patienter på 2 år og derover med cystisk fibrose. Cystisk fibrose er en arvelig sygdom, der har svære virkninger på lungerne, fordøjelsessystemet og andre organer.

Cystisk fibrose kan skyldes forskellige mutationer (ændringer) i genet for proteinet cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR). Alle mennesker har to kopier af dette gen – én kopi fra begge forældre. Sygdommen forekommer kun, når der er en mutation i begge kopier.

Kaftrio anvendes i kombination med ivacaftor hos patienter med cystisk fibrose, der skyldes mindst én ikke-klasse I-mutation i *CFTR*-genet.

Cystisk fibrose er sjælden, og Kaftrio blev udpeget som "lægemiddel til sjældne sygdomme" den 14. december 2018. Yderligere information om lægemidler til sjældne sygdomme kan findes her:

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

Kaftrio indeholder de aktive stoffer ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor.

Hvordan anvendes Kaftrio?

Lægemidlet fås kun på recept. Kaftrio bør kun ordineres af en sundhedsperson, der har erfaring med behandling af cystisk fibrose. Hvis patientens specifikke mutationer er ukendte, bør forekomst af to CFTR-mutationer, der ikke reagerer på Kaftrio, udelukkes ved hjælp af passende genetiske test.

Patienter med to klasse I (nul)-mutationer (mutationer, der vides ikke at producere CFTR-protein, og som derfor ikke forventes at reagere på behandlingen) bør ikke tage Kaftrio, da en vis mængde CFTR-protein er nødvendig for, at Kaftrio kan have en virkning.

Yderligere information om *CFTR*-mutationer, som sandsynligvis er modtagelige, findes i produktinformationen. Ikke alle mutationer er testet. Derfor er mutationer ikke medtaget på denne liste, men de kan stadig reagere på behandling med Kaftrio. For patienter med disse mutationer kan læger ordinere Kaftrio, når fordelene ved behandlingen forventes at opveje risiciene, og under tæt opsyn.

Kaftrio fås som tabletter og granulat i breve, som begge findes i to forskellige styrker. Dosis og formulering afhænger af patientens alder og kropsvægt. Kaftrio bør tages om morgenen sammen med

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



et fedtholdigt måltid. Det anvendes sammen med et andet lægemiddel, der kun indeholder ivacaftor, og som bør tages om aftenen, ca. 12 timer efter Kaftrio.

Det kan være nødvendigt at nedsætte doserne af Kaftrio og ivacaftor, hvis patienten også tager en type lægemiddel, der kaldes en "moderat eller stærk CYP3A-hæmmer", som f.eks. visse antibiotika eller lægemidler mod svampeinfektioner, da de kan påvirke den måde, Kaftrio og ivacaftor virker på i kroppen. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion kan lægen finde det nødvendigt at justere dosen.

Hvis du ønsker mere information om anvendelsen af Kaftrio, herunder information om mutationer, som sandsynligvis vil reagere på Kaftrio, kan du læse produktinformationen eller kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvordan virker Kaftrio?

Cystisk fibrose skyldes mutationer i *CFTR* -genet. Dette gen fører til dannelsen af CFTR-proteinet, som virker på cellernes overflade ved at regulere produktionen af slim i lungerne og fordøjelsesvæsker i tarmen. Mutationerne nedsætter antallet af CFTR-proteiner på celleoverfladen eller griber ind i proteinets virkemåde. Derved bliver slimmen og fordøjelsesvæskerne for tyktflydende, så der opstår blokeringer, betændelse, øget risiko for lungeinfektioner og dårlig fordøjelse og vækst.

To af de aktive stoffer i Kaftrio, elexacaftor og tezacaftor, øger antallet af CFTR-proteiner på celleoverfladen, og det andet, ivacaftor, øger det defekte CFTR-proteins aktivitet. Tilsammen forventes disse virkemåder at være med til at gøre slimmen i lungerne og fordøjelsesvæskerne mindre tyktflydende og medvirker derved til at lindre symptomerne på sygdommen.

Hvilke fordele viser studierne, at der er ved Kaftrio?

Kaftrio taget sammen med ivacaftor var effektivt til at forbedre lungefunktionen i tre hovedstudier hos patienter med cystisk fibrose i alderen 12 år og derover med mindst én *F508del* -mutation (en ikke-klasse I-mutation). Virkningen blev hovedsagelig bedømt på den maksimale mængde luft, som en person kan udånde på et sekund (ppFEV1), sammenlignet med værdier fra en gennemsnitlig person med lignende karakteristika (alder, højde og køn). I starten af disse studier lå patienternes gennemsnitlige ppFEV1-værdier (baseline) kun på 60-68 % af værdierne hos en gennemsnitlig rask person.

Det første studie omfattede 403 patienter med en *F508del* -mutation og en anden type mutation, der kaldes en "minimalfunktionsmutation". Efter 24 ugers behandling havde de patienter, der tog Kaftrio og ivacaftor, en gennemsnitlig stigning i ppFEV1 på 13,9 procentpoint, sammenholdt med et fald på 0,4 procentpoint hos de patienter, der fik placebo (en uvirksom behandling).

I det andet studie, der omfattede 107 patienter med en *F508del*-mutation fra begge forældre, havde patienter, som tog Kaftrio med ivacaftor, en gennemsnitlig stigning i ppFEV1 på 10,4 procentpoint sammenholdt med en stigning på 0,4 procentpoint hos patienter, der tog en kombination af ivacaftor og kun tezacaftor.

Et tredje studie omfattede 258 patienter med en *F508del*-mutation, som også havde enten en gating- eller rest-CFTR-aktivitetsmutation (to andre typer mutationer), og som allerede fik ivacaftor (patienter med gating-mutation) eller ivacaftor og tezacaftor (patienter med en tilbageværende aktivitetsmutation). De patienter, der tog Kaftrio sammen med ivacaftor, havde en gennemsnitlig stigning i ppFEV1 på 3,7 procentpoint sammenholdt med en stigning på 0,2 procentpoint hos de patienter, der kun tog ivacaftor eller en kombination af ivacaftor og tezacaftor.

Behandling med Kaftrio i 24 uger har også vist sig at give en gennemsnitlig stigning i ppFEV1 på 10,2 procentpoint i et fjerde studie med 66 patienter i alderen fra 6 år til under 12 år. Disse patienter havde en *F508del*-mutation fra begge forældre eller en *F508del* -mutation og en "minimal funktionsmutation". Virksomheden fremlagde også dokumentation til støtte for anvendelsen af lavere doser i denne gruppe, som viste, at lægemidlet blev fordelt i kroppen i samme grad som hos ældre børn og voksne.

Et andet studie omfattede 75 børn i alderen 2-5 år med en *F508del* -mutation fra begge forældre eller en *F508del*-mutation og en "minimal funktionsmutation". I dette studie fik patienterne Kaftrio-granulat i 24 uger, og lægemidlet blev ikke sammenlignet med andre behandlinger. Resultaterne viste, at behandling med Kaftrio i form af granulat nedsatte kloridindholdet i patienternes sved. Patienter med cystisk fibrose har et højt indhold af klorid i sveden, fordi CFTR-proteinet ikke fungerer korrekt, og et lavere kloridindhold i sveden kan være et tegn på, at lægemidlet virker. Reduktionen af kloridniveauet i sveden var den samme som hos ældre patienter i de foregående studier.

Virkingen af Kaftrio hos børn i alderen 2-5 år blev også understøttet af dokumentation, der viste, at lægemidlet virker på samme måde i kroppen hos yngre børn som hos ældre børn og voksne.

Et andet studie omfattede 307 patienter fra seksårsalderen, der ikke havde en *F508del*-mutation. Disse patienter havde mindst én af de 18 hyppigt rapporterede ikke-*F508del*-mutationer, der sandsynligvis ville reagere på Kaftrio. I dette studie fik patienterne enten Kaftrio plus ivacaftor eller placebo i 24 uger. De patienter, der tog Kaftrio og ivacaftor oplevede en gennemsnitlig stigning i ppFEV1 på 8,9 procentpoint, sammenholdt med et fald på 0,4 procentpoint hos de patienter, der fik placebo (en uvirksom behandling). Data fra en 4-ugers forlængelse af dette studie understøttede disse resultater.

Understøttende data blev indhentet fra et registerstudie blandt 422 patienter, der ikke havde en *F508del*-mutation. Disse patienter havde mindst én ikke-*F508del*-mutation, der sandsynligvis ville respondere på Kaftrio baseret på laboratoriedata. Dette studie viste, at patienter, der tog Kaftrio plus ivacaftor, oplevede en gennemsnitlig stigning i ppFEV1 på 4,5 procentpoint efter gennemsnitligt 16 måneders behandling. Litteraturdata fra et program for anvendelse med særlig udleveringstilladelse, der omfattede 479 patienter med mindst én ikke-klasse I-mutation i CFTR-genet, viste en generel forbedring i ppFEV1 på ca. 7,8 procentpoint. Endelig understøtter laboratoriedata og yderligere data fra offentliggjort litteratur brugen af Kaftrio hos patienter, der har mindst én ikke-klasse I-mutation i CFTR-genet.

Hvilke risici er der forbundet med Kaftrio?

Den fuldstændige liste over bivirkninger og begrænsninger ved Kaftrio fremgår af indlægssedlen.

De mest almindelige bivirkninger ved Kaftrio (som kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) omfatter hovedpine, diarré og infektioner i de øvre luftveje (infektioner i næse og svælg). Der kan forekomme udslæt, som undertiden kan være alvorlige.

Hvorfor er Kaftrio godkendt i EU?

Kaftrio er en effektiv behandling hos patienter med cystisk fibrose, som har mindst én ikke-klasse I-mutation i *CFTR*-genet. Disse patienter har et stort udækket medicinsk behov. Hvad sikkerheden angår, tålte Kaftrio godt. Det Europæiske Lægemiddelagentur konkluderede derfor, at fordelene ved Kaftrio opvejer risiciene, og at det kan godkendes til anvendelse i EU.

Hvilke foranstaltninger træffes der for at sikre, at Kaftrio anvendes sikkert og effektivt?

Virksomheden, der markedsfører Kaftrio, vil udføre et studie af Kaftrios sikkerhed på lang sigt, som også omfatter gravide kvinder. Virksomheden skal også gennemføre et studie på grundlag af data fra et patientregister for at fremskaffe data om den langsigtede virkning af Kaftrio hos børn i alderen 2-5 år, som har en F508del-mutation fra en af forældrene.

Der er desuden anført anbefalinger og forholdsregler i produktresuméet og indlægssedlen, som patienter og sundhedspersonale skal følge for at sikre, at Kaftrio anvendes sikkert og effektivt.

Som for alle lægemidler bliver data vedrørende anvendelsen af Kaftrio løbende overvåget. De indberettede bivirkninger ved Kaftrio vurderes omhyggeligt, og der træffes de nødvendige forholdsregler for at beskytte patienterne.

Øvrig information om Kaftrio

Kaftrio fik en markedsføringstilladelse med gyldighed i hele EU den 21. august 2020.

Yderligere information om Kaftrio findes på EMA's websted:

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

Denne oversigt blev sidst ajourført i 03-2025.