



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/147273/2024
EMA/H/C/002494

Kalydeco (*ivacaftor*)

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

Hvad er Kalydeco, og hvad anvendes det til?

Kalydeco er et lægemiddel til behandling af cystisk fibrose, som er en arvelig sygdom med svær indvirkning på lungerne, fordøjelsessystemet og andre organer.

Kalydeco anvendes:

- som enkeltstofbehandling af cystisk fibrose hos patienter i alderen 1 måned og derover, som vejer mindst 3 kg, og som har visse mutationer (forandringer) i genet for proteinet CFTR (cystisk fibrose transmembranøs konduktans-regulator).
- sammen med et lægemiddel, der indeholder tezacaftor/ivacaftor til behandling af patienter på 6 år og derover, som har arvet *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet fra begge forældre, eller som har arvet *F508del*-mutationen fra én af forældrene, og som har visse andre mutationer i *CFTR*-genet.
- sammen med et andet lægemiddel, der indeholder ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, til behandling af patienter fra alderen 2 år og derover, hvis sygdom skyldes mindst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genet.

Yderligere oplysninger om de specifikke *CFTR*-mutationer til de forskellige behandlinger findes i indlægssedlen.

Kalydeco indeholder det aktive stof ivacaftor.

Hvordan anvendes Kalydeco?

Kalydeco fås kun på recept. Det bør kun ordineres af en læge med erfaring i behandling af cystisk fibrose, og kun til patienter med visse bekræftede *CFTR*-mutationer.

Kalydeco fås som tabletter og granulat i breve, som begge findes i forskellige styrker. Dosis og formulering afhænger af patientens alder og kropsvægt.

Det kan være nødvendigt at justere dosen af Kalydeco, hvis patienten også tager en type lægemiddel kaldet en "moderat eller stærk CYP3A-hæmmer", f.eks. visse antibiotika eller lægemidler mod svampeinfektioner. Børn i alderen 1-6 måneder, som får denne type lægemiddel, bør ikke bruge Kalydeco.

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



Det kan også være nødvendigt at justere dosis hos patienter på over 6 måneder med nedsat leverfunktion. Børn i alderen 1-6 måneder med nedsat leverfunktion bør ikke bruge Kalydeco.

Hvis du ønsker mere information om anvendelsen af Kalydeco, kan du læse indlægssedlen eller kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvordan virker Kalydeco?

Cystisk fibrose skyldes mutationer i *CFTR*-genet. Dette gen fremstiller CFTR-proteinet, som virker på overfladen af celler 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, så slim og fordøjelsesvæsker bliver for tyktflydende. Derved opstår der blokeringer, betændelse, øget risiko for lungeinfektioner og dårlig fordøjelse og vækst.

Det aktive stof i Kalydeco, ivacaftor, øger aktiviteten af det defekte CFTR-protein. Dette gør slimen og fordøjelsesvæskerne mindre tyktflydende og medvirker derved til at lindre symptomerne på sygdommen.

Hvilke fordele viser studierne, at der er ved Kalydeco?

Kalydeco som enkeltstofbehandling

I fire hovedstudier hos patienter med cystisk fibrose, som havde forskellige mutationer, viste Kalydeco sig at være effektivt til at forbedre lungefunktionen. Det primære mål for virkning i disse studier var forbedring af patienternes FEV₁. FEV₁ er den maksimale mængde luft, som en person kan udånde på et sekund, og er et mål for, hvor godt lungerne virker. I studierne blev Kalydeco sammenlignet med placebo (en uvirksom behandling).

To af studierne omfattede 219 patienter med cystisk fibrose, som havde *G551D*-mutationen. Det ene omfattede patienter over 12 år, mens det andet omfattede patienter i alderen 6-11 år. Hos patienter i alderen 12 år og derover var den gennemsnitlige forbedring af FEV₁ efter 24 ugers behandling 10,6 procentpoint højere i Kalydeco-gruppen end i placebo-gruppen. Tilsvarende resultater blev opnået hos patienter i alderen 6-11 år, hvor behandlingen med Kalydeco gav en forbedring, der var 12,5 procentpoint højere end med placebo.

Det tredje studie omfattede 39 patienter over 6 år med cystisk fibrose, der skyldtes flere andre mutationer end *G551D*. Efter 8 ugers behandling oplevede de patienter, der fik Kalydeco, en gennemsnitlig forbedring af FEV₁ på 10,7 procentpoint mere end hos de patienter, der fik placebo.

Det fjerde studie omfattede 69 patienter i alderen 6 år og derover med cystisk fibrose, der havde *R117H*-mutationen. Ved analyse af undergruppen af patienter på 18 år og derover sås en gennemsnitlig forbedring i FEV₁ på ca. 5 procentpoint hos dem, der fik Kalydeco, sammenholdt med dem, der fik placebo. Der sås dog ingen forskel mellem placebo og Kalydeco hos børn i alderen 6 år og derover. Studiet så også på ændringer i kloridindholdet i patienternes sved. I alle aldersgrupper oplevede de patienter, der fik Kalydeco, et fald i kloridindholdet i deres sved sammenlignet med dem, der fik placebo. Patienter med cystisk fibrose har et højt indhold af klorid i sveden, fordi CFTR ikke fungerer korrekt, og et lavere kloridindhold i sveden kan være et tegn på, at lægemidlet virker.

Et yderligere studie undersøgte Kalydeco-granulat hos 34 patienter i alderen 2-5 år, som havde cystisk fibrose på grund af *G551D*- eller *S549N*-mutation. Studiet viste, at Kalydeco-granulat gav øget legemsvægt og lavere kloridindhold i sveden. Patienter med cystisk fibrose har lav legemsvægt på grund af problemer med at fordøje mad.

Der blev også opnået positive resultater i form af et fald i svedklorid med Kalydeco-granulat i et studie med 7 børn fra 1 måned til under 4 måneder, 6 børn fra 4 måneder til under 6 måneder, 11 børn fra 6 måneder til under 12 måneder og 19 børn fra 12 måneder til under 24 måneder.

Kalydeco i kombination med tezacaftor/ivacaftor

Det er i to hovedstudier af patienter med cystisk fibrose i alderen 6 år og derover og ét studie af patienter i alderen 12 år påvist, at Kalydeco taget sammen med tezacaftor og ivacaftor er effektivt til at forbedre lungefunktionen.

Det første studie omfattede 510 patienter med cystisk fibrose, som har arvet *F508del*-mutationen fra begge forældre. Kalydeco taget sammen med tezacaftor/ivacaftor blev sammenlignet med placebo. Efter 24 ugers behandling havde de patienter, der fik disse lægemidler, en gennemsnitlig stigning i FEV₁ på 3,4 procentpoint, sammenholdt med et fald på 0,6 procentpoint hos de patienter, der fik placebo.

Det andet studie omfattede 248 patienter med cystisk fibrose, som har arvet *F508del*-mutationen fra den ene af forældrene, og som også har en anden *CFTR*-mutation. Kalydeco taget sammen med tezacaftor/ivacaftor blev sammenlignet med Kalydeco taget alene og med placebo. Lungefunktionen blev målt efter 4 og 8 ugers behandling. De patienter, der fik Kalydeco sammen med tezacaftor/ivacaftor, havde en gennemsnitlig stigning i FEV₁ på 6,5 procentpoint sammenholdt med en stigning på 4,4 procentpoint hos patienter, der kun fik Kalydeco, og et fald på 0,3 procentpoint hos patienter, der fik placebo.

Studiet af patienter fra 6 til 12 år omfattede 69 patienter, som har arvet *F508del*-mutationen fra begge forældre eller fra én forældrene sammen med en anden mutation. I studiet undersøgte forskerne det såkaldte lungeclearanceindeks (LCI), der er et mål for lungesygdom. Efter 8 ugers behandling havde de patienter, der fik Kalydeco sammen med tezacaftor/ivacaftor, et moderat fald i LCI, hvilket kan tyde på, at lægemidlet har en virkning.

Kalydeco i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

I fire hovedstudier hos patienter med cystisk fibrose i alderen 6 år og derover var Kalydeco taget sammen med ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor effektivt til at forbedre lungefunktionen. Det primære mål for virkning var ppFEV₁, dvs. en persons FEV₁ sammenholdt med værdien hos en gennemsnitlig person med lignende karakteristika (f.eks. alder, højde og køn). I disse studier havde patienterne i starten værdier, der svarede til 60-88,8 % af værdierne hos en gennemsnitlig rask person.

Det første studie omfattede 403 patienter i alderen 12 år og derover, som har en *F508del*-mutation og en anden type mutation, der kaldes en "minimal funktionsmutation". Efter 24 ugers behandling havde de patienter, der fik Kalydeco og ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, en gennemsnitlig stigning i ppFEV₁ på 13,9 procentpoint, sammenholdt med et fald på 0,4 procentpoint hos de patienter, der fik placebo.

I det andet studie, der omfattede 107 patienter i alderen 12 år og derover med en *F508del*-mutation fra begge forældre, havde de patienter, som fik Kalydeco og ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, en gennemsnitlig stigning i ppFEV₁ på 10,4 procentpoint sammenholdt med en stigning på 0,4 procentpoint hos de patienter, der fik en kombination af Kalydeco og tezacaftor.

Et tredje studie omfattede 258 patienter i alderen 12 år og derover med en *F508del*-mutation plus enten en gating-mutation eller en mutation forbundet med resterende *CFTR*-aktivitet (to andre typer af mutationer). Hos de patienter, der fik Kalydeco sammen med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, sås en gennemsnitlig stigning i ppFEV₁ med 3,7 procentpoint sammenholdt med en stigning på 0,2 procentpoint hos patienter, der kun fik Kalydeco eller en kombination af Kalydeco og tezacaftor.

Det fjerde studie omfattede 66 børn i alderen 6-11 år med enten en *F508del*-mutation fra begge forældre eller en *F508del*-mutation og en "minimal funktionsmutation". Kalydeco sammen med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor blev ikke sammenlignet med andre behandlinger. Patienterne oplevede en stigning i ppFEV₁ og et fald i kloridindholdet i sveden, som svarede til tidligere observationer hos voksne og unge, der fik Kalydeco sammen med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Et yderligere studie omfattede 75 børn i alderen 2-5 år med enten en *F508del*-mutation fra begge forældre eller en *F508del*-mutation og en "minimal funktionsmutation", som blev behandlet med Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Kombinationsbehandlingen blev ikke sammenlignet med andre behandlinger. Behandlingen med Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor reducerede kloridindholdet i patienternes sved. Dette fald i kloridindholdet i sveden svarede til det, der sås hos ældre patienter. Andre data viste også, at lægemidlet virker på samme måde i kroppen hos mindre børn som hos ældre børn og voksne. Samlet set tyder dataene på, at lægemidlet vil være lige så effektivt hos børn i alderen 2-5 år som hos ældre børn.

Hvilke risici er der forbundet med Kalydeco?

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

De mest almindelige bivirkninger ved Kalydeco (som kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) er hovedpine, ondt i halsen, infektion i de øvre luftveje (næse og svælg), tilstoppet næse, mavesmerter, næse- og halsbetændelse (nasofaryngitis), diarré, svimmelhed, udslæt, bakteriefyldt opspyt og øget koncentration af visse leverenzymmer. Alvorlige bivirkninger er bl.a. forhøjede leverenzymmer, som kan være tegn på leverskade, og mavesmerter.

Hvorfor er Kalydeco godkendt i EU?

Det er påvist, at Kalydeco anvendt alene eller sammen med tezacaftor plus ivacaftor eller sammen med ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor forbedrer lungefunktionen eller sænker kloridindholdet i sveden hos patienter med specifikke mutationer. Lægemidlet har en acceptabel sikkerhedsprofil. Det Europæiske Lægemiddelagentur konkluderede derfor, at fordelene ved Kalydeco opvejer risiciene, og at det kan godkendes til anvendelse i EU. Agenturet bemærkede også, at der kun var begrænsede data om de langsigtede virkninger af lægemidlet, og at virksomheden skal fremskaffe yderligere data.

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

Virksomheden, der markedsfører Kalydeco, gennemfører et studie hos børn i alderen 2-5 år, som påbegynder behandling, for at vurdere den langsigtede virkning af tidlig behandling.

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

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

Øvrig information om Kalydeco

Kalydeco fik en markedsføringstilladelse med gyldighed i hele EU den 23. juli 2012.

Yderligere information om Kalydeco findes på agenturets websted:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Denne oversigt blev sidst ajourført i 03-2024.