

EMEA/H/C/005269

## Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

Übersicht über Kaftrio und warum es in der EU zugelassen ist

### Was ist Kaftrio und wofür wird es angewendet?

Kaftrio ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, einer Erbkrankheit, die schwerwiegende Auswirkungen auf die Lunge, das Verdauungssystem und andere Organe hat.

Zystische Fibrose kann durch verschiedene Mutationen (Veränderungen) im Gen für ein Protein, das als „CFTR“ (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) bezeichnet wird, verursacht werden. Jeder Mensch hat zwei Kopien dieses Gens, wobei von beiden Elternteilen jeweils eine Kopie geerbt wurde; die Krankheit tritt nur auf, wenn eine Mutation in beiden Kopien vorliegt.

Kaftrio wird in Kombination mit Ivacaftor bei Patienten angewendet, deren zystische Fibrose durch mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen bedingt ist.

Zystische Fibrose ist selten, und Kaftrio wurde am 14. Dezember 2018 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Weitere Information zur Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden sich hier:

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

Kaftrio enthält die Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor.

### Wie wird Kaftrio angewendet?

Das Arzneimittel ist ausschließlich auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Kaftrio sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose erfahrenen Angehörigen der Heilberufe verschrieben werden. Wenn die spezifischen Mutationen des Patienten nicht bekannt sind, sollte das Vorliegen von zwei CFTR-Mutationen, die nicht auf Kaftrio ansprechen, durch geeignete genetische Tests ausgeschlossen werden.

Patienten mit zwei Klasse-I-Mutationen (Nullmutationen, d. h. Mutationen, von denen bekannt ist, dass sie kein CFTR-Protein produzieren und daher nicht zu erwarten ist, dass sie auf die Behandlung ansprechen) sollten Kaftrio nicht einnehmen, da ein bestimmtes CFTR-Protein benötigt wird, damit Kaftrio wirkt.

Weitere Informationen zu CFTR-Mutationen, die wahrscheinlich auf die Behandlung ansprechen, sind den Produktinformationen zu entnehmen. Nicht alle Mutationen wurden getestet, daher gibt es

---

**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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Mutationen, die nicht in diese Liste aufgenommen wurden, die aber dennoch auf die Behandlung mit Kaftrio ansprechen können. Bei Patienten mit diesen Mutationen kann der Arzt Kaftrio verschreiben, wenn der Nutzen der Behandlung voraussichtlich gegenüber den Risiken überwiegt und eine engmaschige Überwachung gewährleistet ist.

Kaftrio ist als Tabletten und Granulat in einem Beutel erhältlich, die beide in zwei verschiedenen Stärken erhältlich sind. Die Dosis und die Formulierung richten sich nach dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten. Kaftrio sollte morgens mit fetthaltigen Nahrungsmitteln eingenommen werden. Es wird zusammen mit einem anderen Arzneimittel angewendet, das ausschließlich Ivacaftor enthält. Dieses Arzneimittel sollte am Abend, etwa 12 Stunden nach Kaftrio eingenommen werden.

Die Dosen von Kaftrio und Ivacaftor müssen unter Umständen verringert werden, wenn der Patient außerdem eine Art von Arzneimittel einnimmt, die als „mäßiger oder starker CYP3A-Inhibitor“ bezeichnet wird, z. B. bestimmte Antibiotika oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, da diese die Art und Weise beeinflussen können, wie Kaftrio und Ivacaftor im Körper wirken. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss der Arzt die Dosis möglicherweise anpassen.

Weitere Informationen zur Anwendung von Kaftrio, einschließlich Informationen über Mutationen, die wahrscheinlich auf Kaftrio ansprechen, entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## Wie wirkt Kaftrio?

Zystische Fibrose wird durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Dieses Gen führt zur Bildung des CFTR-Proteins, das auf der Oberfläche von Zellen wirkt und die Bildung von Schleim in der Lunge und von Verdauungssäften im Darm reguliert. Die Mutationen verringern die Anzahl der CFTR-Proteine auf der Zelloberfläche oder beeinträchtigen die Funktionsweise des Proteins; dies führt dazu, dass Schleim und Verdauungsflüssigkeiten zu dick werden, was zu Verstopfungen, Entzündungen, einem erhöhten Risiko für Lungeninfektionen sowie zu schlechter Verdauung und schlechtem Wachstum führt.

Zwei der Wirkstoffe in Kaftrio, Elexacaftor und Tezacaftor, erhöhen die Zahl der CFTR-Proteine auf der Zelloberfläche, während der andere, Ivacaftor, die Aktivität des defekten CFTR-Proteins erhöht. Diese Wirkungen zusammen genommen sorgen dafür, dass Schleim und Verdauungssäfte weniger dickflüssig sind und helfen so, die Symptome der Erkrankung zu lindern.

## Welchen Nutzen hat Kaftrio in den Studien gezeigt?

Kaftrio zusammen mit Ivacaftor war bei drei Hauptstudien mit Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine *F508del*-Mutation (eine Nicht-Klasse-I-Mutation) aufwiesen, bei der Verbesserung der Lungenfunktion wirksam. Hauptindikator für die Wirksamkeit war ppFEV1, das maximale Luftvolumen, das eine Person in einer Sekunde ausatmen kann, verglichen mit den Werten einer Durchschnittsperson mit ähnlichen Merkmalen (wie Alter, Körpergröße und Geschlecht). Bei diesen Studien begannen die Patienten (Baseline) mit durchschnittlichen ppFEV1-Werten, die nur 60 bis 68 % der bei einer durchschnittlichen gesunden Person beobachteten Werte betragen.

Die erste Studie umfasste 403 Patienten mit einer *F508del*-Mutation und einer anderen Mutation, die als „Minimalfunktionsmutation“ bezeichnet wird. Nach 24-wöchiger Behandlung zeigte sich bei den Patienten, die Kaftrio und Ivacaftor einnahmen, ein durchschnittlicher Anstieg des ppFEV1 um 13,9 Prozentpunkte, verglichen mit einem Rückgang um 0,4 Prozentpunkte bei den Patienten, die ein Placebo (eine Scheinbehandlung) erhielten.

Bei der zweiten Studie, an der 107 Patienten mit einer von beiden Elternteilen geerbten *F508del*-Mutation teilnahmen, zeigte sich bei den Patienten, die Kaftrio mit Ivacaftor einnahmen, ein

durchschnittlicher Anstieg des ppFEV1 um 10,4 Prozentpunkte, verglichen mit einer Zunahme um 0,4 Prozentpunkte bei den Patienten, die eine Kombination von Ivacaftor und Tezacaftor allein einnahmen.

An einer dritten Studie nahmen 258 Patienten mit einer *F508del*-Mutation sowie entweder einer Gating-Mutation oder einer CFTR-Restaktivität-Mutation (zwei andere Mutationsarten) teil, die bereits Ivacaftor (Patienten mit einer Gating-Mutation) oder Ivacaftor und Tezacaftor (Patienten mit einer Restaktivität-Mutation) erhielten. Patienten, die Kaftrio und Ivacaftor einnahmen, wiesen einen durchschnittlichen Anstieg des ppFEV1 um 3,7 Prozentpunkte auf, verglichen mit einem Anstieg um 0,2 Prozentpunkte bei den Patienten, die Ivacaftor allein oder eine Kombination von Ivacaftor und Tezacaftor einnahmen.

Eine 24-wöchige Behandlung mit Kaftrio zeigte auch in einer vierten Studie mit 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren einen durchschnittlichen Anstieg des ppFEV1 um 10,2 Prozentpunkte; diese Patienten hatten eine von beiden Elternteilen geerbte *F508del*-Mutation oder eine *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation. Das Unternehmen legte auch Nachweise für die Verwendung niedrigerer Dosen in dieser Gruppe vor, aus denen hervorging, dass das Arzneimittel ähnlich stark im Körper verteilt wurde wie bei älteren Kindern und Erwachsenen.

An einer weiteren Studie nahmen 75 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer von beiden Elternteilen geerbten *F508del*-Mutation oder einer *F508del*-Mutation und einer „Minimalfunktionsmutation“ teil. In dieser Studie erhielten die Patienten Kaftrio-Granulat 24 Wochen lang, und das Arzneimittel wurde nicht mit anderen Behandlungen verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Kaftrio-Granulat den Chloridgehalt im Schweiß der Patienten senkte. Patienten mit zystischer Fibrose haben hohe Chloridkonzentrationen im Schweiß, was darauf zurückzuführen ist, dass der CFTR nicht richtig funktioniert; ein Rückgang des Chlorids im Schweiß kann ein Hinweis darauf sein, dass das Arzneimittel wirkt. Die Abnahme der Chloridkonzentrationen im Schweiß war ähnlich wie bei älteren Patienten in früheren Studien.

Die Wirksamkeit von Kaftrio bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren wurde auch durch Nachweise gestützt, die zeigen, dass sich das Arzneimittel im Körper jüngerer Kinder genauso verhält wie bei älteren Kindern und Erwachsenen.

An einer weiteren Studie nahmen 307 Patienten ab 6 Jahren teil, die keine *F508del*-Mutation aufwiesen. Diese Patienten wiesen mindestens eine von 18 häufig berichteten Nicht-*F508del*-Mutationen auf, die wahrscheinlich auf Kaftrio ansprechen würde. In dieser Studie erhielten die Patienten 24 Wochen lang entweder Kaftrio plus Ivacaftor oder Placebo. Bei Patienten, die Kaftrio und Ivacaftor einnahmen, zeigte sich ein durchschnittlicher Anstieg des ppFEV1 um 8,9 Prozentpunkte, verglichen mit einem Rückgang um 0,4 Prozentpunkte bei den Patienten, die ein Placebo erhielten. Diese Ergebnisse wurden durch Daten aus einer 4-wöchigen Verlängerung dieser Studie untermauert.

Unterstützende Daten wurden aus einer Registerstudie mit 422 Patienten gewonnen, die keine *F508del*-Mutation aufwiesen. Diese Patienten wiesen mindestens eine Nicht-*F508del*-Mutation auf, die basierend auf Labordaten wahrscheinlich auf Kaftrio ansprechen würde. Diese Studie zeigte, dass die Patienten, die Kaftrio plus Ivacaftor einnahmen, nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 16 Monaten einen durchschnittlichen Anstieg des ppFEV1 um 4,5 Prozentpunkte aufwiesen.

Literaturdaten aus einem „Compassionate use“-Programm, an dem 479 Patienten teilnahmen, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufwiesen, zeigten eine allgemeine Verbesserung des ppFEV1 um etwa 7,8 Prozentpunkte. Schließlich stützen Labordaten und zusätzliche Daten aus der veröffentlichten Literatur die Anwendung von Kaftrio bei Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

## **Welche Risiken sind mit Kaftrio verbunden?**

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Kaftrio berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Kaftrio (die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können) sind Kopfschmerzen, Durchfall und Infektionen der oberen Atemwege (Nase und Rachen). Es können auch Hautausschläge auftreten, die bisweilen schwerwiegend sind.

## **Warum wurde Kaftrio in der EU zugelassen?**

Kaftrio ist eine wirksame Behandlung für Patienten mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Diese Patienten haben einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. In Bezug auf die Sicherheit wurde Kaftrio gut vertragen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Kaftrio gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

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

Das Unternehmen, das Kaftrio in Verkehr bringt, wird eine Studie zur Langzeitsicherheit von Kaftrio durchführen, einschließlich bei Schwangeren. Darüber hinaus wird das Unternehmen eine Studie auf der Grundlage eines Patientenregisters durchführen, um Daten zur langfristigen Wirksamkeit von Kaftrio bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer *F508del*-Mutation von einem Elternteil bereitzustellen.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Kaftrio, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden auch in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Kaftrio kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Kaftrio werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

## **Weitere Informationen über Kaftrio**

Kaftrio erhielt am 21. August 2020 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU.

Weitere Informationen zu Kaftrio finden Sie auf den Internetseiten der Agentur:

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

Diese Übersicht wurde zuletzt im 03-2025 aktualisiert.