



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/517997/2018
EMA/H/C/002494

Kalydeco (*Ivacaftor*)

Übersicht über Kalydeco und Begründung für die Zulassung in der EU

Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?

Kalydeco ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung der zystischen Fibrose angewendet wird, einer Erbkrankheit, die schwerwiegende Auswirkungen auf die Lunge, den Verdauungsapparat und andere Organe hat. Die zystische Fibrose beeinträchtigt die Zellen, die Schleim und Verdauungssäfte produzieren. Infolgedessen werden diese Sekrete dickflüssig und führen zu Verstopfungen. Die Anreicherung dickflüssiger und klebriger Sekrete in der Lunge führt zu Entzündungen und langfristigen Infektionen. Im Darm verlangsamt die Verstopfung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse die Verdauung von Nahrung und führt dadurch zu einem verminderten Wachstum.

Kalydeco wird allein zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab zwei Jahren angewendet, bei denen eine von neun Mutationen (Veränderungen) im Gen eines Proteins besteht, das als CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) bezeichnet wird. 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 allein zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab achtzehn Jahren angewendet, die die *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen.

Kalydeco wird ebenfalls zusammen mit einem die Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor enthaltenden Arzneimittel für die zystische Fibrose angewendet, um Patienten mit zystischer Fibrose ab zwölf Jahren mit einer Mutation zu behandeln, die als *F508del* im *CFTR*-Gen bezeichnet wird. Die beiden Arzneimittel werden bei Patienten angewendet, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt haben und daher die Mutation in beiden Kopien des *CFTR*-Gens aufweisen. Sie werden auch bei Patienten angewendet, welche die *F508del*-Mutation nur von einem Elternteil geerbt haben und zudem eine der folgenden Mutationen im *CFTR* aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* oder *3849+10kbC→T*.

Kalydeco enthält den Wirkstoff Ivacaftor.

Zystische Fibrose ist „selten“, und Kalydeco wurde am 8. Juli 2008 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Weitere Informationen zur Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden sich hier: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.



Wie wird Kalydeco angewendet?

Kalydeco ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Es sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose und nur Patienten verschrieben werden, bei denen das Vorliegen der oben genannten Mutationen bestätigt wurde.

Kalydeco ist als Tabletten (150 mg) und als Granulat in Beuteln (50 mg und 75 mg) erhältlich. 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.

Die Tabletten werden bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren mit einem Körpergewicht ab 25 kg angewendet.

Die Dosis und Häufigkeit hängen davon ab, ob Kalydeco allein oder zusammen mit Tezacaftor/Ivacaftor angewendet wird.

Die Dosen von Kalydeco müssen eventuell angepasst werden, wenn der Patient zusätzlich eine Art von Arzneimitteln einnimmt, die als mäßige oder starke CYP3A-Inhibitoren bezeichnet werden, wie etwa bestimmte Antibiotika oder Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Dosis unter Umständen auch angepasst werden.

Weitere Informationen zur Anwendung von Kalydeco entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie wirkt Kalydeco?

Zystische Fibrose wird durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Dieses Gen bildet das CFTR-Protein, das auf der Oberfläche von Zellen wirkt, um die Bildung von Schleim und der Verdauungssäfte zu regulieren. Die Mutationen senken die Zahl der CFTR-Proteine auf den Zelloberflächen oder beeinträchtigen die Funktionsweise des Proteins.

Der Wirkstoff in Kalydeco, Ivacaftor, erhöht die Aktivität des defekten CFTR-Proteins. Dies bewirkt, dass Schleim und Verdauungssäfte weniger dickflüssig sind, und hilft dadurch, die Symptome der Erkrankung zu lindern.

Welchen Nutzen hat Kalydeco in den Studien gezeigt?

G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255-P, S549N-, S549R- und R117H-Mutationen

Kalydeco verbesserte in vier Hauptstudien mit Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen verschiedene Mutationen vorlagen, nachweislich die Lungenfunktion. Hauptindikator für die Wirksamkeit war in diesen Studien die Verbesserung des FEV₁ der Patienten. FEV₁ stellt das maximale Luftvolumen dar, das eine Person innerhalb einer Sekunde ausatmen kann, und gibt an, wie gut die Lunge funktioniert. In den Studien wurde Kalydeco mit einem Placebo (Scheinbehandlung) verglichen.

Zwei der Studien umfassten 219 Patienten mit zystischer Fibrose und einer *G551D*-Mutation. Eine der beiden Studien wurde mit Patienten ab zwölf Jahren, und die andere mit Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren durchgeführt. Nach einer 24-wöchigen Behandlung zeigte sich bei Patienten ab zwölf Jahren unter Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung des FEV₁ von 10,6 Prozentpunkten 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.

Eine dritte Studie schloss 39 Patienten über sechs Jahren mit zystischer Fibrose aufgrund anderer Mutationen als der *G551D*-Mutation ein. Nach acht Wochen Behandlung wiesen Patienten unter Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung von 10,7 Prozentpunkten mehr als Patienten unter Placebo auf.

Die vierte Studie umfasste 69 Patienten ab sechs Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine *R117H*-Mutation vorlag. Bei Kindern ab sechs Jahren wurde kein Unterschied zwischen Placebo und Kalydeco beobachtet. 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 einer weiteren Studie wurde Kalydeco-Granulat bei 34 Patienten zwischen zwei und fünf Jahren mit zystischer Fibrose aufgrund einer *G551D*- oder *S549N*-Mutation untersucht. Die Studie ergab, dass Kalydeco-Granulat zu einer Erhöhung des Körpergewichts und einer Reduzierung der Chloridkonzentration im Schweiß führte. Patienten mit zystischer Fibrose haben aufgrund von Problemen mit der Nahrungsverdauung und einer hohen Chloridkonzentration im Schweiß ein niedriges Körpergewicht, weil CFTR nicht ordnungsgemäß funktioniert.

***F508del*-Mutation von beiden Elternteilen oder *F508del*-Mutation von einem Elternteil und *P67L*-, *R117C*-, *L206W*-, *R352Q*-, *A455E*-, *D579G*-, *711+3A→G*-, *S945L*-, *S977F*-, *R1070W*-, *D1152H*-, *2789+5G→A*-, *3272 26A→G*- oder *3849+10kbC→T*-Mutationen**

Kalydeco zusammen mit Tezacaftor/Ivacaftor erwies sich in zwei Hauptstudien bei Patienten ab zwölf Jahren mit zystischer Fibrose bei der Verbesserung der Lungenfunktion als wirksam. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Verbesserung des FEV₁ der Patienten.

Die erste Studie schloss 510 Patienten mit zystischer Fibrose ein, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt hatten. Kalydeco, zusammen eingenommen mit Tezacaftor/Ivacaftor, wurde mit Placebo verglichen. Nach 24 Behandlungswochen hatten die Patienten, die das Arzneimittel eingenommen hatten, einen durchschnittlichen Anstieg des FEV₁ um 3,4 Prozentpunkte, verglichen mit einer Senkung um 0,6 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Die zweite Studie schloss 248 Patienten mit zystischer Fibrose ein, welche die *F508del*-Mutation von einem Elternteil geerbt hatten und zudem eine andere CFTR-Mutation aufwiesen. Kalydeco, zusammen eingenommen mit Tezacaftor/Ivacaftor, wurde mit Kalydeco allein sowie mit Placebo verglichen. Die Lungenfunktion wurde nach 4 und nach 8 Behandlungswochen gemessen. Patienten, die Kalydeco und Tezacaftor/Ivacaftor eingenommen hatten, wiesen einen durchschnittlichen Anstieg des FEV₁ um 6,5 Prozentpunkte auf, verglichen mit einem Anstieg um 4,4 Prozentpunkte bei den Patienten, die Kalydeco allein eingenommen hatten, und einer Senkung um 0,3 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo eingenommen hatten.

Welche Risiken sind mit Kalydeco verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Kalydeco (die mehr als eine von zehn Personen betreffen können) sind Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege (Nasen- und Racheninfektionen), verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Nasopharyngitis (Entzündung des Nasen- und Rachenraums), Durchfall, Schwindel, Hautausschlag, Bakterien im Sputum (Schleim) sowie erhöhte Leberenzymwerte. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten Bauchschmerzen und erhöhte Leberenzymwerte.

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

Warum wurde Kalydeco in der EU zugelassen?

Für die Anwendung von Kalydeco allein oder zusammen mit Tezacaftor/Ivacaftor wurde eine Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit bestimmten Mutationen gezeigt. Für das Arzneimittel wurde auch ein annehmbares Sicherheitsprofil nachgewiesen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Kalydeco gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann. Die Agentur 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?

Das Unternehmen, das Kalydeco in Verkehr bringt, führt eine Studie mit Kindern durch, die bei Behandlungsbeginn zwei bis fünf Jahre alt waren, um die langfristige Wirkung einer Frühbehandlung zu bewerten.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Kalydeco, 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 Kalydeco kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Kalydeco werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Kalydeco

Kalydeco erhielt am 23. Juli 2012 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU.

Weitere Informationen zu Kalydeco finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.

Diese Übersicht wurde zuletzt im 09-2018 aktualisiert.