



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/688942/2021
EMA/H/C/002494

Kalydeco (*Ivacaftor*)

Übersicht über Kalydeco und warum es in der EU zugelassen ist

Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?

Kalydeco ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Ivacaftor enthält. Es wird zur Behandlung der zystischen Fibrose angewendet, einer Erbkrankheit, die schwerwiegende Auswirkungen auf die Lunge, das Verdauungssystem und andere Organe hat.

Kalydeco wird allein zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab vier Monaten angewendet, bei denen eine der folgenden Mutationen (Veränderungen) im Gen eines Proteins besteht, das als CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) bezeichnet wird: *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* und *S549R*.

Kalydeco wird auch zusammen mit einem Arzneimittel, das Tezacaftor und Ivacaftor enthält, zur Behandlung von Patienten ab 6 Jahren angewendet, die die *F508del*-Mutation des *CFTR*-Gens von beiden Elternteilen geerbt haben oder die *F508del*-Mutation plus eine der folgenden Mutationen des *CFTR* geerbt haben: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* oder *3849+10kbC→T*.

Kalydeco wird auch zusammen mit einem anderen Arzneimittel, das Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor enthält, zur Behandlung von Patienten ab 6 Jahren angewendet, die mindestens eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen.

Zystische Fibrose ist „selten“, und Kalydeco wurde am 8. Juli 2008 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Weitere Information zur Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden sich hier:

ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556.

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 und als Granulat in einem Beutel erhältlich. Bei Säuglingen und Kindern ab vier Monaten mit einem Körpergewicht von 5 kg bis 25 kg sollte das Granulat angewendet werden. 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

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

An agency of the European Union



sollte mit 5 ml weicher Nahrung oder Flüssigkeit gemischt werden, um eine Suspension zum Einnehmen herzustellen.

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

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

Die Dosis von Kalydeco muss unter Umständen angepasst werden, wenn der Patient auch einen sogenannten „mittelstarken oder starken CYP3A-Hemmer“ wie z. B. bestimmte Antibiotika oder Arzneimittel gegen Pilzinfektionen einnimmt; diese Arzneimittel sollten von Patienten im Alter von vier bis sechs Monaten nicht zusammen mit Kalydeco eingenommen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Dosis unter Umständen ebenfalls 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 des *CFTR*-Gens verursacht. Dieses Gen bildet das CFTR-Protein, das auf der Oberfläche von Zellen wirkt, um die Bildung von Schleim und Verdauungssäften zu regulieren. Die Mutationen senken die Zahl der CFTR-Proteine auf der Zelloberfläche 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 trägt dazu bei, die Krankheitssymptome 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 bei Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen verschiedene Mutationen vorlagen, nachweislich die Lungenfunktion. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war bei 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 Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen.

Zwei der Studien umfassten 219 Patienten mit zystischer Fibrose und einer *G551D*-Mutation. Eine der beiden Studien wurde mit Patienten ab 12 Jahren, die andere mit Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren durchgeführt. Nach 24-wöchiger Behandlung zeigte sich bei den Patienten ab 12 Jahren unter Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung des FEV₁ 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 um 12,5 Prozentpunkte mehr als die Behandlung mit Placebo führte.

Eine dritte Studie schloss 39 Patienten über sechs Jahren mit zystischer Fibrose aufgrund anderer Mutationen als der *G551D*-Mutation ein. Nach 8-wöchiger Behandlung wiesen Patienten unter Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung des FEV₁ 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 der Untergruppe von Patienten ab 18 Jahren wurde bei jenen unter Kalydeco eine durchschnittliche Verbesserung des FEV₁ um ca. 5 Prozentpunkte gegenüber den Patienten unter Placebo festgestellt. Bei Kindern ab sechs Jahren wurde jedoch kein Unterschied zwischen Placebo und Kalydeco beobachtet. Bei der Studie wurden auch Veränderungen der Chloridkonzentration im Schweiß der Patienten untersucht. In allen Altersgruppen nahm bei den Patienten unter Kalydeco im Vergleich zu den Patienten unter Placebo der Chloridgehalt im Schweiß ab. 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.

Bei einer weiteren Studie wurde Kalydeco-Granulat bei 34 Patienten im Alter von zwei bis fünf Jahren untersucht, die eine zystische Fibrose aufgrund einer *G551D*- oder einer *S549N*-Mutation hatten. Die Studie ergab, dass Kalydeco-Granulat zu einer Zunahme des Körpergewichts und einer Abnahme der Chloridkonzentration im Schweiß führte. Patienten mit zystischer Fibrose haben aufgrund von Problemen bei der Verdauung von Nahrung ein geringes Körpergewicht.

Bei einer Studie mit sechs Kindern im Alter von vier Monaten bis unter sechs Monaten, elf Kindern im Alter von sechs Monaten bis unter 12 Monaten und 19 Kindern im Alter von 12 Monaten bis unter 24 Monaten lieferte Kalydeco-Granulat ebenfalls positive Ergebnisse.

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

Kalydeco zusammen mit Tezacaftor plus Ivacaftor erwies sich bei zwei Hauptstudien mit Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose und bei einer Studie mit Patienten im Alter von sechs bis 12 Jahren bei der Verbesserung der Lungenfunktion als wirksam.

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

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 mit Tezacaftor plus Ivacaftor eingenommen, wurde mit Kalydeco allein sowie mit Placebo verglichen. Die Lungenfunktion wurde nach vier und nach acht Behandlungswochen gemessen. Patienten, die Kalydeco und Tezacaftor plus Ivacaftor einnahmen, 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 einnahmen, und einer Senkung um 0,3 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo erhielten.

Die Studie mit Patienten im Alter von sechs bis 12 Jahren umfasste 69 Patienten, bei denen die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen oder von einem Elternteil zusammen mit einer anderen Mutation auftrat. Bei der Studie wurde eine Messgröße für die Lungenerkrankung untersucht, die als „Lung Clearance Index“ (LCI) bezeichnet wird. Nach 8-wöchiger Behandlung wiesen die Patienten, die Kalydeco zusammen mit Tezacaftor plus Ivacaftor einnahmen, einen moderaten Rückgang des LCI auf, was ein Hinweis darauf sein kann, dass das Arzneimittel wirkt.

F508del-Mutation von beiden Elternteilen oder F508del-Mutation von einem Elternteil

Kalydeco, zusammen mit Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor eingenommen, war bei vier Hauptstudien mit Patienten ab sechs Jahren mit zystischer Fibrose bei der Verbesserung der Lungenfunktion wirksam. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war das ppFEV₁, also das FEV₁ einer Person verglichen mit dem einer durchschnittlichen Person mit ähnlichen Merkmalen (wie Alter, Körpergröße und Geschlecht). Bei diesen Studien begannen die Patienten mit Werten, die 60 % bis 88,8 % derjenigen einer durchschnittlichen gesunden Person entsprachen.

An der ersten Studie nahmen 403 Patienten ab 12 Jahren teil, die eine F508del-Mutation und eine andere Mutation, die als „Minimalfunktionsmutation“ bezeichnet wird, aufwiesen. Nach 24-wöchiger Behandlung wurde bei den Patienten, die Kalydeco und Ivacaftor, Tezacaftor plus Elexacaftor einnahmen, ein durchschnittlicher Anstieg des ppFEV₁ um 13,9 Prozentpunkte festgestellt, verglichen mit einem Rückgang um 0,4 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo erhielten.

In der zweiten Studie bei 107 Patienten ab 12 Jahren mit einer von beiden Elternteilen geerbten F508del-Mutation verzeichneten Patienten, die Kalydeco und Ivacaftor, Tezacaftor plus Elexacaftor einnahmen, einen durchschnittlichen Anstieg des ppFEV₁ um 10,4 Prozentpunkte, verglichen mit einer Zunahme um 0,4 Prozentpunkte bei Patienten, die eine Kombination von Kalydeco und Tezacaftor einnahmen.

An einer dritten Studie nahmen 258 Patienten ab 12 Jahren mit einer F508del-Mutation sowie entweder einer mit einem Gating-Defekt assoziierten oder einer mit CFTR-Restaktivität assoziierten Mutation (zwei andere Mutationsarten) teil. Patienten, die Kalydeco mit Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor einnahmen, wiesen einen durchschnittlichen Anstieg des ppFEV₁ um 3,7 Prozentpunkte auf, verglichen mit einem Anstieg um 0,2 Prozentpunkte bei den Patienten, die Kalydeco allein oder eine Kombination von Kalydeco und Tezacaftor einnahmen.

An der letzten Studie nahmen 66 Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren teil, die entweder eine F508del -Mutation von beiden Elternteilen oder eine F508del -Mutation und eine Minimalfunktionsmutation hatten. Kalydeco in Kombination mit Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor wurde nicht mit anderen Behandlungen verglichen. Patienten wiesen einen Anstieg des ppFEV₁ und einen Rückgang des Chloridspiegels im Schweiß auf, ähnlich den früheren Beobachtungen bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Kalydeco zusammen mit Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor einnahmen.

Welche Risiken sind mit Kalydeco verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Kalydeco (die mehr als 1 von 10 Behandelten 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 gehören erhöhte Leberenzymwerte, die auf eine Leberschädigung hinweisen können, und Bauchschmerzen.

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

Warum wurde Kalydeco in der EU zugelassen?

Bei der Anwendung von Kalydeco allein oder zusammen mit Tezacaftor plus Ivacaftor oder mit Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor wurde bei Patienten mit bestimmten Mutationen eine

Verbesserung der Lungenfunktion oder der Chloridkonzentrationen im Schweiß gezeigt. Außerdem wies das Arzneimittel ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. 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 nur 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/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Diese Übersicht wurde zuletzt im 12-2021 aktualisiert.