



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kalydeco (ivakaftoor)

Ülevaade ravimist Kalydeco ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus

### Mis on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse?

Kalydeco on ravim, mis sisaldab toimeainena ivakaftoori. Kalydecot kasutatakse tsüstilise fibroosi raviks. See on pärilik haigus, mis kahjustab oluliselt kopse, seedesüsteemi ja muid elundeid.

Kalydecot kasutatakse tsüstilise fibroosi ainuravimina vähemalt 4-kuustel patsientidel, kellel on üks järgmistest *CFTR*-geeni (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorvalku määrava geeni) mutatsioonidest: *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ja *S549R*.

Kalydecot kasutatakse ka koos tesakaftoori ja ivakaftoori sisaldava ravimiga vähemalt 6-aastaste patsientide raviks, kes on saanud *CFTR*-geeni *F508del*-mutatsiooni mõlemalt vanemalt või on saanud vanematelt *F508del*-mutatsiooni koos ühega järgmistest *CFTR*-geeni mutatsioonidest: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* või *3849+10kbC→T*.

Kalydecot kasutatakse ka koos teise ravimiga (mis sisaldab ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori) vähemalt 6-aastastel patsientidel, kellel on vähemalt üks *CFTR*-geeni mutatsioon *F508del*.

Tsüstiline fibroos esineb harva ja Kalydeco nimetati 8. juulil 2008 harvikravimiks. Lisateave harvikravimiks nimetatud ravimi kohta on leitav:

[ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556](http://ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556).

### Kuidas Kalydecot kasutatakse?

Kalydeco on retseptiravim. Kalydecot tohib määrata üksnes tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst ja üksnes patsientidele, kellel on kinnitatud eespool nimetatud mutatsioonid.

Kalydecot turustatakse tablettidena ja kotikeses graanulitena. Vähemalt 4-kuustel imikutel ja lastel kehamassiga 5–25 kg tuleb kasutada graanuleid. Graanulid tuleb segada 5 ml pehme toidu või vedelikuga ja saadud suspensioon alla neelata.

Tablette kasutatakse täiskasvanutel ja vähemalt 6-aastastel lastel kehamassiga vähemalt 25 kg.

Ravimi annus ja manustamissagedus sõltuvad sellest, kas Kalydecot kasutatakse ainuravimina või koos tesakaftoori ja ivakaftooriga või koos ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftooriga.

**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



Kalydeco annust võib olla vaja kohandada, kui patsient kasutab lisaks mõõdukat või tugevat CYP3A inhibiitorit (teatud tüüpi ravim), näiteks teatud antibiootikumide või seeninfektsiooniravimeid. Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Kalydecoga 4–6 kuu vanustel patsientidel. Annust võib olla vaja kohandada ka halvenenud maksafunktsiooniga patsientidel.

Lisateavet Kalydeco kasutamise kohta saate pakendi infolehel või küsige oma arstilt või apteekrilt.

## **Kuidas Kalydeco toimib?**

Tsüstilist fibroosi põhjustavad *CFTR*-geeni mutatsioonid. See geen toodab *CFTR*-valku, mis rakkude pinnal toimides reguleerib lima ja seedemahlade teket. Need mutatsioonid vähendavad *CFTR*-valgu kogust raku pinnal või häirivad valgu toimimist.

Kalydeco toimeaine ivakaftoor suurendab defektse *CFTR*-valgu aktiivsust. See vedeldab lima ja seedemahlu, aidates leevendada haigussümptomeid.

## **Milles seisneb uuringute põhjal Kalydeco kasulikkus?**

### **Mutatsioonid *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, *R117H***

Kalydeco efektiivsust eri mutatsioonidega tsüstilise fibroosiga patsientide kopsufunktsiooni parandamisel tõendati neljas põhiuuringus. Efektiivsuse põhinäitaja põhines nendes uuringutes patsientide FEV<sub>1</sub> väärtuse paranemisel. Kopsufunktsiooni iseloomustav näitaja FEV<sub>1</sub> on suurim õhukogus, mille inimene suudab ühe sekundi jooksul välja hingata. Uuringutes võrreldi Kalydecot platseeboga (näiv ravim).

Nendest uuringutest kahes osales 219 tsüstilise fibroosiga patsienti, kellel oli mutatsioon *G551D*. Ühes uuringus osalesid üle 12-aastased ja teises uuringus 6–11-aastased patsiendid. Pärast 24 ravinädalat oli vähemalt 12-aastastel Kalydecot kasutanud patsientidel FEV<sub>1</sub> väärtus suurenenud keskmiselt 10,6% võrra rohkem kui platseeborühmas. Sarnased tulemused olid 6–11-aastastel patsientidel, kellel Kalydeco parandas FEV<sub>1</sub> väärtust 12,5% võrra rohkem kui platseeborühmas.

Kolmandas uuringus osales 39 üle 6-aastast last, kellel põhjustasid tsüstilise fibroosi muud mutatsioonid kui *G551D*. Pärast 8 ravinädalat oli Kalydecot kasutanud patsientide FEV<sub>1</sub> väärtus paranenud keskmiselt 10,7% võrra rohkem kui platseeborühmas.

Neljandas uuringus osales 69 vähemalt 6-aastast tsüstilise fibroosiga last, kellel oli mutatsioon *R117H*. Vähemalt 18-aastaste patsientide alarühma tulemuste analüüsimisel selgus, et Kalydecot kasutanud patsientide FEV<sub>1</sub> väärtus oli suurenenud keskmiselt ligikaudu 5,0% võrra rohkem kui platseeborühmas. Vähemalt 6-aastastel lastel ei täheldatud siiski platseebo ja Kalydeco kasutamisel erinevust. Uuringus vaadeldi ka patsientide higi kloriidisisalduse muutust. Kõigis vanuserühmades vähenes higi kloriidisisaldus Kalydecot kasutanud patsientidel võrreldes platseeborühmaga. Tsüstilise fibroosiga patsientidel põhjustab *CFTR*-valgu ebanormaalne toime higi suurt kloriidisisaldust ning higi kloriidisisalduse vähenemine võib viidata ravimi efektiivsusele.

Veel ühes uuringus vaadeldi Kalydeco graanulite kasutamist 34 patsiendil (2–5 a), kellel tsüstilise fibroosi põhjustas mutatsioon *G551D* või *S549N*. Uuringus selgus, et Kalydeco graanulid aitasid suurendada patsientide kehamassi ja vähendada higi kloriidisisaldust. Tsüstilise fibroosiga patsientidel on toidu seedimise probleemide tõttu väike kehamass.

Positiivseid tulemusi ilmnas ka Kalydeco graanulite kasutamisel uuringus, milles osales 6 last vanuses 4...<6 kuud, 11 last vanuses 6...<12 kuud ning 19 last vanuses 12...<24 kuud.

**Mutatsioon *F508del* mõlemalt vanemalt või mutatsioon *F508del* ühelt vanemalt ja üks järgmistest mutatsioonidest teiselt vanemalt: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A*→*G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G*→*A*, *3272 26A*→*G* või *3849+10kbC*→*T***

Koos tesakaftoori ja ivakaftooriga kasutatud Kalydeco oli efektiivne kopsufunktsiooni parandamisel kahes põhiuuringus, millest ühes osalesid vähemalt 12-aastased ja teises 6–12-aastased tsüstilise fibroosiga patsiendid.

Esimeses uuringus osales 510 tsüstilise fibroosiga patsienti, kes olid saanud mutatsiooni *F508del* mõlemalt vanemalt. Kalydeco kasutamist koos tesakaftoori ja ivakaftooriga võrreldi platseebo kasutamisega. 24 ravinädala järel oli FEV<sub>1</sub> suurenenud ravimeid kasutanud patsientidel keskmiselt 3,4% võrra ning vähenenud platseebot kasutanud patsientidel 0,6% võrra.

Teises uuringus osales 248 tsüstilise fibroosiga patsienti, kes olid saanud mutatsiooni *F508del* ühelt vanemalt ja kellel oli lisaks muu CFTR-geeni mutatsioon. Kalydeco kasutamist koos tesakaftoori ja ivakaftooriga võrreldi ainuravimina kasutatava Kalydecoga ja platseeboga. Kopsufunktsiooni mõõdeti pärast 4 ja 8 ravinädalat. Kalydecot koos tesakaftoori ja ivakaftooriga kasutanud patsientidel suurenes FEV<sub>1</sub> väärtus keskmiselt 6,5% võrra, suurenes ainult Kalydecot kasutanud patsientidel 4,4% võrra ja vähenes platseebot kasutanud patsientidel 0,3% võrra.

6–12-aastaste patsientide uuringus osales 69 patsienti, kellel oli *F508del*-mutatsioon mõlemalt vanemalt või ühelt vanemalt koos muu mutatsiooniga. Uuringus vaadeldi kopsuhaiguse teatud näitajat, kopsukliirensit. Pärast 8-nädalast ravi vähenes kopsukliirens Kalydecot koos tesakaftoori/ivakaftooriga võtnud patsientidel mõõdukalt, mis võib viidata ravimi efektiivsusele.

***F508del*-mutatsioon mõlemalt vanemalt või *F508del*-mutatsioon ühelt vanemalt**

Koos ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftooriga võetud Kalydeco oli efektiivne kopsufunktsiooni parandamisel kahes põhiuuringus, milles osalesid vähemalt 6-aastased tsüstilise fibroosiga patsiendid. Efektiivsuse põhinäitaja oli ppFEV<sub>1</sub>, mis on isiku FEV<sub>1</sub> võrreldes sarnaste omadustega (nt vanus, pikkus ja sugu) keskmise isiku FEV<sub>1</sub>-ga. Nendes uuringutes olid patsientide keskmised väärtused alguses 60–62% keskmise terve inimese väärtustest.

Esimeses uuringus osales 403 vähemalt 12-aastast patsienti, kellel oli mutatsioon *F508del* ja teist tüüpi mutatsioon, mida nimetatakse minimaalse funktsiooni mutatsiooniks. Pärast 24-nädalast ravi suurenes Kalydecot ja ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võtnud patsientidel ppFEV<sub>1</sub> väärtus keskmiselt 13,9% võrra ja platseebot võtnud patsientidel vähenes 0,4% võrra.

Teises uuringus, milles osales 107 vähemalt 12-aastast patsienti, kellel oli mõlemalt vanemalt saadud *F508del*-mutatsioon, suurenes ppFEV<sub>1</sub> väärtus Kalydecot ja ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori võtnud patsientidel keskmiselt 10,4% võrra ning suurenes Kalydeco ja tesakaftoori kombinatsiooni võtnud patsientidel 0,4% võrra.

Kolmandas uuringus osales 258 vähemalt 12-aastast patsienti, kellel oli mutatsioon *F508del* koos kas ioonikanalihäireid põhjustava või residuaalse CFTR-aktiivsuse mutatsiooniga (kaks muud tüüpi mutatsiooni). Kalydecot koos ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftooriga kasutanud patsientidel suurenes ppFEV<sub>1</sub> keskmiselt 3,7% võrra ning suurenes ainult Kalydecot või Kalydeco ja tesakaftoori kombinatsiooni kasutanud patsientidel 0,2% võrra.

Viimases uuringus osales 66 last vanuses 6–11 aastat, kellel oli kas mutatsioon *F508del* mõlemalt vanemalt või mutatsioon *F508del* ja minimaalse funktsiooni mutatsioon. Kalydeco kasutamist koos ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftooriga ei võrreldud muude ravimeetoditega. Sarnaselt varasematele tähelepanekutele suurenes patsientide ppFEV<sub>1</sub> väärtus ja vähenes higi kloriidisaldus täiskasvanutel ja noorukitel, kes võtsid Kalydecot koos ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftooriga.

## **Mis riskid Kalydecoga kaasnevad?**

Kalydeco kõige sagedamad kõrvalnähud (võivad esineda enam kui 1 patsiendil 10st) on peavalu, kurguvalu, ülemiste hingamisteede infektsioon (nina-neeluinfektsioon), ninakinnisus, kõhuvalu, nasofarüngiit (nina-neelupõletik), kõhulahtisus, peapööritus, lööve, bakterite esinemine rögas ja teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Rasked kõrvalnähud on muu hulgas maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mis võib viidata maksakahjustusele, ja kõhuvalu.

Kalydeco kohta teatatud kõrvalnähtude ja piirangute täielik loetelu on pakendi infolehel.

## **Miks Kalydeco ELis heaks kiideti?**

On tõendatud, et ainuravimina või koos tesakaftoori ja ivakaftooriga või ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftooriga kasutatud Kalydeco parandas teatud mutatsioonidega patsientide kopsufunktsiooni või vähendas higi kloriidisisaldust. Ravimi ohutusprofiil on vastuvõetav. Euroopa Raviamet otsustas, et Kalydeco kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ja ravimi kasutamise võib ELis heaks kiita. Amet märkis siiski, et ravimi pikaajalise mõju kohta ei ole piisavalt andmeid ja ettevõtte peab esitama lisaandmeid.

## **Mis meetmed võetakse, et tagada Kalydeco ohutu ja efektiivne kasutamine?**

Kalydeco turustaja korraldab uuringu lastel, kes olid ravi alustamisel 2–5-aastased, et hinnata varajase ravi pikaajalist toimet.

Kalydeco ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusel ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on samuti lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele.

Nagu kõigi ravimite puhul, tehakse Kalydeco kasutamise kohta pidevat järelvalvet. Kalydeco kõrvalnähte hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks võetakse vajalikke meetmeid.

## **Muu teave Kalydeco kohta**

Kalydeco on saanud müügiloa, mis kehtib kogu ELis, 23. juulil 2012.

Lisateave Kalydeco kohta on ameti veebilehel:

[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco).

Kokkuvõtte viimane uuendus: 12.2021