



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kalydeco (*ivakaftori*)

Yleistiedot Kalydecosta sekä siitä, miksi se on hyväksytty EU:ssa

### Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään?

Kalydeco on lääke, jonka vaikuttava aine on ivakaftori. Valmisteella hoidetaan kystistä fibroosia. Kystinen fibroosi on perinnöllinen sairaus, jolla on vakavia vaikutuksia keuhkojen, ruuansulatusjärjestelmän ja muiden elinten toimintaan.

Kalydecoa käytetään yksinään kystisen fibroosin hoitoon vähintään neljän kuukauden ikäisillä potilailla, joilla on jokin seuraavista mutaatioista geenissä, joka liittyy proteiiniin nimeltä kystisen fibroosin transmembraaninen konduktanssinsäätäjä (CFTR): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* ja *S549R*.

Kalydecoa käytetään myös yhdessä tetsakaftoria ja ivakaftoria sisältävän lääkkeen kanssa. Tällä yhdistelmällä hoidetaan vähintään 6-vuotiaita potilaita, jotka ovat perineet *F508del*-mutaation *CFTR*-geenissä kummaltakin vanhemmalta tai *F508del*-mutaation sekä yhden seuraavista mutaatioista *CFTR*-geenissä: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* tai *3849+10kbc→T*.

Kalydecoa käytetään myös yhdessä toisen, kystisen fibroosin hoitoon tarkoitetun lääkkeen kanssa, joka sisältää ivakaftoria, tetsakaftoria ja eleksakaftoria. Yhdistelmällä hoidetaan vähintään 6-vuotiaita potilaita, joiden *CFTR*-geenissä on vähintään yksi *F508del*-mutaatio.

Kystinen fibroosi on harvinainen sairaus, ja siksi Kalydeco nimettiin ns. harvinaislääkkeeksi (harvinaisten sairauksien hoidossa käytettävä lääke) 8. heinäkuuta 2008. Lisää tietoa harvinaislääkkeistä löytyy osoitteesta

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

### Miten Kalydecoa käytetään?

Kalydecoa saa ainoastaan lääkärin määräyksestä. Sitä saavat määrätä vain kystisen fibroosin hoitoon perehtyneet lääkärit, ja sitä saa määrätä vain potilaille, joilla on todettu jokin edellä mainituista mutaatioista.

Kalydecoa saa tabletteina ja rakeina annospussissa. Vauvoilla ja vähintään neljän kuukauden ikäisillä lapsilla, jotka painavat 5–25 kiloa, käytetään rakeita. Ne sekoitetaan 5 ml:aan sosemaista ruokaa tai nestettä, jolloin saadaan suun kautta otettava suspensio.

**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



Aikuisilla ja kuusi vuotta täyttäneillä ja vähintään 25 kilon painoisilla lapsilla käytetään tabletteja.

Annos ja antotiheys määräytyvät sen mukaan, käytetäänkö Kalydecoa yksinään vai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän tai ivakaftorin, tetsakaftorin ja eleksakaftorin yhdistelmän kanssa.

Kalydeco-annosta pitää ehkä muuttaa, jos potilas käyttää myös lääketyyppiä ”kohtalainen tai voimakas CYP3A:n estäjä”, kuten tiettyjä antibiootteja tai sieni-infektiolääkkeitä. Potilaille, joiden ikä on 4–6 kuukautta, ei saa antaa näitä lääkkeitä Kalydecon kanssa. Annosta pitää ehkä muuttaa myös potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Lisätietoja Kalydecon käytöstä saa pakkausselosteesta, lääkäriltä tai apteekista.

## Miten Kalydeco vaikuttaa?

Kystinen fibroosi johtuu *CFTR*-geenin mutaatioista. Tämä geeni tuottaa CFTR-proteiinia, joka osallistuu liman ja ruuansulatusnesteiden tuotannon säätelyyn solujen pinnalla. Mutaatiot vähentävät CFTR-proteiinien määrää solun pinnalla tai vaikuttavat proteiinin toimintatapaan.

Kalydecon vaikuttava aine ivakaftori lisää viallisen CFTR-proteiinin aktiivisuutta. Tämä vaikutus ohentaa limaa ja ruuansulatusnesteitä, mikä auttaa lievittämään sairauden oireita.

## Mitä hyötyä Kalydecosta on havaittu tutkimuksissa?

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

Neljässä päättökäimukseissa Kalydecon osoitettiin olevan tehokas keuhkojen toiminnan parantamisessa niillä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli erilaisia mutaatioita. Näissä tutkimuksissa tehon pääasiallinen mitta perustui potilaiden FEV<sub>1</sub>-arvon paranemiseen. FEV<sub>1</sub> on enimmäismäärä ilmaa, jonka henkilö pystyy hengittämään ulos sekunnissa, ja se osoittaa, miten hyvin keuhkot toimivat.

Tutkimuksissa Kalydecoa verrattiin lumelääkkeeseen.

Näistä tutkimuksesta kahteen osallistui 219 kystistä fibroosia sairastavaa potilasta, joilla oli *G551D*-mutaatio. Yksi tutkimuksista koski yli 12 vuoden ikäisiä potilaita ja toinen 6–11-vuotiaita potilaita. FEV<sub>1</sub>-arvo parani 24 viikon hoidon jälkeen Kalydecoa saaneilla vähintään 12 vuoden ikäisillä potilailla keskimäärin 10,6 prosenttiyksikköä enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Samanlaiset tulokset saatiin 6–11-vuotiailta potilailta, joilla Kalydeco-hoidon aikaansaama parannus oli 12,5 prosenttiyksikköä suurempi kuin lumelääkkeen.

Kolmanteen tutkimukseen osallistui 39 vähintään 6 vuoden ikäistä potilasta, joilla oli useista muista mutaatioista kuin *G551D*:stä johtuva kystinen fibroosi. FEV<sub>1</sub>-arvo parani kahdeksan viikon hoidon jälkeen Kalydecoa saaneilla potilailla keskimäärin 10,7 prosenttiyksikköä enemmän kuin lumelääkettä saaneilla.

Neljänteen tutkimukseen osallistui 69 vähintään 6 vuoden ikäistä potilasta, joilla oli kystinen fibroosi ja *R117H*-mutaatio. Vähintään 18 vuoden ikäisten potilaiden alaryhmää analysoitaessa havaittiin, että Kalydecoa saaneiden FEV<sub>1</sub>-arvo parani keskimäärin noin 5 prosenttiyksikköä lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Vähintään 6 vuoden ikäisillä lapsilla lumelääkkeen ja Kalydecon välillä ei kuitenkaan havaittu eroa. Tutkimuksessa tarkasteltiin myös muutoksia potilaiden hien kloridipitoisuudessa. Kalydecoa saaneiden potilaiden hien kloridipitoisuus pieneni kaikissa ikäryhmissä lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla hien kloridipitoisuus on suuri, koska

CFTR-proteiini ei toimi kunnolla. Hien kloridipitoisuuden pieneminen voi olla osoitus siitä, että lääke tehoaa.

Eräessä toisessa tutkimuksessa tarkasteltiin Kalydeco-rakeita 34 potilaalla, jotka olivat 2–5-vuotiaita ja joilla oli *G551D*- tai *S549N*-mutaatiosta johtuva kystinen fibroosi. Tutkimuksessa todettiin, että Kalydeco-rakeet lisäsivät potilaiden painoa ja vähensivät hien kloridipitoisuutta. Kystistä fibroosia sairastavien potilaiden paino on alhainen ruoansulatukseen liittyvien ongelmien vuoksi.

Myös Kalydeco-rakeista saatiin positiivisia tuloksia tutkimuksesta, johon osallistui kuusi lasta, joiden ikä oli vähintään 4 mutta alle 6 kuukautta, 11 lasta, joiden ikä oli vähintään 6 mutta alle 12 kuukautta, ja 19 lasta, joiden ikä oli vähintään 12 mutta alle 24 kuukautta.

***F508del*-mutaatio kummaltakin vanhemmalta tai *F508del*-mutaatio yhdeltä vanhemmalta ja lisäksi toiselta vanhemmalta jokin seuraavista mutaatioista: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* tai *3849+10kbC→T***

Kalydecon ja tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän osoitettiin parantavan tehokkaasti keuhkojen toimintaa kahdessa päätutkimuksessa, joihin osallistui vähintään 12-vuotiaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita, ja yhdessä tutkimuksessa, jonka potilaat olivat 6–12-vuotiaita.

Ensimmäisessä tutkimuksessa oli mukana 510 kystistä fibroosia sairastavaa potilasta, jotka olivat perineet *F508del*-mutaation kummaltakin vanhemmaltaan. Tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa otettua Kalydecoa verrattiin lumelääkkeeseen. Näitä lääkkeitä saaneiden potilaiden FEV<sub>1</sub>-arvo parani 24 hoitoviikon jälkeen keskimäärin 3,4 prosenttiyksikköä, kun taas lumelääkettä saaneiden potilaiden FEV<sub>1</sub>-arvo pieneni 0,6 prosenttiyksikköä.

Toiseen tutkimukseen osallistui 248 kystistä fibroosia sairastavaa potilasta, jotka olivat perineet *F508del*-mutaation toiselta vanhemmaltaan ja joilla oli myös jokin toinen *CFTR*-mutaatio. Tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa otettua Kalydecoa verrattiin yksinään otettuun Kalydecon ja lumelääkkeeseen. Keuhkojen toiminta mitattiin neljän ja kahdeksan hoitoviikon jälkeen. Kalydecoa ja tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää ottaneiden potilaiden FEV<sub>1</sub>-arvo parani keskimäärin 6,5 prosenttiyksikköä, kun taas pelkkää Kalydecoa ottaneiden potilaiden FEV<sub>1</sub>-arvo parani 4,4 prosenttiyksikköä ja lumelääkettä ottaneiden potilaiden FEV<sub>1</sub>-arvo pieneni 0,3 prosenttiyksikköä.

Tutkimuksessa, jonka potilaat olivat 6–12-vuotiaita, oli 69 potilasta, jotka olivat saaneet *F508del*-mutaation joko kummaltakin vanhemmaltaan tai yhdeltä vanhemmalta toisen mutaation lisäksi. Tutkimuksessa tarkasteltiin keuhkosairauksissa käytettävää mittaria, jonka nimi on keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi (LCI). Kahdeksan hoitoviikon jälkeen potilailla, jotka ottivat Kalydecoa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa, LCI-arvo oli pienentynyt jonkin verran, mikä voi viitata siihen, että lääke tehoaa.

***F508del*-mutaatio molemmilta vanhemmilta tai *F508del*-mutaatio yhdeltä vanhemmalta.**

Neljässä päätutkimuksessa, joihin osallistui vähintään 6-vuotiaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita, Kalydecon todettiin yhdessä ivakaftorin, tetsakaftorin ja eleksakaftorin yhdistelmän kanssa otettuna parantavan tehokkaasti keuhkojen toimintaa. Tehon pääasiallinen mitta oli ppFEV<sub>1</sub>-arvo, joka tarkoittaa henkilön FEV<sub>1</sub>-arvoa verrattuna sellaisen keskiarvohenkilön arvoon, jolla on samankaltaisia ominaisuuksia (esimerkiksi ikä, pituus ja sukupuoli). Näissä tutkimuksissa potilaiden lähtöarvot olivat keskimäärin 60–88,8 prosenttia terveen keskivertohenkilön arvoista.

Ensimmäiseen tutkimukseen osallistui 403 vähintään 12-vuotiasta potilasta, joilla oli *F508del*-mutaatio ja toinen mutaatio, jota kutsutaan minimal function -mutaatioksi. Kalydecoa yhdessä ivakaftorin,

tetsakaftorin ja eleksakaftorin yhdistelmän kanssa saaneiden potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo parani 24 hoitoviikon jälkeen keskimäärin 13,9 prosenttiyksikköä, kun taas lumelääkettä saaneilla tämä arvo pieneni 0,4 prosenttiyksikköä.

Toiseen tutkimukseen osallistui 107 vähintään 12-vuotiasta potilasta, joilla oli molemmilta vanhemmilta peritty *F508del*-mutaatio. Tässä tutkimuksessa Kalydecoa yhdessä ivakaftorin, tetsakaftorin ja eleksakaftorin yhdistelmän kanssa saaneilla potilailla ppFEV<sub>1</sub>-arvo parani keskimäärin 10,4 prosenttiyksikköä, kun taas Kalydecon ja tetsakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla arvo parani 0,4 prosenttiyksikköä.

Kolmanteen tutkimukseen osallistui 258 vähintään 12-vuotiasta potilasta, joilla oli *F508del*-mutaatio sekä joko gating-mutaatio tai residual-mutaatio CTFR-geenissä (kaksi muuta mutaatiotyyppiä). Kalydecoa yhdessä ivakaftorin, tetsakaftorin ja eleksakaftorin yhdistelmän kanssa saaneiden potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo parani keskimäärin 3,7 prosenttiyksikköä. Arvo parani 0,2 prosenttiyksikköä potilailla, jotka saivat pelkästään Kalydecoa tai Kalydecon ja tetsakaftorin yhdistelmää.

Viimeiseen tutkimukseen osallistui 66 iältään 6–11-vuotiasta lasta, joilla oli joko molemmilta vanhemmilta peritty *F508del*-mutaatio tai *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio. Kalydecoa yhdistelmähoitona ivakaftorin, tetsakaftorin ja eleksakaftorin kanssa ei vertailtu muihin hoitoihin. Tässä tutkimuksessa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo parani ja hien kloridipitoisuus laski samaan tapaan kuin aikaisemmin oli havaittu Kalydecoa yhdessä ivakaftorin, tetsakaftorin ja eleksakaftorin yhdistelmän kanssa saaneilla aikuisilla ja nuorilla.

## **Mitä riskejä Kalydecoon liittyy?**

Kalydecon yleisimmät haittavaikutukset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ovat päänsärky, kurkkukipu, ylähengitysteiden infektio (nenän ja nielun infektio), nenän tukkoisuus, mahakipu, nenän ja nielun tulehdus, ripuli, huimaus, ihottuma, bakteeripitoiset yskökset sekä maksan tiettyjen entsyymiarvojen suurentuminen. Vakavia haittavaikutuksia ovat maksan entsyymiarvojen kohoaminen, mikä voi viitata maksavaurioon, ja mahakipu.

Pakkausselosteessa on luettelo kaikista Kalydecon haittavaikutuksista ja sitä koskevista rajoituksista.

## **Miksi Kalydeco on hyväksytty EU:ssa?**

Kalydecon on osoitettu parantavan keuhkojen toimintaa tai laskevan hien kloridipitoisuutta potilailla, joilla on tiettyjä mutaatioita, kun sitä käytetään joko yksinään tai tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän taikka ivakaftorin, tetsakaftorin ja eleksakaftorin yhdistelmän kanssa. Lääkevalmisteen turvallisuusprofiili on hyväksyttävä. Näin ollen Euroopan lääkevirasto katsoi, että Kalydecon hyödyt ovat sen riskejä suuremmat ja että sille voidaan myöntää myyntilupa EU:ssa. Virasto totesi kuitenkin, että lääkevalmisteen pitkäaikaisista vaikutuksista on vain vähän tietoa ja että yhtiön on toimitettava lisätietoja.

## **Miten voidaan varmistaa Kalydecon turvallinen ja tehokas käyttö?**

Kalydecoa markkinoiva yhtiö tekee parhaillaan tutkimusta lapsilla, jotka olivat 2–5-vuotiaita hoidon alussa. Tutkimuksen tavoitteena on arvioida varhain aloitetun hoidon pitkäaikaisia vaikutuksia.

Suosituksien ja varotoimien, joita terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden on syytä noudattaa, jotta Kalydecon käyttö olisi turvallista ja tehokasta, sisältyvät myös valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen.

Kuten kaikkien lääkkeiden, myös Kalydecon käyttöä koskevia tietoja seurataan jatkuvasti. Kalydecosta ilmoitetut haittavaikutukset arvioidaan huolellisesti ja kaikki tarvittavat toimet suoritetaan potilaiden suojelemiseksi.

### **Muita tietoja Kalydecosta**

Kalydeco sai koko EU:n alueella voimassa olevan myyntiluvan 23. heinäkuuta 2012.

Lisätietoa Kalydecosta saa viraston verkkosivustolta osoitteessa

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

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi 12-2021.