



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kalydeco (ivakaftor)

A Kalydeco-ra vonatkozó áttekintés és az EU-ban való engedélyezésének indoklása

Milyen típusú gyógyszer a Kalydeco és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kalydeco egy ivakaftor elnevezésű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. A cisztás fibrózis, egy a tüdőkre, az emésztőrendszerre és egyéb szervekre súlyos hatást gyakorló, örökletes betegség kezelésére alkalmazzák.

A Kalydeco-t önmagában alkalmazzák a cisztás fibrózis kezelésére olyan 4 hónapos és idősebb betegeknél, akiknél a „cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor” (CFTR) elnevezésű fehérjét kódoló gén a következő mutációk (elváltozások) egyikét hordozza: *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* és *S549R*.

A Kalydeco-t egy másik, tezakaftort és ivakaftort tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmazzák olyan 6 éves és idősebb betegek kezelésére, akik mindkét szülőtől örökölték a *CFTR*-gén *F508del* mutációját, vagy az *F508del* mutációt és a *CFTR*-gén következő mutációinak egyikét örökölték: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G*, vagy *3849+10kbC→T*.

A Kalydeco-t egy másik, ivakaftort, tezakaftort és elexakaftort tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmazzák olyan 6 éves és idősebb betegek kezelésére, akiknél a *CFTR*-gén legalább egy *F508del* mutációt hordoz.

Mivel a cisztás fibrózis ritkának minősül, ezért a Kalydeco-t 2008. július 8-án „ritka betegség elleni gyógyszerre” (orphan drug) minősítették. További információ a ritka betegség elleni (orphan) státusszal rendelkező gyógyszerekről itt található:

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

Hogyan kell alkalmazni a Kalydeco-t?

A Kalydeco csak receptre kapható. A gyógyszert kizárólag a cisztás fibrózis kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos írhatja fel, és csak olyan betegek számára, akiknél kimutatták a fent említett mutációkat.

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



A Kalydeco tabletta és tasakban lévő granulátum formájában kapható. A 4 hónapos és idősebb, illetve 5–25 kg testsúlyú gyermekeknél a granulátumot kell alkalmazni. A granulátumot 5 ml pépes étellel vagy folyadékkal kell összekeverni, és szuszpenzióként szájon át alkalmazni.

Felnőtteknél, valamint 6 éves és idősebb, illetve legalább 25 kg testsúlyú gyermekeknél a tablettát kell alkalmazni.

A dózis és az alkalmazás gyakorisága attól függ, hogy a Kalydeco-t önmagában, tezakaftorral és ivakaftorral kombinációban vagy ivakaftorral, tezakaftorral és elexakaftorral kombinációban alkalmazzák-e.

A Kalydeco adagjának módosítására lehet szükség, ha a beteg egy másik típusú gyógyszert, úgynevezett „közepesen erős vagy erős CYP3A-gátlót” – például bizonyos antibiotikumokat vagy gombás fertőzések elleni gyógyszereket – is szed. Ezeket a gyógyszereket a 4 és 6 hónap közötti betegeknek nem szabad a Kalydeco-val együtt szedniük. Beszűkült májfunkciójú betegeknél szintén szükség lehet az adag módosítására.

A Kalydeco alkalmazásával kapcsolatban további információért olvassa el a betegtájékoztatót, illetve kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan fejti ki hatását a Kalydeco?

A cisztás fibrózist a *CFTR*-gén mutációi okozzák. Ez a gén termeli a CFTR-fehérjét, amely a sejtek felszínén a nyák és az emésztőnedvek termelését szabályozza. A mutációk csökkentik a sejtek felszínén található CFTR-fehérjék számát, illetve befolyásolják a fehérje működését.

A Kalydeco hatóanyaga, az ivakaftor növeli a hibás CFTR-fehérje aktivitását, ezáltal csökken a nyák és az emésztőnedvek sűrűsége, és enyhülnek a betegség tünetei.

Milyen előnyei voltak a Kalydeco alkalmazásának a vizsgálatok során?

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

A Kalydeco hatásosnak bizonyult a tüdőfunkció javításában a különböző mutációkat hordozó, cisztás fibrózisban szenvedő betegek bevonásával végzett 4 fő vizsgálatban. A hatásosság fő mutatója ezekben a vizsgálatokban a betegek FEV₁ értékének javulásán alapult. A FEV₁ a beteg által egy másodper alatt kilélegzett maximális levegőmennyiség, amely azt jelzi, milyen jól működik a tüdő. A vizsgálatokban a Kalydeco-t placebóval (hatóanyag nélküli kezelés) hasonlították össze.

A vizsgálatok közül kettőbe 219, cisztás fibrózisban szenvedő, *G551D* mutációt hordozó beteget vontak be. Az egyik vizsgálatot 12 évesnél idősebb betegek, míg a másikat 6 és 11 év közötti betegek bevonásával végezték. 24 hetes kezelés után a Kalydeco-t szedő, 12 éves vagy idősebb betegeknél átlagosan 10,6 százalékponttal nagyobb mértékben javult a FEV₁-érték, mint a placebóval kezeltéknél. Hasonló eredményeket tapasztaltak a 6 és 11 év közötti betegeknél is, akiknél a Kalydeco-kezelés az érték 12,5 százalékponttal nagyobb mértékű javulását eredményezte, mint a placebóval kezeltéknél.

A harmadik vizsgálatba 39, 6 évesnél idősebb, a *G551D*-től eltérő, számos más mutáció okozta cisztás fibrózisban szenvedő beteget vontak be. 8 hetes kezelés után a Kalydeco-t szedő betegeknél átlagosan 10,7 százalékponttal nagyobb mértékben javult a FEV₁ érték, mint a placebóval kezeltéknél.

A negyedik vizsgálatba 69, 6 éves és idősebb, cisztás fibrózisban szenvedő, *R117H* mutációt hordozó beteget vontak be. A 18 éves és idősebb betegek alcsoportjának önmagában történő elemzése azt mutatta, hogy a FEV₁ átlagosan 5 százalékponttal nagyobb mértékben javult a Kalydeco-t szedő betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. A 6 éves és idősebb gyermekeknél azonban nem volt

különbség a placebót, illetve a Kalydeco-t szedők értékei között. A vizsgálatban a betegek verejtékkloridszintjének változását is értékelték. A Kalydeco-t szedő betegeknél valamennyi korcsoportban csökkent a verejtékkloridszint a placebóval kezeltékhez képest. A cisztás fibrózisban szenvedő betegeknél a CFTR nem megfelelő működése miatt magas a verejték kloridtartalma, ezért ennek csökkenése azt jelzi, hogy a gyógyszer hatásos.

Egy másik vizsgálatban a Kalydeco granulátumot vizsgálták 34, *G551D* vagy *S549N* mutáció okozta cisztás fibrózisban szenvedő, 2 és 5 év közötti beteg részvételével. A vizsgálat megállapította, hogy a Kalydeco granulátum a testsúly növekedését és a verejtékkloridszint csökkenését eredményezte. A cisztás fibrózisban szenvedő betegek emésztési problémák miatt alacsony testsúllyal rendelkeznek.

A Kalydeco granulátumra vonatkozóan pozitív eredményeket mutatott az a vizsgálat is, amelyet 6, 4 és 6 hónap közötti, 11, 6 és 12 hónap közötti, valamint 19, 12 és 24 hónap közötti gyermek részvételével végeztek.

Mindkét szülőtől örökölt *F508del* mutáció vagy az egyik szülőtől örökölt *F508del* mutáció és a másik szülőtől örökölt, alábbi mutációk egyike: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* or *3849+10kbC→T*

A tezaftorral és ivakaftorral együtt alkalmazott Kalydeco hatásosan javította a tüdőfunkciót két fő vizsgálatban, amelyeket 12 éves és idősebb, cisztás fibrózisban szenvedő betegeknél végeztek, és egy további vizsgálatban, amelyet 6 és 12 év közötti betegeknél végeztek.

Az első vizsgálatban 510, cisztás fibrózisban szenvedő beteg vett részt, akik mindkét szülőtől örökölték az *F508del* mutációt. A tezaftorral és ivakaftorral együtt alkalmazott Kalydeco-t placebóval hasonlították össze. 24 hetes kezelést követően a gyógyszerekkel kezelt betegeknél a FEV₁ átlagosan 3,4 százalékponttal emelkedett, míg a placebót szedő betegeknél 0,6 százalékponttal csökkent.

A második vizsgálatban 248, cisztás fibrózisban szenvedő beteg vett részt, akik az egyik szülőtől örökölték az *F508del* mutációt, és egy másik *CFTR* mutációt is hordoztak. A tezaftorral és ivakaftorral együtt alkalmazott Kalydeco-t önmagában alkalmazott Kalydeco-val és placebóval hasonlították össze. A légzésfunkciót 4 és 8 hetes kezelés után értékelték. A tezaftorral és ivakaftorral kombinációban Kalydeco-t szedő betegeknél a FEV₁ átlagosan 6,5 százalékponttal, az önmagában Kalydeco-val kezelt betegeknél pedig 4,4 százalékponttal emelkedett, míg a placebót kapó betegeknél 0,3 százalékpontos csökkenés volt megfigyelhető.

A 6 és 12 év közötti betegekkel végzett vizsgálatban 69 olyan beteg vett részt, akik a *F508del* mutációt mindkét szülőtől vagy egyik szülőtől egy másik mutációval együtt örökölték. A vizsgálat a tüdőbetegség mérésére szolgáló tüdőclearance indexet (LCI-t) vizsgálta. 8 hetes kezelést követően a Kalydeco-t a tezaftorral és ivakaftorral együtt szedő betegeknél az LCI mérsékelt csökkenését mutatták ki, ami azt jelezheti, hogy a gyógyszer hatásos.

Mindkét szülőtől örökölt *F508del* mutáció vagy az egyik szülőtől örökölt *F508del* mutáció

Az ivakaftorral, tezaftorral és elexakaftorral együtt alkalmazott Kalydeco hatásosan javította a tüdőfunkciót három fő vizsgálatban, amelyekben 6 éves és idősebb, cisztás fibrózisban szenvedő betegek vettek részt. A hatásosság fő mutatója a ppFEV₁ volt, amely egy személy FEV₁-értéke egy másik, azonos jellemzőkkel (mint pl. kor, magasság és nem) rendelkező átlagos személyével összehasonlítva. Ezekben a vizsgálatokban a betegek az átlagos egészséges személy értékei 60–68%-ának megfelelő átlagos értékekkel indultak.

Az első vizsgálatban 403, 12 éves és idősebb beteg vett részt, akik a *F508del* mutációt és egy másik típusú mutációt, az úgynevezett „minimális funkció” mutációt hordozták. 24 hetes kezelést követően az ivakaftorral, tezakaftorral és elexakaftorral kiegészített Kalydeco-val kezelt betegeknek a ppFEV₁ átlagosan 13,9 százalékponttal emelkedett, míg a placebót szedő betegeknek 0,4 százalékponttal csökkent.

A második vizsgálatban, amelyben 107, mindkét szülőtől *F508del* mutációt öröklő beteg vett részt, az ivakaftorral, tezakaftorral és elexakaftorral kiegészített Kalydeco-t szedő, 12 éves és idősebb betegeknek a ppFEV₁ átlagosan 10,4 százalékponttal növekedett, szemben a Kalydeco és tezakaftor kombinációt szedő betegeknek mért 0,4 százalékpontos növekedéssel.

A harmadik vizsgálatban 258, 12 éves és idősebb beteg vett részt, akiknél *F508del* mutációt és gating vagy reziduális CFTR-aktivitás mutációt (két más típusú mutáció) mutattak ki. Az ivakaftorral, tezakaftorral és elexakaftorral kombinációban Kalydeco-t szedő betegeknek a ppFEV₁ átlagosan 3,7 százalékponttal nőtt, szemben a Kalydeco-t önmagában vagy a Kalydeco és a tezakaftor kombinációját szedő betegeknek mért 0,2 százalékpontos növekedéssel.

Az utolsó vizsgálatban 66, 6 és 11 év közötti gyermek vett részt, akik mindkét szülőtől örökölték az *F508del* mutációt, illetve egy *F508del* mutációval és egy „minimális funkció” mutációval rendelkeztek. Az ivakaftorral, tezakaftorral és elexakaftorral együtt alkalmazott Kalydeco-t nem hasonlították össze más kezelésekkel. A betegek ppFEV₁ értéke emelkedett, illetve verejtékkloridszintje csökkent, ami hasonló a Kalydeco-t ivakaftorral, tezakaftorral és elexakaftorral együtt szedő felnőttek és serdülők esetében megfigyeltekhez.

Milyen kockázatokkal jár a Kalydeco alkalmazása?

A Kalydeco leggyakoribb mellékhatásai (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet) a fejfájás, torokfájás, felső légúti fertőzés (orr- és torokfertőzés), orrdugulás, hasi fájdalom, az orr és a garat gyulladása (nazofaringitisz), hasmenés, szédülés, kiütés, baktériumok a köpetben és bizonyos májenzimértéke emelkedése. A súlyos mellékhatások közé tartoznak a májkárosodásra utaló emelkedett májenzimértékek és a hasi fájdalom.

A Kalydeco alkalmazásával kapcsolatban jelentett összes mellékhatás és a korlátozások teljes felsorolása a betegtájékoztatóban található.

Miért engedélyezték a Kalydeco forgalomba hozatalát az EU-ban?

Az önmagában, vagy tezakaftorral és ivakaftorral kombinációban vagy ivakaftorral, tezakaftorral és elexakaftorral kombinációban alkalmazott Kalydeco igazoltan javította a specifikus mutációkkal rendelkező betegek tüdőfunkcióját, illetve verejtékkloridszintjét. A gyógyszer biztonságossági profilja elfogadható. Az Európai Gyógyszerügynökség megállapította, hogy a Kalydeco alkalmazásának előnyei meghaladják a kockázatokat, ezért a gyógyszer alkalmazása az EU-ban engedélyezhető. Az Ügynökség azonban azt is megállapította, hogy a gyógyszer hosszabb távú hatásaira vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, és a vállalatnak további adatokat kell szolgáltatnia.

Milyen intézkedések vannak folyamatban a Kalydeco biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása céljából?

A korai kezelés hosszú távú hatásainak felmérése céljából a Kalydeco-t forgalmazó vállalat vizsgálatot végez olyan gyermekekkel, akik a kezelés kezdetekor 2–5 évesek voltak.

A Kalydeco biztonságos és hatékony alkalmazása érdekében az egészségügyi szakemberek és a betegek által követendő ajánlások és óvintézkedések szintén feltüntetésre kerültek az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban.

A Kalydeco alkalmazásával kapcsolatban felmerülő információkat – hasonlóan minden más gyógyszerhez – folyamatosan figyelemmel kísérik. A Kalydeco alkalmazásával összefüggésben jelentett mellékhatásokat gondosan értékelik, és a biztonságos és hatékony alkalmazás érdekében a szükséges intézkedéseket meghozzák.

A Kalydeco-val kapcsolatos egyéb információ

2012. július 23-án a Kalydeco az Európai Unió egész területére érvényes forgalombahozatali engedélyt kapott.

A Kalydeco-val kapcsolatban további információ az Ügynökség honlapján található:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Az áttekintés utolsó aktualizálása: 12-2021.