



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kalydeco (*ivacaftor*)

Een overzicht van Kalydeco en waarom het is geregistreerd in de EU

### Wat is Kalydeco en wanneer wordt het voorgeschreven?

Kalydeco is een geneesmiddel dat de werkzame stof ivacaftor bevat. Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van cystische fibrose, een erfelijke ziekte die ernstige effecten op de longen, het spijsverteringsstelsel en andere organen heeft.

Kalydeco wordt als op zichzelf staande behandeling voor cystische fibrose gebruikt bij patiënten van vier maanden en ouder die één van de volgende mutaties (veranderingen) hebben in het gen voor het eiwit 'cystische-fibrose-transmembraanconductieregulator' (CFTR): R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R.

Kalydeco wordt ook gebruikt in combinatie met een geneesmiddel dat tezacaftor en ivacaftor bevat, voor de behandeling van patiënten van zes jaar en ouder die de F508del-mutatie in het CFTR-gen van beide ouders hebben geërfd of die de F508del-mutatie plus een van de volgende mutaties in het CFTR-gen hebben geërfd: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G of 3849+10kbc→T.

Kalydeco wordt ook gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel, dat ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor bevat, voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose van zes jaar en ouder die ten minste één F508del-mutatie in het CFTR-gen hebben.

Cystische fibrose is zeldzaam en Kalydeco werd op 8 juli 2008 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen). Meer informatie over de aanwijzing als weesgeneesmiddel vindt u op:

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

### Hoe wordt Kalydeco gebruikt?

Kalydeco is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar. Het middel mag alleen worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van cystische fibrose, en alleen aan patiënten bij wie de bovenvermelde mutaties zijn bevestigd.

Kalydeco is beschikbaar in de vorm van tabletten en als granulaat in een sachet. Voor zuigelingen en kinderen van vier maanden en ouder met een gewicht tussen 5 en 25 kg moet het granulaat worden

---

**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



gebruikt. Dit moet worden gemengd met 5 ml zacht voedsel of vocht om er een oplossing van te maken die via de mond kan worden ingenomen.

De tabletten zijn bestemd voor gebruik door volwassenen en kinderen van zes jaar en ouder die minstens 25 kg wegen.

De dosis en frequentie hangen af van de vraag of Kalydeco op zichzelf dan wel samen met tezacaftor plus ivacaftor of met ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor wordt gebruikt.

Het kan nodig zijn de dosering van Kalydeco aan te passen als de patiënt ook een type geneesmiddel gebruikt dat 'matige of krachtige CYP3A-remmer' wordt genoemd, zoals bepaalde antibiotica of geneesmiddelen tegen schimmelinfecties. Deze geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig met Kalydeco worden ingenomen door patiënten in de leeftijd van vier tot zes maanden. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosis mogelijk ook worden aangepast.

Raadpleeg de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Kalydeco.

## **Hoe werkt Kalydeco?**

Cystische fibrose wordt veroorzaakt door mutaties in het CFTR-gen. Dit gen maakt het CFTR-eiwit aan, dat op het oppervlak van cellen inwerkt om de aanmaak van slijm en spijsverteringssappen te reguleren. De mutaties verlagen het aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak of hebben een negatieve invloed op de werking van het eiwit.

De werkzame stof in Kalydeco, ivacaftor, verhoogt de activiteit van het defecte CFTR-eiwit. Hierdoor worden slijm en spijsverteringssappen minder dik, wat helpt om symptomen van de ziekte te verlichten.

## **Welke voordelen bleek Kalydeco tijdens de studies te hebben?**

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

In vier hoofdstudies onder patiënten met cystische fibrose die verschillende mutaties hadden, bleek Kalydeco werkzaam te zijn voor het verbeteren van de longfunctie. In deze studies was de belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid gebaseerd op verbetering in het FEV<sub>1</sub> van patiënten. Het FEV<sub>1</sub> is de maximale hoeveelheid lucht die een persoon in één seconde kan uitademen en is een graadmeter voor hoe goed de longen werken. In de studies werd Kalydeco vergeleken met placebo (een schijnbehandeling).

Bij twee van de studies waren 219 patiënten met cystische fibrose betrokken die de G551D-mutatie hadden. Aan de ene studie namen patiënten ouder dan twaalf jaar deel, aan de andere patiënten tussen de zes en elf jaar. Na 24 weken behandeling was het FEV<sub>1</sub> bij patiënten ouder dan twaalf jaar die Kalydeco innamen gemiddeld 10,6 procentpunten meer verbeterd dan bij degenen die placebo innamen. Soortgelijke resultaten werden waargenomen bij patiënten tussen zes en elf jaar, bij wie behandeling met Kalydeco 12,5 procentpunten meer verbetering te zien gaf dan met placebo.

De derde studie betrof 39 patiënten ouder dan zes jaar met cystische fibrose door verschillende andere mutaties dan G551D. Na acht weken behandeling was bij patiënten die Kalydeco innamen sprake van gemiddeld 10,7 procentpunten meer verbetering van het FEV<sub>1</sub> dan bij degenen die placebo innamen.

De vierde studie betrof 69 patiënten van zes jaar en ouder met cystische fibrose die de R117H-mutatie hadden. Bij analyse van alleen de subgroep van patiënten van 18 jaar en ouder werd bij patiënten die

Kalydeco innamen een gemiddelde verbetering van het FEV<sub>1</sub> waargenomen die circa 5 procentpunten meer bedroeg dan bij patiënten die placebo namen. Er werd echter geen verschil tussen placebo en Kalydeco waargenomen voor kinderen van zes jaar en ouder. Tijdens de studie werd ook gekeken naar wijzigingen van het chlorideniveau in het zweet van patiënten. In alle leeftijdsgroepen verminderde het chlorideniveau in het zweet bij patiënten die Kalydeco innamen in vergelijking met patiënten uit de placebogroep. Patiënten met cystische fibrose hebben hoge chlorideniveaus in het zweet doordat de CFTR niet goed werkt, en een vermindering van chloride in het zweet kan erop wijzen dat het geneesmiddel effect heeft.

In een andere studie werd Kalydeco-granulaat onderzocht bij 34 patiënten tussen twee en vijf jaar oud die cystische fibrose hadden vanwege een G551D- of S549N-mutatie. De studie wees uit dat Kalydeco-granulaat resulteerde in toename van het lichaamsgewicht en afname van de hoeveelheid chloride in zweet. Patiënten met cystische fibrose hebben een laag lichaamsgewicht als gevolg van problemen met de spijsvertering.

Bij behandeling met Kalydeco-granulaat werden ook positieve resultaten bereikt in een studie onder zes kinderen in de leeftijd van vier maanden tot minder zes maanden, elf kinderen in de leeftijd van zes maanden tot minder dan twaalf maanden en 19 kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot minder dan 24 maanden.

**F508del-mutatie van beide ouders of F508del-mutatie van één ouder en een van de volgende mutaties van de tweede ouder: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G of 3849+10kbC→T**

In twee hoofdstudies onder patiënten van twaalf jaar en ouder en een studie onder patiënten van zes tot twaalf jaar met cystische fibrose is aangetoond dat inname van Kalydeco in combinatie met tezacaftor plus ivacaftor werkzaam was voor het verbeteren van de longfunctie.

De eerste studie betrof 510 patiënten met cystische fibrose die de F508del-mutatie van beide ouders hadden geërfd. Inname van Kalydeco in combinatie met tezacaftor plus ivacaftor werd vergeleken met inname van placebo. Na 24 weken behandeling was bij patiënten die de geneesmiddelen innamen sprake van een gemiddelde toename in FEV<sub>1</sub> van 3,4 procentpunten, tegenover een afname van 0,6 procentpunten bij patiënten uit de placebogroep.

De tweede studie betrof 248 patiënten met cystische fibrose die de F508del-mutatie van één ouder hadden geërfd en die ook een andere CFTR-mutatie hadden. Inname van Kalydeco in combinatie met tezacaftor plus ivacaftor werd vergeleken met inname van alleen Kalydeco en inname van placebo. De longfunctie werd na vier weken en acht weken behandeling gemeten. Bij patiënten die Kalydeco en tezacaftor plus ivacaftor innamen, was sprake van een gemiddelde toename in FEV<sub>1</sub> van 6,5 procentpunten, tegenover een toename van 4,4 procentpunten bij patiënten die alleen Kalydeco innamen en een afname van 0,3 procentpunten bij patiënten die placebo innamen.

Bij het onderzoek onder patiënten van zes tot twaalf jaar oud waren 69 patiënten betrokken die de F508del-mutatie van beide ouders hadden geërfd of deze mutatie van één ouder hadden geërfd in combinatie met een andere mutatie. Bij het onderzoek werd gekeken naar een graadmeter voor longziekte, de zogenoemde longklaringsindex (LCI). Na acht weken behandeling was bij patiënten die Kalydeco in combinatie met tezacaftor plus ivacaftor innamen sprake van een matige afname van de LCI, wat erop kan wijzen dat het geneesmiddel effect heeft.

**F508del-mutatie van beide ouders of F508del-mutatie van één ouder**

In vier hoofdstudies onder patiënten van zes jaar en ouder met cystische fibrose was Kalydeco in combinatie met ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor werkzaam bij het verbeteren van de longfunctie.

De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was ppFEV<sub>1</sub>, dat wil zeggen het FEV<sub>1</sub> van een persoon vergeleken met dat van een gemiddelde persoon met vergelijkbare kenmerken (zoals leeftijd, lengte en geslacht). Bij deze studies hadden de patiënten aanvankelijk waarden van 60 tot 88,8 % van de waarden van een gemiddelde gezonde persoon.

Bij de eerste studie waren 403 patiënten van twaalf jaar en ouder betrokken met een F508del-mutatie en een ander soort mutatie die 'minimale functiemutatie' wordt genoemd. Na 24 weken behandeling was bij patiënten die Kalydeco en ivacaftor, tezacaftor plus elexacaftor innamen sprake van een gemiddelde toename in ppFEV<sub>1</sub> met 13,9 procentpunten, tegenover een afname van 0,4 procentpunten bij patiënten uit de placebogroep.

In de tweede studie, onder 107 patiënten van twaalf jaar en ouder met een F508del-mutatie van beide ouders, was bij patiënten die Kalydeco en ivacaftor, tezacaftor plus elexacaftor innamen sprake van een gemiddelde toename in ppFEV<sub>1</sub> met 10,4 procentpunten, vergeleken met een afname van 0,4 procentpunten bij patiënten die Kalydeco in combinatie met tezacaftor innamen.

Bij een derde studie waren 258 patiënten van twaalf jaar en ouder betrokken met een F508del-mutatie plus ofwel een 'gating' ofwel een residuale CFTR-activiteitsmutatie (twee andere soorten mutaties). Bij patiënten die Kalydeco in combinatie met ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor innamen, nam het ppFEV<sub>1</sub> gemiddeld met 3,7 procentpunten toe, vergeleken met een toename van 0,2 procentpunt bij patiënten die alleen Kalydeco of een combinatie van Kalydeco en tezacaftor innamen.

Bij de laatste studie waren 66 kinderen in de leeftijd van zes tot elf jaar betrokken die ofwel een F508del-mutatie van beide ouders ofwel een F508del-mutatie en een 'minimale functiemutatie' hadden. De toediening van ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor werd niet vergeleken met andere behandelingen. Het ppFEV<sub>1</sub> van de patiënten nam toe en het chloridegehalte in hun zweet nam af. Dit strookt met eerdere waarnemingen bij volwassenen en adolescenten die Kalydeco innamen in combinatie met ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor.

## **Welke risico's houdt het gebruik van Kalydeco in?**

De meest voorkomende bijwerkingen van Kalydeco (die bij meer dan 1 op de 10 personen kunnen optreden) zijn hoofdpijn, keelpijn, infectie van de bovenste luchtwegen (neus- en keelinfectie), neusverstopping, buikpijn, nasofaryngitis (ontsteking van neus en keel), diarree, duizeligheid, huiduitslag, bacteriën in sputum (slijm) en een toename van bepaalde leverenzymen. Ernstige bijwerkingen zijn verhoogde leverenzymwaarden, wat kan wijzen op leverschade, en buikpijn.

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van de bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor Kalydeco.

## **Waarom is Kalydeco geregistreerd in de EU?**

Bij gebruik als monotherapie of in combinatie met tezacaftor plus ivacaftor of met ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor is gebleken dat Kalydeco de longfunctie of de chlorideniveaus in het zweet verbetert bij patiënten met specifieke mutaties. Het geneesmiddel heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft daarom geconcludeerd dat de voordelen van Kalydeco groter zijn dan de risico's en dat dit middel geregistreerd kan worden voor gebruik in de EU. Het Geneesmiddelenbureau merkte echter ook op dat er beperkte gegevens over de effecten van het geneesmiddel op langere termijn beschikbaar waren en dat het bedrijf aanvullende gegevens moet overleggen.

## **Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Kalydeco te waarborgen?**

Het bedrijf dat Kalydeco in de handel brengt, voert een studie uit bij kinderen die aan het begin van de behandeling twee tot vijf jaar oud waren, om de langetermijneffecten van vroegtijdige behandeling te beoordelen.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Kalydeco, zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Kalydeco continu gevolgd. Bijwerkingen waargenomen voor Kalydeco worden nauwkeurig geëvalueerd en zo nodig worden maatregelen getroffen om patiënten te beschermen.

## **Overige informatie over Kalydeco**

Op 23 juli 2012 is een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen van Kalydeco verleend.

Meer informatie over Kalydeco is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco).

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 12-2021.