



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kalydeco (*iwakaftor*)

Przegląd wiedzy na temat leku Kalydeco i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

### Czym jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje

Kalydeco to lek zawierający iwakaftor jako substancję czynną. Lek ten stosuje się w leczeniu mukowiscydozy, choroby dziedzicznej, w której występują poważne zmiany w płucach, układzie pokarmowym i innych narządach.

Kalydeco stosuje się w monoterapii w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 4 miesięcy, u których występuje jedna z następujących mutacji (zmian) genu białka zwanego mukowiscydozowym błonowym regulatorem przewodnictwa (CFTR): *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oraz *S549R*.

Lek Kalydeco stosowany jest także w skojarzeniu z innym lekiem zawierającym tezakaftor i iwakaftor w leczeniu pacjentów w wieku od 6 lat, którzy odziedziczyli mutację *F508del* w genie *CFTR* po obojgu rodzicach bądź którzy odziedziczyli mutację *F508del* oraz jedną z następujących mutacji genu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* lub *3849+10kbC→T*.

Lek Kalydeco stosuje się również w skojarzeniu z innym lekiem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu pacjentów w wieku od 6 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja *F508del* w genie *CFTR*.

Ze względu na to, że mukowiscydozę uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 8 lipca 2008 r. lek Kalydeco uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach). Więcej informacji na temat przyznania statusu leku sierocę można znaleźć tutaj:

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

### Jak stosować lek Kalydeco

Lek wydawany na receptę. Lek powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy i jedynie w przypadku pacjentów, u których potwierdzono występowanie powyższych mutacji.

**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



Lek Kalydeco jest dostępny w postaci tabletek i granulatu w saszetce. U niemowląt oraz dzieci w wieku od 4 miesięcy i o masie ciała 5–25 kg należy stosować granulaty, który należy wymieszać z 5 ml miękkiego pokarmu albo płynu w celu przygotowania zawiesiny do podawania doustnego.

Tabletki stosuje się u osób dorosłych oraz dzieci w wieku od 6 lat i o masie ciała co najmniej 25 kg.

Dawka i częstotliwość podawania zależą od tego, czy lek Kalydeco jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z tezakaftorem wraz z iwakaftorem albo iwakaftorem wraz z tezakaftorem i eleksakaftorem.

Może być konieczna modyfikacja dawki leku Kalydeco, jeśli pacjent przyjmuje także rodzaj leku określany jako umiarkowany albo silny inhibitor CYP3A, np. niektóre antybiotyki lub leki stosowane w zakażeniach grzybiczych. Ponadto takich leków nie powinni przyjmować razem z lekiem Kalydeco pacjenci w wieku 4–6 miesięcy. Modyfikacja dawki może również być konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Kalydeco znajduje się w ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

## **Jak działa lek Kalydeco**

Mukowiscydoza jest wywoływana przez mutacje w genie *CFTR*. Gen ten wytwarza białko CFTR, które działa na powierzchni komórek, regulując wytwarzanie śluzu i soków trawiennych. Mutacje ograniczają liczbę białek CFTR na powierzchni komórek lub wpływają na sposób działania białka.

Zawarta w leku Kalydeco substancja czynna, iwakaftor, zwiększa aktywność wadliwego białka CFTR. W wyniku tych działań następuje rozrzedzenie śluzu i soków trawiennych, co pomaga łagodzić objawy choroby.

## **Korzyści ze stosowania leku Kalydeco wykazane w badaniach**

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

W czterech badaniach głównych prowadzonych z udziałem pacjentów z mukowiscydozą i różnego rodzaju mutacjami wykazano, że lek Kalydeco skutecznie poprawia czynność płuc. Głównym kryterium oceny skuteczności w tych badaniach była poprawa w zakresie wskaźnika FEV<sub>1</sub> u pacjentów. FEV<sub>1</sub> to maksymalna ilość powietrza, jaką osoba może wydmuchnąć w jednej sekundzie, i jest miarą prawidłowego funkcjonowania płuc. W tych badaniach lek Kalydeco porównywano z placebo (leczeniem pozorowanym).

W dwóch z badań wzięło udział 219 pacjentów z mukowiscydozą i mutacją *G551D*. W jednym badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 12 lat, a w drugim — pacjenci w wieku 6–11 lat. Po 24 tygodniach leczenia u pacjentów w wieku od 12 lat, którzy przyjmowali lek Kalydeco, wystąpiła średnia poprawa wartości FEV<sub>1</sub> o 10,6 punktu procentowego większa niż u osób przyjmujących placebo. Podobne rezultaty zaobserwowano u pacjentów w wieku 6–11 lat, u których w wyniku stosowania leku Kalydeco uzyskano poprawę o 12,5 punktu procentowego więcej niż w przypadku podawania placebo.

W trzecim badaniu wzięło udział 39 pacjentów w wieku od 6 lat z mukowiscydozą związaną z obecnością kilku mutacji innych niż mutacja *G551D*. Po 8 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących lek Kalydeco nastąpiła średnia poprawa wartości FEV<sub>1</sub> o 10,7 punktu procentowego większa niż u osób przyjmujących placebo.

W czwartym badaniu wzięło udział 69 pacjentów w wieku od 6 lat z mukowiscydozą i mutacją *R117H*. W trakcie analizy podzbioru pacjentów w wieku od 18 lat zaobserwowano średnią poprawę wartości

FEV<sub>1</sub> o około 5 punktów procentowych u pacjentów przyjmujących lek Kalydeco w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Nie stwierdzono jednak żadnej różnicy między placebo a lekiem Kalydeco u dzieci w wieku od 6 lat. W badaniu analizowano też zmiany zawartości jonów chlorkowych w pocie pacjentów. We wszystkich grupach wiekowych u pacjentów przyjmujących lek Kalydeco następował spadek zawartości jonów chlorkowych w pocie w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. U chorych na mukowiscydozę zawartość jonów chlorkowych w pocie jest duża ze względu na nieprawidłowe działanie CFTR, a spadek tej zawartości może być wskaźnikiem działania leku.

W innym badaniu oceniano stosowanie leku Kalydeco w granulkach u 34 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z mukowiscydozą wywołaną mutacją *G551D* lub *S549N*. W badaniu tym wykazano, że stosowanie leku Kalydeco w postaci granulatu spowodowało zwiększenie masy ciała i spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie. Masa ciała pacjentów z mukowiscydozą jest obniżona ze względu na problemy z trawieniem pokarmu.

Pozytywne wyniki w przypadku stosowania leku Kalydeco w postaci granulatu zaobserwowano również w badaniu z udziałem 6 dzieci w wieku od 4 do mniej niż 6 miesięcy, 11 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 miesięcy i 19 dzieci w wieku od 12 do mniej niż 24 miesięcy.

**Mutacja *F508del* odziedziczona po obojgu rodziców lub mutacja *F508del* odziedziczona po jednym rodzicu i jedna z następujących mutacji odziedziczonej po drugim rodzicu: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* lub *3849+10kbC→T***

W dwóch badaniach głównych z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat z mukowiscydozą oraz w jednym badaniu z udziałem pacjentów w wieku 6–12 lat wykazano, że lek Kalydeco przyjmowany wraz z tezakaftorem wraz z iwakaftorem skutecznie poprawia czynność płuc.

W pierwszym badaniu uczestniczyło 510 pacjentów z mukowiscydozą, którzy odziedziczyli mutację *F508del* po obojgu rodzicach. Lek Kalydeco przyjmowany razem z tezakaftorem wraz z iwakaftorem porównywano z placebo. Po 24 tygodniach leczenia u pacjentów, którzy przyjmowali leki, nastąpił średni wzrost FEV<sub>1</sub> o 3,4 punktu procentowego w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,6 punktu procentowego w przypadku pacjentów przyjmujących placebo.

W drugim badaniu wzięło udział 248 pacjentów z mukowiscydozą, którzy odziedziczyli mutację *F508del* po jednym z rodziców i u których występowała także inna mutacja genu *CFTR*. Lek Kalydeco przyjmowany z tezakaftorem wraz z iwakaftorem porównywano z lekiem Kalydeco stosowanym w monoterapii oraz z placebo. Czynność płuc oceniano po 4 i 8 tygodniach leczenia. U pacjentów, którzy przyjmowali lek Kalydeco i tezakaftor wraz z iwakaftorem, nastąpił średni wzrost wartości FEV<sub>1</sub> o 6,5 punktu procentowego w porównaniu ze wzrostem o 4,4 punktu procentowego u pacjentów przyjmujących tylko lek Kalydeco i spadkiem o 0,3 punktu procentowego u osób otrzymujących placebo.

W badaniu z udziałem pacjentów w wieku 6–12 lat uczestniczyło 69 pacjentów z mutacją *F508del* odziedziczoną po obojgu rodzicach albo po jednym z rodziców przy współwystępowaniu innej mutacji. W badaniu sprawdzano wskaźnik choroby płuc, nazywany indeksem klirensu płuc (LCI). Po 8 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących lek Kalydeco wraz z tezakaftorem i iwakaftorem następowało umiarkowane zmniejszenie LCI, wskazujące na działanie leku.

**Mutacja *F508del* odziedziczona po obojgu rodzicach lub mutacja *F508del* odziedziczona po jednym z rodziców**

W trzech badaniach głównych z udziałem pacjentów w wieku od 6 lat z mukowiscydozą wykazano, że lek Kalydeco przyjmowany wraz z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem skutecznie poprawia

czynność płuc. Głównym kryterium oceny skuteczności była wartość ppFEV<sub>1</sub>, czyli wynik FEV<sub>1</sub> uzyskiwany przez danego pacjenta porównywany z wynikiem uzyskanym przez przeciętną osobę o podobnej charakterystyce (np. pod względem wieku, wzrostu i płci). W tych badaniach pacjenci rozpoczęli leczenie z wartościami na poziomie 60–68% wartości średniej zdrowej osoby.

W pierwszym badaniu wzięło udział 403 pacjentów w wieku od 12 lat z mutacją *F508del* oraz innym typem mutacji znanej jako mutacja z minimalną wartością funkcji. Po 24 tygodniach leczenia u pacjentów, którzy przyjmowali lek Kalydeco oraz iwakaftor wraz z tezakaftorem i eleksakaftorem, nastąpiła średnia poprawa wartości ppFEV<sub>1</sub> o 13,9 punktu procentowego w porównaniu ze spadkiem o 0,4 punktu procentowego u pacjentów przyjmujących placebo.

W drugim badaniu z udziałem 107 pacjentów w wieku od 12 lat z mutacją *F508del* odziedziczoną po obojgu rodzicach pacjenci przyjmujący lek Kalydeco oraz iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor wykazywali średni wzrost ppFEV<sub>1</sub> o 10,4 punktu procentowego w porównaniu ze wzrostem o 0,4 punktu procentowego u pacjentów przyjmujących skojarzenie leku Kalydeco i tezakaftoru.

W trzecim badaniu wzięło udział 258 pacjentów w wieku od 12 lat z mutacją *F508del* oraz albo z mutacją związaną z defektem bramkowania lub resztkową aktywnością CFTR (dwa inne rodzaje mutacji). U pacjentów przyjmujących lek Kalydeco wraz z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem nastąpił wzrost wartości ppFEV<sub>1</sub> o 3,7 punktu procentowego w porównaniu ze wzrostem o 0,2 punktu procentowego u pacjentów przyjmujących tylko lek Kalydeco lub skojarzenie leku Kalydeco i tezakaftoru.

W ostatnim badaniu wzięło udział 66 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z mutacją *F508del* odziedziczoną po obojgu rodzicach lub mutacją *F508del* i mutacją z minimalną wartością funkcji. Leku Kalydeco wraz z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem nie porównywani z innymi terapiami. Pacjenci mieli podwyższoną wartość ppFEV<sub>1</sub> i spadek w poziomie jonów chlorkowych w pocie, co jest podobne jak w przypadku tego, co zaobserwowano u osób dorosłych i młodzieży przyjmujących lek Kalydeco z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem.

## **Ryzyko związane ze stosowaniem leku Kalydeco**

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kalydeco (mogące wystąpić częściej niż 1 na 10 pacjentów) to: ból głowy, ból gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), zatłoczony nos, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej nosogardła (zapalenie nosa i gardła), biegunka, zawroty głowy, wysypka, obecność bakterii w płwocinie (flegmie) oraz podwyższony poziom niektórych enzymów wątrobowych. Poważne działania niepożądane obejmują podwyższony poziom enzymów wątrobowych, co może wskazywać na uszkodzenie wątroby, oraz ból brzucha.

Pełny wykaz działań niepożądanych oraz ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Kalydeco znajduje się w ulotce dla pacjenta.

## **Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Kalydeco w UE**

Wykazano, że lek Kalydeco stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z tezakaftorem wraz z iwakaftorem albo iwakaftorem wraz z tezakaftorem i eleksakaftorem poprawia czynność płuc lub stężenie jonów chlorkowych w pocie u pacjentów z określonymi mutacjami. Lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Kalydeco przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Agencja zauważyła jednak również, że ilość danych na temat długoterminowych skutków stosowania leku jest ograniczona i że firma powinna dostarczyć dodatkowe dane.

## **Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Kalydeco**

Firma, która wprowadza lek Kalydeco do obrotu, prowadzi badanie z udziałem dzieci w wieku 2–5 lat, które właśnie rozpoczęły leczenie, w celu oceny długoterminowych skutków wczesnego leczenia.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Kalydeco w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków dane o stosowaniu leku Kalydeco są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Kalydeco są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

## **Inne informacje dotyczące leku Kalydeco**

Lek Kalydeco otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 23 lipca 2012 r.

Dalsze informacje na temat leku Kalydeco znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem:

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

Data ostatniej aktualizacji: 12.2021.