



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/543681/2020
EMA/H/C/004682

Symkevi (*Tezacaftor/Ivacaftor*)

Übersicht über Symkevi und warum es in der EU zugelassen ist

Was ist Symkevi und wofür wird es angewendet?

Symkevi ist ein Arzneimittel zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren. Zystische Fibrose ist eine Erbkrankheit, die schwerwiegende Auswirkungen auf die Lunge, den Verdauungsapparat und andere Organe hat. Die zystische Fibrose beeinträchtigt die Zellen, die Schleim und Verdauungssäfte produzieren. Infolgedessen werden diese Sekrete dickflüssig und führen zu Verstopfungen. Die Anreicherung dickflüssiger und klebriger Sekrete in der Lunge führt zu Entzündungen und chronischen Infektionen. Im Darm verlangsamt die Verstopfung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse die Verdauung von Nahrung und führt dadurch zu einem verminderten Wachstum.

Symkevi wird bei Patienten mit einer sogenannten *F508del*-Mutation (eine Mutation ist eine Veränderung) in dem Gen für ein Protein, das als „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) bezeichnet wird, angewendet.

Symkevi wird bei Patienten angewendet, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt haben und daher die Mutation in beiden Kopien des *CFTR*-Gens aufweisen. Es wird auch bei Patienten angewendet, welche die *F508del*-Mutation nur von einem Elternteil geerbt haben und zudem eine der folgenden Mutationen im *CFTR* aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* oder *3849+10kbC→T*.

Symkevi enthält die Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor.

Zystische Fibrose ist „selten“, und Symkevi wurde am 27. Februar 2017 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Weitere Information zur Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden sich hier: ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171828.

Wie wird Symkevi angewendet?

Symkevi sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose und nur Patienten verschrieben werden, bei denen das Vorliegen der oben genannten Mutationen bestätigt wurde.

Symkevi ist als Tabletten erhältlich. Die Behandlung wird mit einer Tablette kombiniert, die Ivacaftor allein enthält.

Symkevi sollte morgens und Ivacaftor abends, etwa 12 Stunden später, eingenommen werden. Die Dosis hängt von der Größe und vom Gewicht des Patienten ab.

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



Die Dosen von Symkevi und Ivacaftor müssen eventuell angepasst werden, wenn der Patient zusätzlich eine Art von Arzneimitteln einnimmt, die als „mäßige oder starke CYP3A-Inhibitoren“ bezeichnet wird, wie etwa bestimmte Antibiotika oder Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Dosis unter Umständen auch angepasst werden.

Weitere Informationen zur Anwendung von Symkevi entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie wirkt Symkevi?

Zystische Fibrose wird durch Mutationen im *CFTR*-Gen verursacht. Dieses Gen bildet das CFTR-Protein, das auf der Oberfläche von Zellen wirkt, um die Bildung von Schleim und Verdauungssäften zu regulieren. Die Mutationen senken die Zahl der CFTR-Proteine auf der Zelloberfläche oder beeinträchtigen die Funktionsweise des Proteins.

Einer der Wirkstoffe von Symkevi, Tezacaftor, erhöht die Zahl der CFTR-Proteine auf der Zelle und der andere, Ivacaftor, erhöht die Aktivität des defekten CFTR-Proteins. Diese Wirkungen stellen die Aktivität des CFTR-Proteins wieder her und sorgen dafür, dass Schleim und Verdauungssäfte weniger dickflüssig sind, und helfen so, die Symptome der Erkrankung zu lindern.

Welchen Nutzen hat Symkevi in den Studien gezeigt?

Symkevi im Kombination mit Ivacaftor war in drei Hauptstudien bei Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose bei der Verbesserung der Lungenfunktion wirksam.

In den ersten beiden Studien war der Hauptindikator für die Wirksamkeit die Verbesserung des FEV₁ der Patienten. FEV₁ stellt das maximale Luftvolumen dar, das eine Person innerhalb einer Sekunde ausatmen kann, und gibt an, wie gut die Lunge funktioniert.

An der ersten Studie nahmen 510 Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose teil, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt hatten. Symkevi wurde zusammen mit Ivacaftor eingenommen und mit einem Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen. Nach 24-wöchiger Behandlung wurde bei den Patienten, die die Arzneimittel einnahmen, ein durchschnittlicher Anstieg des FEV₁ um 3,4 Prozentpunkte festgestellt, verglichen mit einem Rückgang um 0,6 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo erhielten.

An der zweiten Studie nahmen 248 Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose teil, welche die *F508del*-Mutation von einem Elternteil geerbt hatten und zudem eine andere *CFTR*-Mutation aufwiesen. Symkevi, zusammen mit Ivacaftor eingenommen, wurde mit Ivacaftor alleine sowie mit Placebo verglichen. Die Lungenfunktion wurde nach 4 und nach 8 Behandlungswochen gemessen. Patienten, die Symkevi und Ivacaftor einnahmen, wiesen einen durchschnittlichen Anstieg des FEV₁ um 6,5 Prozentpunkte auf, verglichen mit einem Anstieg um 4,4 Prozentpunkte bei den Patienten, die Ivacaftor alleine einnahmen, und einem Rückgang um 0,3 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo einnahmen.

Die Wirksamkeit von Symkevi wurde bei einer vergleichbaren Gruppe von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose durch eine Studie mit 54 Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren gestützt. In der Studie wurde die Wirkung von Symkevi auf den „Lung Clearance Index“ (LCI_{2.5}) untersucht, der angibt, wie gut der Luftaustausch in der Lunge funktioniert. Ein Rückgang des LCI_{2.5} deutet auf eine Verbesserung hin. Zu Beginn der Studie lag der LCI_{2.5} der Patienten im Durchschnitt bei 9,56. Nach einer 8-wöchigen Behandlung mit Symkevi und Ivacaftor sank der LCI_{2.5} um 0,51. Die Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren wurde auch durch Nachweise

gestützt, dass sich das Arzneimittel in ihrem Körper auf die gleiche Weise verhält wie bei älteren Patienten. Allerdings muss die Dosis je nach Gewicht und Alter des Patienten angepasst werden.

Welche Risiken sind mit Symkevi verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Symkevi (die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können) sind Kopfschmerzen und Nasopharyngitis (Entzündung der Nase und des Rachens).

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Symkevi berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Symkevi in der EU zugelassen?

Symkevi ist bei Patienten mit zystischer Fibrose wirksam, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt haben, oder bei Patienten, welche die *F508del*-Mutation von einem Elternteil geerbt haben und zudem bestimmte andere Mutationen aufweisen. In der ersten Gruppe könnte Symkevi eine Behandlungsoption für jene sein, die eine Kombination aus Ivacaftor und Lumacaftor (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von zystischer Fibrose) aufgrund von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen, von ihnen einzunehmenden Arzneimitteln nicht anwenden können. In der zweiten Gruppe besteht ein Mangel an zugelassenen Therapien. In Bezug auf die Sicherheit werden die Nebenwirkungen von Symkevi als annehmbar betrachtet. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Symkevi gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Symkevi ergriffen?

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Symkevi, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Symkevi kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Symkevi werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Symkevi

Symkevi erhielt am 31. Oktober 2018 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU.

Weitere Informationen zu Symkevi finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/symkevi.

Diese Übersicht wurde zuletzt im 10-2020 aktualisiert.