



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/005269

Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

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

Wat is Kaftrio en wanneer wordt het voorgeschreven?

Kaftrio is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van 2 jaar en ouder met cystische fibrose (taaislijmziekte), een erfelijke ziekte die de longen, het spijsverteringsstelsel en andere organen ernstig aantast.

Cystische fibrose kan worden veroorzaakt door diverse mutaties (veranderingen) in het gen voor het eiwit 'cystische-fibrose-transmembraanconductieregulator' (CFTR). Mensen hebben twee kopieën van dit gen, die zij elk van één van beide ouders hebben geërfd. De ziekte treedt alleen op als er een mutatie in beide kopieën is.

Kaftrio wordt gebruikt in combinatie met ivacaftor bij patiënten met cystische fibrose die het gevolg is van ten minste één niet-klasse I-mutatie in het *CFTR*-gen.

Cystische fibrose is zeldzaam en Kaftrio werd op 14 december 2018 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen). Meer informatie over de aanwijzing als weesgeneesmiddel vindt u op <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182117>

Kaftrio bevat de werkzame stoffen ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor.

Hoe wordt Kaftrio gebruikt?

Dit geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar. Kaftrio mag alleen worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van cystische fibrose. Als de specifieke mutaties van de patiënt onbekend zijn, moet met behulp van passende genetische tests worden uitgesloten dat er twee *CFTR*-mutaties zijn die niet reageren op Kaftrio.

Patiënten met twee klasse I-mutaties (nulmutaties, d.w.z. mutaties waarvan bekend is dat ze geen CFTR-eiwit aanmaken en daarom niet op de behandeling reageren) mogen Kaftrio niet gebruiken, omdat Kaftrio CFTR-eiwit nodig heeft om werkzaam te kunnen zijn.

Meer informatie over *CFTR*-mutaties die waarschijnlijk op Kaftrio reageren, is beschikbaar in de productinformatie. Niet alle mutaties zijn getest. Daarom kan het zijn dat mutaties die niet in deze lijst zijn opgenomen, wel reageren op behandeling met Kaftrio. Voor patiënten met deze mutaties kunnen

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



artsen behandeling met Kaftrio onder nauwlettende controle voorschrijven wanneer de voordelen van de behandeling naar verwachting groter zullen zijn dan de risico's.

Kaftrio is beschikbaar in de vorm van tabletten en als granulaat in een sachet (in beide gevallen in verschillende sterkten). De dosis en de formulering hangen af van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Kaftrio dient 's ochtends met vethoudend voedsel te worden ingenomen. Het wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel dat alleen ivacaftor bevat en dat 's avonds, ongeveer twaalf uur na Kaftrio, moet worden ingenomen.

Het kan nodig zijn de doses Kaftrio en ivacaftor te verlagen als de patiënt ook een geneesmiddel van het type 'matige of krachtige CYP3A-remmer' gebruikt, zoals bepaalde antibiotica of geneesmiddelen tegen schimmelinfecties, aangezien deze van invloed kunnen zijn op de manier waarop Kaftrio en ivacaftor in het lichaam werken. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de arts de dosis mogelijk aanpassen.

Raadpleeg de productinformatie of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Kaftrio, met inbegrip van informatie over mutaties die waarschijnlijk reageren op Kaftrio.

Hoe werkt Kaftrio?

Cystische fibrose wordt veroorzaakt door mutaties in het *CFTR*-gen. Dit gen is verantwoordelijk voor het aanmaken van het CFTR-eiwit, dat inwerkt op het oppervlak van cellen om de productie van slijm in de longen en spijsverteringssappen in het darmkanaal te regelen. Door de mutaties wordt de hoeveelheid CFTR-eiwit op het celoppervlak verminderd of wordt het eiwit in zijn werking belemmerd, waardoor het slijm en de spijsverteringssappen te dik worden. Dat leidt dan weer tot verstoppingen, ontstekingen, een hoger risico op longontstekingen en een slechte spijsvertering en groei.

Twee van de werkzame stoffen in Kaftrio, elexacaftor en tezacaftor, verhogen de hoeveelheid CFTR-eiwit op het celoppervlak, terwijl de andere werkzame stof, ivacaftor, de werking van het defecte CFTR-eiwit bevordert. Door deze gecombineerde effecten worden het slijm in de longen en de spijsverteringssappen minder dik, wat helpt om symptomen van de ziekte te verlichten.

Welke voordelen bleek Kaftrio tijdens de studies te hebben?

In drie hoofdstudies onder patiënten van twaalf jaar en ouder met cystische fibrose en ten minste één *F508del*-mutatie (een niet-klasse I-mutatie) was Kaftrio in combinatie met ivacaftor werkzaam bij het verbeteren van de longfunctie. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was ppFEV1, de maximale hoeveelheid lucht die een persoon in één seconde kan uitademen, vergeleken met waarden van een gemiddelde persoon met vergelijkbare kenmerken (zoals leeftijd, lengte en geslacht). In deze studies hadden de patiënten aanvankelijk (baseline) gemiddelde ppFEV1-waarden van slechts 60 tot 68 % van de waarden van een gemiddelde gezonde persoon.

Bij de eerste studie waren 403 patiënten met een *F508del*-mutatie en een ander soort mutatie, de zogenoemde 'minimale functiemutatie', betrokken. Na 24 weken behandeling nam de ppFEV1 bij patiënten die Kaftrio en ivacaftor innamen gemiddeld met 13,9 procentpunten toe, tegenover een afname met 0,4 procentpunt bij patiënten die placebo (een schijnbehandeling) kregen.

In de tweede studie onder 107 patiënten met een *F508del*-mutatie van beide ouders nam de ppFEV1 bij patiënten die Kaftrio met ivacaftor innamen gemiddeld met 10,4 procentpunten toe, vergeleken met een toename van 0,4 procentpunt bij patiënten die alleen een combinatie van ivacaftor en tezacaftor innamen.

Bij een derde studie waren 258 patiënten met een *F508del*-mutatie plus ofwel een 'gating'-mutatie ofwel een residuale-CFTR-activiteitsmutatie (twee andere soorten mutaties) betrokken die al ivacaftor (in het geval van patiënten met een 'gating'-mutatie) dan wel ivacaftor en tezacaftor (patiënten met een residualeactiviteitsmutatie) kregen toegediend. Bij patiënten die Kaftrio met ivacaftor innamen, trad een gemiddelde toename van de ppFEV1 met 3,7 procentpunten op, vergeleken met een toename van 0,2 procentpunt bij patiënten die alleen ivacaftor of een combinatie van ivacaftor en tezacaftor innamen.

In een vierde studie onder 66 patiënten van 6 jaar tot jonger dan 12 jaar bleek ook dat behandeling met Kaftrio gedurende 24 weken tot een gemiddelde toename van de ppFEV1 met 10,2 procentpunten leidde; deze patiënten hadden een *F508del*-mutatie van beide ouders of een *F508del*-mutatie en een 'minimale functiemutatie'. Het bedrijf heeft ook bewijsmateriaal verstrekt ter onderbouwing van het gebruik van lagere doses bij deze groep, waaruit bleek dat het geneesmiddel in vergelijkbare mate in het lichaam werd verspreid als bij oudere kinderen en volwassenen.

Bij een andere studie waren 75 kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar betrokken die ofwel een *F508del*-mutatie van beide ouders hadden geërfd ofwel een *F508del*-mutatie en een 'minimale functiemutatie' vertoonden. In deze studie kregen de patiënten 24 weken lang Kaftrio-granulaat toegediend. Het geneesmiddel werd niet vergeleken met andere behandelingen. Uit de resultaten bleek dat behandeling met Kaftrio-granulaat het chlorideniveau in het zweet van de patiënten verminderde. Patiënten met cystische fibrose hebben hoge chlorideniveaus in het zweet doordat het CFTR-eiwit niet goed werkt, en een vermindering van chloride in het zweet kan erop wijzen dat het geneesmiddel effect heeft. De afname van de hoeveelheid chloride in het zweet was vergelijkbaar met de afname die bij oudere patiënten was waargenomen in het kader van eerdere studies.

De werkzaamheid van Kaftrio bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar is ook bevestigd door gegevens waaruit blijkt dat het geneesmiddel zich in het lichaam van jongere kinderen op dezelfde manier gedraagt als bij oudere kinderen en volwassenen.

Een andere studie betrof 307 patiënten vanaf de leeftijd van zes jaar die geen *F508del*-mutatie hadden. Deze patiënten hadden ten minste één van de 18 vaak gemelde niet-*F508del*-mutaties die waarschijnlijk op Kaftrio zouden reageren. In deze studie kregen de patiënten gedurende 24 weken ofwel Kaftrio plus ivacaftor ofwel placebo toegediend. Na 24 weken behandeling nam de ppFEV1 bij patiënten die Kaftrio en ivacaftor innamen gemiddeld met 13,9 procentpunten toe, tegenover een afname met 0,4 procentpunt bij patiënten die placebo kregen. Deze resultaten werden ondersteund door gegevens uit een verlenging van deze studie met 4 weken.

Ondersteunende gegevens werden verkregen uit een registerstudie betreffende 422 patiënten die geen *F508del*-mutatie hadden. Deze patiënten hadden ten minste één niet-*F508del*-mutatie die op basis van laboratoriumgegevens waarschijnlijk zou reageren op Kaftrio. Uit deze studie bleek dat de ppFEV1 bij patiënten die Kaftrio plus ivacaftor innamen, na gemiddeld 16 maanden behandeling gemiddeld met 4,5 procentpunten was toegenomen. Literatuurgegevens van een programma voor gebruik in schrijnende gevallen waarbij 479 patiënten betrokken waren die ten minste één niet-klasse-I-mutatie in het *CFTR*-gen hadden, lieten een algemene verbetering van de ppFEV1 met ongeveer 7,8 procentpunten zien. Tot slot ondersteunen laboratoriumgegevens en aanvullende gegevens uit gepubliceerde literatuur het gebruik van Kaftrio bij patiënten met ten minste één niet-klasse I-mutatie in het *CFTR*-gen.

Welke risico's houdt het gebruik van Kaftrio in?

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

De meest voorkomende bijwerkingen van Kaftrio (die bij meer dan 1 op de 10 personen kunnen optreden) zijn hoofdpijn, diarree en infecties van de bovenste luchtwegen (neus- en keelinfecties). Tevens kan zich huiduitslag voordoen, die in sommige gevallen ernstig kan zijn.

Waarom is Kaftrio geregistreerd in de EU?

Kaftrio is een werkzame behandeling voor patiënten met cystische fibrose die ten minste één niet-klasse I-mutatie in het *CFTR*-gen hebben. Bij deze patiënten is er sprake van een grote on vervulde medische behoefte. Wat de veiligheid betreft, werd Kaftrio goed verdragen. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft daarom geconcludeerd dat de voordelen van Kaftrio groter zijn dan de risico's en dat dit middel geregistreerd kan worden voor gebruik in de EU.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Kaftrio te waarborgen?

Het bedrijf dat Kaftrio in de handel brengt, zal een studie uitvoeren naar de veiligheid van Kaftrio op lange termijn, ook bij zwangere vrouwen. Daarnaast zal het bedrijf een studie uitvoeren op basis van een patiëntenregister om gegevens te verkrijgen over de werkzaamheid van Kaftrio op lange termijn bij kinderen van 2 tot 5 jaar met een *F508del*-mutatie van één ouder.

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

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

Overige informatie over Kaftrio

Op 21 augustus 2020 is een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen van Kaftrio verleend.

Meer informatie over Kaftrio is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in 03-2025.