



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/234052/2024
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 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 gebruikt:

- als op zichzelf staande behandeling voor cystische fibrose bij patiënten van 1 maand en ouder met een minimaal lichaamsgewicht van 3 kg die bepaalde mutaties (veranderingen) hebben in het gen voor het eiwit 'cystische-fibrose-transmembraanconductieregulator' (CFTR);
- in combinatie met een geneesmiddel dat tezacaftor/ivacaftor bevat, voor de behandeling van patiënten van 6 jaar en ouder die de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen van beide ouders hebben geërfd of die de *F508del*-mutatie van één ouder hebben geërfd en daarnaast bepaalde andere mutaties in het *CFTR*-gen vertonen;
- in combinatie met een ander geneesmiddel dat ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bevat, voor de behandeling van patiënten van 2 jaar en ouder bij wie de ziekte het gevolg is van ten minste één *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen.

Meer informatie over de specifieke *CFTR*-mutaties voor de verschillende behandelingen is te vinden in de bijsluiter.

Kalydeco bevat de werkzame stof ivacaftor.

Hoe wordt Kalydeco gebruikt?

Kalydeco is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar. Het middel mag alleen worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystische fibrose, en alleen bij patiënten met bepaalde bevestigde *CFTR*-mutaties.

Kalydeco 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.

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



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. Kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden die met dit type geneesmiddel worden behandeld, mogen Kalydeco zelfs helemaal niet gebruiken.

Bij patiënten die meer dan 6 maanden oud zijn en een verminderde leverfunctie hebben, moet de dosis mogelijk ook worden aangepast. Zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden met een verminderde leverfunctie mogen Kalydeco niet gebruiken.

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 in de longen en spijsverteringssappen in de darmen te reguleren. De mutaties verlagen het aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak of hebben een negatieve invloed op de werking van het eiwit, waardoor het slijm en de spijsverteringsvloeistoffen te dik worden. Dat leidt dan weer tot verstoppingen, ontstekingen, een verhoogd risico op longinfecties en een slechte spijsvertering en groei.

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?

Kalydeco als op zichzelf staande behandeling

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 FEV₁ van patiënten. Het FEV₁ 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 12 jaar deel, aan de andere patiënten tussen 6 en 11 jaar. Na 24 weken behandeling was de FEV₁ bij patiënten ouder dan 12 jaar die Kalydeco innamen gemiddeld 10,6 procentpunten meer verbeterd dan bij degenen die placebo innamen. Soortgelijke resultaten werden waargenomen bij patiënten tussen 6 en 11 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 6 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 FEV₁ dan bij degenen die placebo innamen.

De vierde studie betrof 69 patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose die de *R117H*-mutatie hadden. Bij analyse van de subgroep van patiënten van 18 jaar en ouder werd bij degenen die Kalydeco innamen een gemiddelde verbetering van het FEV₁ waargenomen die circa 5 procentpunten meer bedroeg dan bij degenen die placebo namen. Er werd echter geen verschil tussen placebo en Kalydeco waargenomen voor kinderen van 6 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 in de leeftijd van 2 tot 5 jaar 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 de vorm van een afname van de hoeveelheid chloride in het zweet) in een studie onder zeven kinderen in de leeftijd van 1 maand tot minder dan 4 maanden, zes kinderen in de leeftijd van 4 maanden tot minder dan 6 maanden, elf kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 12 maanden en negentien kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot minder dan 24 maanden.

Kalydeco in combinatie met tezacaftor/ivacaftor

In twee hoofdstudies onder patiënten van 12 jaar en ouder en één studie onder patiënten van 6 tot 12 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/ivacaftor werd vergeleken met inname van placebo. Na 24 weken behandeling was bij patiënten die de geneesmiddelen innamen sprake van een gemiddelde toename in FEV₁ van 3,4 procentpunten, tegenover een afname van 0,6 procentpunt bij patiënten uit de placebogroep.

De tweede studie betrof 248 patiënten met cystische fibrose die de *F508del*-mutatie van één ouder hadden geërfd en daarnaast ook een andere *CFTR*-mutatie vertoonden. Inname van Kalydeco in combinatie met tezacaftor/ivacaftor werd vergeleken met inname van alleen Kalydeco en inname van placebo. De longfunctie werd na vier weken en na acht weken behandeling gemeten. Bij patiënten die Kalydeco en tezacaftor/ivacaftor innamen, was sprake van een gemiddelde toename in FEV₁ van 6,5 procentpunten, tegenover een toename van 4,4 procentpunten bij patiënten die alleen Kalydeco innamen en een afname van 0,3 procentpunt bij patiënten die placebo innamen.

Bij de studie onder patiënten van 6 tot 12 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/ivacaftor innamen sprake van een matige afname van de LCI, wat erop kan wijzen dat het geneesmiddel effect heeft.

Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

In vier hoofdstudies onder patiënten van 6 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 ppFEV₁, dat wil zeggen het FEV₁ 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 12 jaar en ouder betrokken met een *F508del*-mutatie en een andere soort mutatie die 'minimale functiemutatie' wordt genoemd. Na 24 weken behandeling was bij patiënten die Kalydeco en ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor innamen sprake van een gemiddelde toename in ppFEV₁ met 13,9 procentpunten, tegenover een afname van 0,4 procentpunt bij patiënten uit de placebogroep.

In de tweede studie, onder 107 patiënten van 12 jaar en ouder met een *F508del*-mutatie van beide ouders, was bij patiënten die Kalydeco en ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor innamen sprake van een gemiddelde toename in ppFEV₁ met 10,4 procentpunten, vergeleken met een toename van 0,4 procentpunt bij patiënten die Kalydeco in combinatie met tezacaftor innamen.

Bij een derde studie waren 258 patiënten van 12 jaar en ouder betrokken met een *F508del*-mutatie plus ofwel een 'gating'-mutatie ofwel een residuale-CFTR-activiteitsmutatie (twee andere soorten mutaties). Bij patiënten die Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor innamen, nam het ppFEV₁ 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 vierde studie waren 66 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar betrokken die ofwel een *F508del*-mutatie van beide ouders hadden ofwel een *F508del*-mutatie en een 'minimale functiemutatie' vertoonden. De toediening van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor werd niet vergeleken met andere behandelingen. Het ppFEV₁ 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/elexacaftor.

Bij een aanvullende studie waren 75 kinderen van 2 tot 5 jaar oud betrokken met een *F508del*-mutatie van beide ouders of een *F508del*-mutatie en een 'minimale functiemutatie', die werden behandeld met Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. De combinatiebehandeling werd niet met andere behandelingen vergeleken. Behandeling met Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor verminderde het chloridegehalte in het zweet van patiënten. Deze afname van de hoeveelheid chloride in het zweet was vergelijkbaar met de afname die werd waargenomen bij oudere patiënten. Uit andere gegevens bleek ook dat het geneesmiddel zich in het lichaam van jongere kinderen op dezelfde manier gedraagt als bij oudere kinderen en volwassenen. Alles bij elkaar genomen lijken de gegevens erop te wijzen dat het geneesmiddel even werkzaam zal zijn bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar als bij oudere kinderen.

Welke risico's houdt het gebruik van Kalydeco in?

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

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.

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 2 tot 5 jaar oud waren, om de doeltreffendheid op lange termijn 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 indien 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.

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in 03-2024.