



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/801735/2017
EMA/H/C/003954

EPAR-samenvatting voor het publiek

Orkambi

lumacaftor/ivacaftor

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Orkambi. Het geeft uitleg over de wijze waarop het Geneesmiddelenbureau het geneesmiddel met het oog op vergunningverlening in de EU en vaststelling van de gebruiksvoorwaarden heeft beoordeeld. Het is niet bedoeld als praktisch advies voor het gebruik van Orkambi.

Lees de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor praktische informatie over het gebruik van Orkambi.

Wat is Orkambi en wanneer wordt het voorgeschreven?

Orkambi is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 6 jaar en ouder. Cystische fibrose is een erfelijke ziekte die ernstige effecten op de longen en het spijsverteringsstelsel heeft. De ziekte beïnvloedt de cellen die slijm en spijsverteringssappen aanmaken. Bij cystische fibrose worden de afscheidingen dik en veroorzaken ze verstopping. Ophoping van dikke en kleverige afscheidingen in de longen veroorzaakt ontsteking en langdurige infectie. In de darmen leidt de verstopping van de buizen van de alvleesklier tot een vertraagde spijsvertering en een slechte groei.

Orkambi wordt gebruikt bij patiënten die een genetische mutatie met de naam *F508del*-mutatie hebben. Deze mutatie treft het gen voor een eiwit dat 'cystische fibrose transmembraanconductieregulator' (CFTR) wordt genoemd en dat betrokken is bij het reguleren van de aanmaak van slijm en spijsverteringssappen. Orkambi wordt gebruikt bij patiënten die de mutatie van beide ouders hebben geërfd en die de mutatie daarom in beide kopieën van het *CFTR*-gen hebben.

Orkambi bevat de werkzame stoffen lumacaftor en ivacaftor.



Hoe wordt Orkambi gebruikt?

Orkambi kan alleen worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van cystische fibrose. Het middel mag alleen worden voorgeschreven aan patiënten met een bevestigde *F508del*-mutatie in beide kopieën van het *CFTR*-gen.

Orkambi is verkrijgbaar in de vorm van tabletten met daarin ofwel 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor (voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder), ofwel 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor (voor kinderen van 6 tot 11 jaar oud). De aanbevolen dosering Orkambi is tweemaal daags twee tabletten die om de twaalf uur worden ingenomen met vetbevattend voedsel, zoals maaltijden die zijn bereid met boter of olie of voedingsmiddelen die eieren, kaas, noten, volle melk of vlees bevatten.

Het kan zijn dat de dosering Orkambi moet worden verlaagd bij patiënten met leverproblemen en bij patiënten die bepaalde geneesmiddelen gebruiken die sterke CYP3A4-remmers worden genoemd.

Hoe werkt Orkambi?

Cystische fibrose wordt veroorzaakt door mutaties in het *CFTR*-gen. Dit gen maakt het CFTR-eiwit, dat betrokken is bij het reguleren van de aanmaak van slijm en spijsverteringssappen. De mutaties verlagen het aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak of hebben een negatieve invloed op hoe ze werken.

Een van de werkzame stoffen in Orkambi, lumacaftor, verhoogt het aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak, terwijl de andere werkzame stof, ivacaftor, de activiteit van het gebrekkige CFTR-eiwit verhoogt. Door deze effecten worden slijm en spijsverteringssappen minder dik.

Welke voordelen bleek Orkambi tijdens de studies te hebben?

In twee hoofdstudies onder 1 108 patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose en in één studie onder 204 kinderen van 6 tot 11 jaar is aangetoond dat Orkambi werkzaam was bij het verbeteren van de longfunctie. Alle patiënten hadden de *F508del*-mutatie in beide kopieën van het *CFTR*-gen. In de studies werd Orkambi vergeleken met placebo (een schijnbehandeling), die beide aan de gebruikelijke therapie van de patiënten werden toegevoegd.

In de twee studies bij patiënten van 12 jaar en ouder was de belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid gebaseerd op een verbetering in het percentage voorspeld FEV₁ van patiënten, een graadmeter voor hoe goed de longen werken. Resultaten uit de eerste studie toonden aan dat na 24 weken behandeling patiënten die Orkambi gebruikten, een gemiddelde verbetering in FEV₁ hadden die 2,41 percentagepunten hoger was dan bij patiënten die placebo kregen. In de tweede studie bedroeg dit cijfer 2,65. Behandeling met Orkambi leidde ook tot een verlaging in het aantal exacerbaties (opvlammingen) waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met antibiotica nodig is. In het algemeen werd het aantal exacerbaties met 39% verlaagd in vergelijking met placebo.

In de studie bij kinderen van 6 tot 11 jaar oud was de belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid een afname van de longklaringsindex (LCI_{2,5}), wat een verbetering in longventilatie aangeeft. Na 24 weken behandeling was bij met Orkambi behandelde patiënten sprake van een afname in LCI_{2,5} van 1,01, tegenover een toename van 0,08 bij met placebo behandelde patiënten.

Welke risico's houdt het gebruik van Orkambi in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Orkambi (die bij meer dan 1 op de 10 personen kunnen optreden) zijn dyspneu (kortademigheid), diarree en misselijkheid. Ernstige bijwerkingen waren onder meer leverproblemen zoals verhoogde leverenzymen, cholestatische hepatitis (ophoping van gal, leidend tot ontsteking van de lever) en hepatische encefalopathie (een hersenziekte die wordt

veroorzaakt door leverproblemen). In totaal traden deze ernstige bijwerkingen tijdens de klinische studies op bij meer dan 1 op de 200 personen.

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

Waarom is Orkambi goedgekeurd?

Er is gebleken dat Orkambi de longfunctie en longventilatie verbetert bij patiënten met cystische fibrose van 6 jaar en ouder.

De gunstige effecten van Orkambi waren geringer dan verwacht voor een geneesmiddel dat het mechanisme van de ziekte in plaats van de symptomen ervan behandelt. Aangezien cystische fibrose veroorzaakt door de *F508del*-mutatie echter bijzonder ernstig is, werden de waargenomen effecten als klinisch relevant beschouwd voor patiënten die geen alternatieve opties hebben. De bijwerkingen van Orkambi betroffen voornamelijk de darmen en de ademhaling en werden in het algemeen beschouwd als licht tot matig van aard en beheersbaar.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Orkambi groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd dit middel voor gebruik in de EU goed te keuren.

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

Het bedrijf dat Orkambi op de markt brengt, is verplicht om een vijf jaar durende studie bij patiënten met cystische fibrose uit te voeren om de langetermijneffecten van het geneesmiddel te evalueren.

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

Overige informatie over Orkambi

De Europese Commissie heeft op 19 november 2015 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen van Orkambi verleend.

Het volledige EPAR voor Orkambi is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Orkambi.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 12-2017.