



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/636563/2015  
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 het behandelen van cystische fibrose bij patiënten van twaalf jaar en ouder die een genetische mutatie hebben die de F508del-mutatie wordt genoemd. 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.

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 alvelesklier tot een vertraagde spijsvertering en een slechte groei.

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 mag alleen worden voorgeschreven aan patiënten van twaalf jaar en ouder met een bevestigde F508del-mutatie in beide kopieën van het CFTR-gen.

---

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom

**Telephone** +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555

**Send a question via our website** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

An agency of the European Union



Orkambi is verkrijgbaar in de vorm van tabletten die 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor bevatten. 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 een eiwit dat 'cystische fibrose transmembraanconductieregulator' (CFTR) wordt genoemd en dat betrokken is bij het reguleren van de aanmaak van slijm en spijsverteringssappen. De mutaties verlagen het aantal CFTR-eiwitkanalen op het celoppervlak of hebben een negatieve invloed op hoe ze werken. Deze kanalen worden gebruikt om ionen (geladen atomen en moleculen) in en uit de cellen te transporteren. Wanneer de kanalen gebreken vertonen, kunnen slijm en spijsverteringssappen abnormaal dik en kleverig worden.

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. Dit maakt het transport van ionen door de kanalen weer normaal, waardoor de afscheidingen minder dik worden.

## **Welke voordelen bleek Orkambi tijdens de studies te hebben?**

In twee hoofdstudies onder 1 108 patiënten van twaalf jaar en ouder met cystische fibrose die in beide kopieën van het CFTR-gen de F508del-mutatie hadden, is aangetoond dat Orkambi werkzaam was bij het verbeteren van de longfunctie. In de studies werd Orkambi vergeleken met placebo (een schijnbehandeling), die beide aan de gebruikelijke therapie van de patiënten werden toegevoegd. De belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid was gebaseerd op een verbetering in het percentage voorspeld FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 opvlammingen met 39% verlaagd in vergelijking met placebo.

## **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?

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het 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.

Hoewel Orkambi in beide studies heilzame effecten sorteerde die vergelijkbaar waren met geneesmiddelen voor de behandeling van symptomen van cystische fibrose, was het effect kleiner dan verwacht voor een geneesmiddel dat zich richt op het mechanisme van de ziekte in plaats van de symptomen ervan. Aangezien cystische fibrose veroorzaakt door de F508del-mutatie echter bijzonder ernstig is, was het CHMP van mening dat de waargenomen effecten klinisch relevant waren voor patiënten die geen alternatieve opties hebben. Bovendien merkte het Comité op dat de voordelen van Orkambi voor de duur van de behandeling van 48 weken in stand bleven. De bijwerkingen van Orkambi betroffen voornamelijk de darmen en de ademhaling en werden in het algemeen beschouwd als licht tot matig en beheersbaar.

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

Om een zo veilig mogelijk gebruik van Orkambi te waarborgen, is een risicobeheerplan opgesteld. Op basis van dit plan is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van Orkambi veiligheidsinformatie opgenomen, onder andere over de gepaste voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten moeten nemen.

Meer informatie is te vinden in de [samenvatting van het risicobeheerplan](#)

## Overige informatie over Orkambi

Het volledige EPAR en de samenvatting van het risicobeheerplan voor Orkambi zijn 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_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). 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.