



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/843782/2018  
EMA/H/C/003954

## Orkambi (*lumacaftorum/ivacaftorum*)

Přehled pro přípravek Orkambi a proč byl přípravek registrován v EU

### Co je přípravek Orkambi a k čemu se používá?

Orkambi je léčivý přípravek používaný k léčbě cystické fibrózy u pacientů ve věku od 2 let. Cystická fibróza je dědičné onemocnění, které má závažné účinky na plíce a trávicí systém. Ovlivňuje buňky, které vytvářejí hlen a trávicí šťávy. Při cystické fibróze sekrety houstnou a způsobují ucpání. Nahromadění hustých a lepkavých sekretů v plicích způsobuje zánět a dlouhodobou infekci. Ve střevech ucpání vývodů ze slinivky břišní zpomaluje trávení potravy a vede k nedostatečnému růstu.

Přípravek Orkambi se používá u pacientů, kteří mají genetickou mutaci (změnu) nazývanou mutace *F508del*. Tato mutace postihuje gen pro bílkovinu zvanou transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy (CFTR), která se podílí na regulaci tvorby hlenu a trávicích šťáv. Přípravek Orkambi se používá u pacientů, kteří tuto mutaci zdělili od obou rodičů.

Přípravek Orkambi obsahuje léčivé látky lumakaftor a ivakaftor.

### Jak se přípravek Orkambi používá?

Přípravek Orkambi může předepsat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou cystické fibrózy. Měl by se předepisovat pouze pacientům, u nichž bylo potvrzeno, že mají mutaci *F508del* v obou kopiích genu *CFTR*.

Přípravek Orkambi je dostupný ve formě tablet a granulí. Doporučená dávka závisí na věku a hmotnosti pacienta. Tablety nebo granule se užívají každých 12 hodin s jídlem obsahujícím tuk.

Více informací o používání přípravku Orkambi naleznete v příbalové informaci nebo se obraťte na svého lékaře či lékárníka.

### Jak přípravek Orkambi působí?

Cystická fibróza je způsobena mutacemi genu *CFTR*. Tento gen vytváří bílkovinu CFTR, která se podílí na regulaci tvorby hlenu a trávicích šťáv. Uvedené mutace snižují množství bílkoviny CFTR na povrchu buněk nebo ovlivňují způsob, jakým tato bílkovina působí.



Jedna z léčivých látek v přípravku Orkambi, lumakaftor, zvyšuje množství bílkoviny CFTR na povrchu buněk a druhá, ivakaftor, zvyšuje aktivitu vadné bílkoviny CFTR. Díky těmto účinkům se hlen a trávicí šťávy ředí.

## **Jaké přínosy přípravku Orkambi byly prokázány v průběhu studií?**

Ve dvou hlavních studiích zahrnujících 1 108 pacientů s cystickou fibrózou ve věku od 12 let a v jedné studii zahrnující 204 dětí ve věku od 6 do 11 let přípravek Orkambi zlepšil funkci plic. Všichni pacienti vykazovali mutaci *F508del* v genu *CFTR*. V těchto studiích byl přípravek Orkambi porovnáván s placebem (neúčinným přípravkem), přičemž oba přípravky byly doplněny k obvyklé léčbě pacienta.

Ve dvou studiích u pacientů ve věku od 12 let bylo hlavní měřítko účinnosti založeno na zlepšení předpokládané hodnoty  $FEV_1$ , která je ukazatelem toho, jak dobře plíce fungují. Z výsledků první studie vyplynulo, že po 24 týdnech léčby došlo u pacientů užívajících přípravek Orkambi k průměrnému zlepšení hodnoty  $FEV_1$  o 2,41 procentního bodu více než u pacientů užívajících placebo, přičemž ve druhé studii se jednalo o 2,65 procentního bodu. Léčba přípravkem Orkambi rovněž snížila počet exacerbací (nových vzplanutí nemoci) vyžadujících přijetí do nemocnice nebo léčbu antibiotiky. Celkově se počet exacerbací v porovnání s placebem snížil o 39 %.

Ve studii u dětí ve věku od 6 do 11 let bylo hlavním měřítkem účinnosti snížení očišťovacího indexu plic ( $LCI_{2,5}$ ), což naznačuje zlepšení ventilace plic. Po 24 týdnech léčby se u pacientů léčených přípravkem Orkambi snížila hodnota  $LCI_{2,5}$  o 1,01 v porovnání se zvýšením o 0,08 u pacientů užívajících placebo.

Další studie zahrnovala 60 dětí ve věku od 2 do 5 let s cystickou fibrózou, které vykazovaly mutaci *F508del* v genu *CFTR*. Všechny děti byly léčeny přípravkem Orkambi. Po 24 týdnech léčby bylo zaznamenáno zlepšení aktivity bílkoviny CFTR, což bylo stanoveno na základě snížení množství chloridů v potu. Pacienti s cystickou fibrózou vykazují vysoké hladiny chloridů v potu, což je způsobeno tím, že bílkovina CFTR nefunguje správně. Po ukončení léčby přípravkem Orkambi hladiny chloridů opět vzrostly. Zlepšil se rovněž růst dětí (měřený pomocí indexu tělesné hmotnosti, výšky a hmotnosti).

## **Jaká rizika jsou spojena s přípravkem Orkambi?**

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Orkambi (které mohou postihnout více než 1 osobu z 10) jsou dyspnoe (dušnost), průjem a nauzea (pocit na zvracení). Závažné nežádoucí účinky zahrnují problémy s játry, jako jsou zvýšené jaterní enzymy, cholestatická hepatitida (nahromadění žluči vedoucí k zánětu jater) a jaterní encefalopatie (onemocnění mozku způsobené problémy s játry). Celkem se tyto závažné nežádoucí účinky vyskytly během klinických studií u více než 1 osoby z 200.

Úplný seznam nežádoucích účinků a omezení přípravku Orkambi je uveden v příbalové informaci.

## **Na základě čeho byl přípravek Orkambi registrován v EU?**

Bylo prokázáno, že přípravek Orkambi zlepšuje funkci a ventilaci plic u pacientů s cystickou fibrózou ve věku od 6 let. Účinky přípravku Orkambi u dětí ve věku od 2 do 5 let byly považovány za podobné jako u starších dětí, na potvrzení čehož bude provedena dlouhodobá studie.

Příznivé účinky přípravku Orkambi byly menší, než se očekává u léčivých přípravků, které léčí spíše mechanismus nemoci než její příznaky. Protože je však cystická fibróza způsobena mutací *F508del* obzvláště závažná, pozorované účinky byly považovány za klinicky významné pro pacienty, kteří nemají žádnou jinou možnost léčby. Nežádoucí účinky přípravku Orkambi postihovaly převážně střeva a dýchání a obecně byly považovány za mírné až středně závažné a zvladatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla, že přínosy přípravku Orkambi převyšují jeho rizika, a proto doporučila, aby byl schválen k použití v EU.

## **Jaká opatření jsou uplatňována k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Orkambi?**

Společnost, která přípravek Orkambi dodává na trh, je povinna provést pětiletou studii u pacientů s cystickou fibrózou s cílem vyhodnotit dlouhodobé účinky tohoto přípravku. Musí také provést další dlouhodobou studii u dětí ve věku od 2 do 5 let s cystickou fibrózou s cílem porovnat děti, které vykazují mutaci *F508del* v genu *CFTR* a jsou léčeny přípravkem Orkambi, s dětmi, které přípravkem Orkambi léčeny nebyly. Účelem studie je také vyhodnotit postup onemocnění v těchto dvou skupinách dětí.

Do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace byla rovněž zahrnuta doporučení a opatření pro bezpečné a účinné používání přípravku Orkambi, která by měla být dodržována zdravotnickými pracovníky i pacienty.

Jako u všech léčivých přípravků jsou údaje o používání přípravku Orkambi průběžně sledovány. Nežádoucí účinky nahlášené v souvislosti s přípravkem Orkambi jsou pečlivě hodnoceny a jsou učiněna veškerá nezbytná opatření, aby bylo chráněno zdraví pacientů.

## **Další informace o přípravku Orkambi**

Přípravek Orkambi obdržel rozhodnutí o registraci platné v celé Evropské unii dne 19. listopadu 2015.

Další informace k přípravku Orkambi jsou k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi).

Tento přehled byl naposledy aktualizován v 12-2018.