



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Orkambi (*lumacaftor/ivacaftor*)

En oversigt over Orkambi og hvorfor det er godkendt i EU

### Hvad er Orkambi, og hvad anvendes det til?

Orkambi er et lægemiddel, der anvendes til behandling af cystisk fibrose hos patienter i alderen 2 år og derover. Cystisk fibrose er en arvelig sygdom med svære virkninger på lungerne og fordøjelsessystemet. Den angriber de celler, der producerer slim og fordøjelssevæsker. Ved cystisk fibrose bliver sekreterne tykke, så de medfører blokering. Ophobning af tykt og klæbrigt sekret i lungerne fører til betændelse og langvarig infektion. I tarmen medfører blokering af kanalerne fra bugspytkirtlen langsom fordøjelse og ringe vækst.

Orkambi anvendes hos patienter, der har en genetisk mutation (ændring), som hedder *F508del*. Denne mutation berører genet for proteinet "cystisk fibrose transmembranøs konduktansregulator" (CFTR), som medvirker ved produktionen af slim og fordøjelssevæsker. Orkambi anvendes til patienter, der har arvet mutationen fra begge forældre.

Orkambi indeholder de aktive stoffer lumacaftor og ivacaftor.

### Hvordan anvendes Orkambi?

Orkambi kan kun ordineres af en læge med erfaring i behandling af cystisk fibrose. Det bør kun ordineres til patienter med påvist *F508del*-mutation i begge kopier af *CFTR*-genet.

Orkambi fås som tabletter og granulat. Den anbefalede dosis afhænger af patientens alder og vægt. Tabletterne eller granulatene udtages hver 12. time med fedtholdige fødevarer.

For mere information om brug af Orkambi, se indlægssedlen eller kontakt lægen eller apotekspersonalet.

### Hvordan virker Orkambi?

Cystisk fibrose skyldes mutationer i *CFTR*-genet. Dette gen fremstiller CFTR-proteinet, som medvirker ved reguleringen af produktionen af slim og fordøjelssevæsker. Disse mutationer nedsætter mængden af CFTR-proteiner på celleoverfladen eller påvirker den måde, som proteinet virker på.



Det ene aktive stof i Orkambi, lumacaftor, øger mængden af CFTR-proteiner på cellen, og det andet, ivacaftor, øger aktiviteten af det defekte CFTR-protein. Dermed bliver slimet og fordøjelsesvæskerne tyndere.

## Hvilke fordele viser studierne, at der er ved Orkambi?

Orkambi forbedrede lungefunktionen i to hovedstudier med 1 108 patienter med cystisk fibrose i alderen 12 år og derover og i et studie med 204 børn i alderen 6-11 år. Alle patienterne havde *F508del*-mutationen i CFTR-genet. I studierne blev Orkambi sammenlignet med placebo (en virkningsløs behandling), begge anvendt som tillægsbehandling til patienternes sædvanlige behandling.

I de to studier med patienter i alderen 12 år og derover var det primære mål for virkningen baseret på forbedringen af patienternes forventede FEV<sub>1</sub>, der er et mål for, hvor godt lungerne virker. Det første studie viste, at den gennemsnitlige forbedring af FEV<sub>1</sub> blandt de Orkambi-behandlede patienter efter 24 ugers behandling var 2,41 procentpoint højere end blandt de placebo-behandlede patienter; i det andet studie var det tilsvarende tal 2,65. Behandlingen med Orkambi mindskede også antallet af forværringer (eksacerbationer), der krævede indlæggelse eller antibiotikabehandling. Samlet blev antallet af eksacerbationer mindsket med 39 % i forhold til placebo.

I studiet med børn i alderen 6-11 år var det primære mål for virkningen et fald i det såkaldt lungeclearanceindeks (LCI<sub>2,5</sub>), der indikerer en forbedring af lungeventilationen. Efter 24 ugers behandling faldt LCI<sub>2,5</sub> med 1,01 hos de patienter, der blev behandlet med Orkambi, sammenlignet med en stigning på 0,08 hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Et yderligere studie omfattede 60 børn i alderen 2-5 år med cystisk fibrose, som havde *F508del*-mutationen i CFTR-genet. Alle børn blev behandlet med Orkambi. Efter 24 ugers behandling var der sket en forbedring af CFR-proteinaktiviteten målt ved et fald i chloridmængden i sved. Patienter med cystisk fibrose har et højt indhold af chlorid i sved, fordi CFTR ikke fungerer korrekt. Når behandlingen med Orkambi blev standset, steg chloridniveauerne igen. Børnenes vækst blev også forbedret (målt via kropsmasseindeks, vægt og højde).

## Hvilke risici er der forbundet med Orkambi?

De hyppigste bivirkninger ved Orkambi (som kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) er stakåndethed (dyspnø), diarré og kvalme. Til de alvorlige bivirkninger hørte leverproblemer såsom forhøjede leverenzymmer, ophobning af galde, der medfører betændelse af leveren (kolestatisk hepatitis) og en hjernesygdom forårsaget af leverproblemerne (hepatisk encefalopati). Samlet set forekom disse alvorlige bivirkninger hos flere end 1 ud af 200 patienter i løbet af de kliniske studier.

Den fuldstændige liste over bivirkninger og begrænsninger ved Orkambi fremgår af indlægssedlen.

## Hvorfor blev Orkambi godkendt i EU?

Det er påvist, at Orkambi forbedrer lungefunktionen og lungeventilationen hos patienter med cystisk fibrose i alderen 6 år og derover. Virkningerne af Orkambi hos børn i alderen 2-5 år blev anset for at være de samme som for ældre børn, og der vil blive gennemført et langtidsstudie for at bekræfte dette.

De gavnlige virkninger ved Orkambi var mindre end forventet for et lægemiddel, der behandler årsagen til sygdommen i stedet for dens symptomer. Cystisk fibrose forårsaget af *F508del*-mutationen er imidlertid særlig alvorlig, og det blev derfor konkluderet, at de observerede virkninger var klinisk relevante for patienter uden andre behandlingsmuligheder. Bivirkningerne ved Orkambi vedrørte hovedsageligt tarm og luftveje og blev sædvanligvis anset for at være lette til moderate og at kunne håndteres.

Det Europæiske Lægemiddelagentur konkluderede, at fordelene ved Orkambi opvejer risiciene, og anbefalede, at det godkendes til anvendelse i EU.

### **Hvilke foranstaltninger træffes der for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af Orkambi?**

Den virksomhed, der markedsfører Orkambi, skal gennemføre et 5-årigt studie hos patienter med cystisk fibrose med henblik på at evaluere langtidsvirkningerne af lægemidlet. Et yderligere langtidsstudie med børn i alderen 2-5 år med cystisk fibrose skal endvidere sammenligne dem, der har *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, og som behandles med Orkambi, med dem, der ikke er blevet behandlet med Orkambi. Studiet skal evaluere, hvordan sygdommen skrider frem i de to grupper af børn.

Der er desuden anført anbefalinger og forholdsregler i produktresuméet og indlægssedlen, som patienter og sundhedspersonale skal følge for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af Orkambi.

Som for alle lægemidler, er data vedrørende brug af Orkambi løbende overvåget. Bivirkninger rapporteret for Orkambi vurderes omhyggeligt, og der foretages nødvendige forholdsregler for at beskytte patienterne.

### **Andre oplysninger om Orkambi**

Orkambi fik en markedsføringstilladelse med gyldighed i hele EU den 19. november 2015.

Yderligere information om Orkambi findes på agenturets websted under:

[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi).

Denne oversigt blev sidst ajourført i 12-2018.