



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Orkambi (*Lumacaftor / Ivacaftor*)

Übersicht über Orkambi und Begründung für die Zulassung in der EU

Was ist Orkambi und wofür wird es angewendet?

Orkambi ist ein Arzneimittel zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren. Zystische Fibrose ist eine Erbkrankheit, die schwere Auswirkungen auf die Lunge und den Verdauungsapparat hat. Sie beeinträchtigt die Zellen, die Schleim und Verdauungssäfte produzieren. Bei zystischer Fibrose werden die Sekrete dickflüssig und führen zu Verstopfungen. Die Anreicherung dickflüssiger und klebriger Sekrete in der Lunge führt zu Entzündungen und langfristigen Infektionen. Im Darm verlangsamt die Verstopfung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse die Verdauung von Nahrung und führt dadurch zu einem verminderten Wachstum.

Orkambi wird bei Patienten angewendet, die eine Genmutation (Veränderung) mit dem Namen *F508del*-Mutation aufweisen. Diese Mutation betrifft das Gen für ein Protein, das als Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) bezeichnet wird und an der Regulierung der Bildung von Schleim und der Verdauungssäfte beteiligt ist. Orkambi wird bei Patienten angewendet, die die Mutation von beiden Elternteilen geerbt haben.

Orkambi enthält die Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor.

Wie wird Orkambi angewendet?

Orkambi darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verschrieben werden. Es sollte ausschließlich Patienten mit bestätigter *F508del*-Mutation in beiden Kopien des *CFTR*-Gens verschrieben werden.

Orkambi ist als Tabletten und Granulat erhältlich. Die empfohlene Dosis hängt von Alter und Gewicht des Patienten ab. Die Tabletten oder das Granulat werden alle 12 Stunden mit fetthaltigen Lebensmitteln eingenommen.

Weitere Informationen zur Anwendung von Orkambi entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.



Wie wirkt Orkambi?

Zystische Fibrose wird durch Mutationen im *CFTR*-Gen verursacht. Dieses Gen bildet das CFTR-Protein, das an der Regulierung der Bildung von Schleim und der Verdauungssäfte beteiligt ist. Die Mutationen senken die Menge des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche oder beeinträchtigen die Funktionsweise des Proteins.

Einer der Wirkstoffe von Orkambi, Lumacaftor, erhöht die Menge des CFTR-Proteins auf der Zelle und der andere, Ivacaftor, erhöht die Aktivität des defekten CFTR-Proteins. Diese Wirkungen machen den Schleim und die Verdauungssäfte weniger dickflüssig.

Welchen Nutzen hat Orkambi in den Studien gezeigt?

Orkambi hat in zwei Hauptstudien mit 1 108 Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose und in einer Studie mit 204 Kindern von 6 bis 11 Jahren eine Verbesserung der Lungenfunktion bewirkt. Alle Patienten wiesen die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen auf. In den Studien wurde Orkambi mit Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen. Beide wurden zusätzlich zur regulären Therapie des Patienten verabreicht.

In den beiden Studien mit Patienten ab 12 Jahren war der Hauptindikator für die Wirksamkeit die Verbesserung des prognostizierten FEV₁ des Patienten. Hierbei handelt es sich um ein Maß dafür, wie gut die Lunge funktioniert. Die Ergebnisse aus der ersten Studie zeigten, dass die Patienten, die Orkambi einnahmen, nach einer 24-wöchigen Behandlung eine durchschnittliche Verbesserung der FEV₁ um 2,41 Prozentpunkte mehr als jene aufwiesen, die Placebo einnahmen. In der zweiten Studie betrug diese Zahl 2,65. Die Behandlung mit Orkambi führte zudem zu einer Senkung der Zahl von Exazerbationen (Krankheitsschübe), die eine Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Behandlung mit Antibiotika erforderten. Insgesamt reduzierte sich die Zahl der Exazerbationen im Vergleich zu Placebo um 39 %.

In der Studie mit Kindern von 6 bis 11 Jahren war der Hauptindikator für die Wirksamkeit der Lung Clearance Index (LCI_{2,5}), der auf eine Verbesserung der Lungenbelüftung hinweist. Nach 24-wöchiger Behandlung verringerte sich der LCI_{2,5} bei Patienten, die mit Orkambi behandelt wurden, um 1,01, verglichen mit einem Anstieg von 0,08 bei Patienten unter Placebo.

An einer weiteren Studie nahmen 60 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose teil, die die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen aufwiesen. Alle Kinder wurden mit Orkambi behandelt. Gemessen anhand des Rückgangs der Chloridmenge im Schweiß nach 24-wöchiger Behandlung verbesserte sich die CFTR-Proteinaktivität. Patienten mit zystischer Fibrose haben einen hohen Chloridgehalt im Schweiß, da das CFTR-Protein nicht ordnungsgemäß arbeitet. Das Absetzen der Behandlung mit Orkambi führte zu einer erneuten Zunahme des Chloridgehalts. Das Wachstum des Kindes (gemessen anhand des Body-Mass-Indexes, des Körpergewichts und der Körpergröße) hat sich ebenfalls verbessert.

Welche Risiken sind mit Orkambi verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Orkambi (die mehr als 1 von 10 Personen betreffen können) sind Dyspnoe (Kurzatmigkeit), Durchfall und Übelkeit. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören Leberprobleme, wie etwa erhöhte Leberenzymwerte, cholestatische Hepatitis (Anreicherung von Gallenflüssigkeit, die zu einer Entzündung der Leber führt) und hepatische Enzephalopathie (eine Erkrankung des Gehirns aufgrund von Leberproblemen). Insgesamt traten diese schwerwiegenden Nebenwirkungen während der klinischen Studien bei mehr als 1 von 200 Personen auf.

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Orkambi berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Orkambi in der EU zugelassen?

Für Orkambi wurde eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Lungenbelüftung bei Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose nachgewiesen. Die Wirkung von Orkambi bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren wurde als ähnlich wie bei älteren Kindern angesehen, und es wird eine Langzeitstudie durchgeführt, um dies zu bestätigen.

Der Nutzen von Orkambi war geringer, als für ein Arzneimittel erwartet wird, das eher den Mechanismus der Erkrankung als seine Symptome behandelt. Da die zystische Fibrose, die durch eine *F508del*-Mutation verursacht wird, jedoch besonders schwerwiegend ist, wurden die beobachteten Wirkungen für Patienten, die keine anderen Optionen haben, als klinisch relevant betrachtet. Die Nebenwirkungen von Orkambi betrafen hauptsächlich den Darm und die Atmung und wurden im Allgemeinen als leicht bis mittelschwer und beherrschbar erachtet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Orkambi gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, es für die Anwendung in der EU zuzulassen.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Orkambi ergriffen?

Das Unternehmen, das Orkambi in den Verkehr bringt, muss eine 5-jährige Studie mit Patienten mit zystischer Fibrose durchführen, um die langfristige Wirkung des Arzneimittels zu bewerten. Eine weitere Langzeitstudie bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose ist auch erforderlich, um diejenigen, die die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen und mit Orkambi behandelt werden, mit denjenigen zu vergleichen, die nicht mit Orkambi behandelt wurden. In der Studie soll bewertet werden, wie sich die Krankheit in den beiden Gruppen von Kindern entwickelt.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Orkambi, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden auch in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Orkambi kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Orkambi werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Orkambi

Am 19. November 2015 erhielt Orkambi eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU.

Weitere Informationen über Orkambi finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi.

Diese Übersicht wurde zuletzt im 12-2018 aktualisiert.