



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Orkambi (*lumacaftor / ivacaftor*)

Ανασκόπηση του Orkambi και αιτιολογικό έγκρισης στην ΕΕ

Τι είναι το Orkambi και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το Orkambi είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω. Η κυστική ίνωση είναι μια κληρονομική ασθένεια που έχει σοβαρές επιπτώσεις στους πνεύμονες και το πεπτικό σύστημα. Επηρεάζει τα κύτταρα που παράγουν βλέννα και πεπτικά υγρά. Στην κυστική ίνωση, οι εκκρίσεις γίνονται παχύρρευστες και προκαλούν απόφραξη. Η συσσώρευση παχύρρευστων και κολλωδών εκκρίσεων στους πνεύμονες προκαλεί φλεγμονή και μακροχρόνια λοίμωξη. Στο έντερο, η απόφραξη των παγκρεατικών πόρων επιβραδύνει την πέψη των τροφών και προκαλεί ανεπαρκή ανάπτυξη.

Το Orkambi χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν μια γενετική μετάλλαξη που ονομάζεται μετάλλαξη (μεταβολή) *F508del*. Η μετάλλαξη αυτή επηρεάζει το γονίδιο μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση της παραγωγής βλέννας και πεπτικών υγρών. Το Orkambi χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν κληρονομήσει τη μετάλλαξη και από τους δύο γονείς.

Το Orkambi περιέχει τις δραστικές ουσίες lumacaftor και ivacaftor.

Πώς χρησιμοποιείται το Orkambi;

Το Orkambi μπορεί να συνταγογραφηθεί μόνο από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης. Θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς για τους οποίους έχει επιβεβαιωθεί ότι έχουν τη μετάλλαξη *F508del* και στα δύο αντίγραφα του γονιδίου *CFTR*.

Το Orkambi διατίθεται υπό μορφή δισκίων και κοκκίων. Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος του ασθενούς. Τα δισκία ή τα κοκκία λαμβάνονται κάθε 12 ώρες με λιπαρές τροφές.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Orkambi, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.



Πώς δρα το Orkambi;

Η κυστική ίνωση προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *CFTR*. Το γονίδιο αυτό παράγει την πρωτεΐνη CFTR, η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση της παραγωγής βλέννας και πεπτικών υγρών. Οι μεταλλάξεις μειώνουν την ποσότητα των πρωτεϊνών CFTR στην επιφάνεια των κυττάρων ή επηρεάζουν τον τρόπο λειτουργίας της πρωτεΐνης.

Η μία από τις δραστικές ουσίες του Orkambi, το lumacaftor, αυξάνει την ποσότητα των πρωτεϊνών CFTR στα κύτταρα και η άλλη, το ivacaftor, αυξάνει τη δραστηριότητα της ελαττωματικής πρωτεΐνης CFTR. Με τον τρόπο αυτό, η βλέννα και τα πεπτικά υγρά καθίστανται λιγότερο παχύρρευστα.

Ποια είναι τα οφέλη του Orkambi σύμφωνα με τις μελέτες;

Το Orkambi βελτίωσε τη λειτουργία των πνευμόνων σε δύο κύριες μελέτες στις οποίες μετείχαν 1 108 ασθενείς με κυστική ίνωση ηλικίας 12 ετών και άνω, και σε μία μελέτη στην οποία μετείχαν 204 παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών. Όλοι οι ασθενείς είχαν τη μετάλλαξη *F508del* γονίδιο *CFTR*. Στις μελέτες, το Orkambi συγκρίθηκε με ένα εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) μέσω της προσθήκης και των δύο στη συνηθισμένη θεραπεία του ασθενή.

Στις δύο μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ο κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας βασίστηκε στη βελτίωση του προβλεπόμενου FEV₁ των ασθενών, που αποτελεί δείκτη της καλής λειτουργίας των πνευμόνων. Τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης έδειξαν ότι μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που έλαβαν Orkambi εμφάνισαν μέση βελτίωση του FEV₁ κατά 2,41 περισσότερες ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ, στη δεύτερη μελέτη, η τιμή αυτή ήταν 2,65. Η θεραπεία με το Orkambi μείωσε επίσης τον αριθμό των παροξύνσεων (εξάρσεις) που απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο ή αγωγή με αντιβιοτικά. Συνολικά, ο αριθμός των παροξύνσεων μειώθηκε κατά 39% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών, ο κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση του δείκτη κάθαρσης πνευμόνων (LCI_{2,5}), γεγονός που υποδεικνύει βελτίωση του αερισμού των πνευμόνων. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, ο δείκτης LCI_{2,5} μειώθηκε κατά 1,01 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Orkambi σε σύγκριση με αύξηση κατά 0,08 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε μια άλλη μελέτη μετείχαν 60 παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών με κυστική ίνωση και μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*. Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Orkambi. Υπήρξε βελτίωση στη δραστηριότητα των πρωτεϊνών CFTR, όπως μετρήθηκε με βάση τη μείωση της ποσότητας χλωρίου στον ιδρώτα μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν υψηλά επίπεδα χλωρίου ιδρώτα, λόγω του ότι η CFTR δεν λειτουργεί σωστά. Η διακοπή της θεραπείας με το Orkambi προκάλεσε και πάλι αύξηση των επιπέδων χλωρίου. Επίσης, βελτιώθηκε η ανάπτυξη των παιδιών (υπολογιζόμενη με βάση τον δείκτη μάζας σώματος, το βάρος και το ύψος).

Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το Orkambi;

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Orkambi (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) είναι δύσπνοια (δυσκολία στην αναπνοή), διάρροια και ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ηπατικά προβλήματα, όπως αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χολοστατική ηπατίτιδα (συσσώρευση χολής που οδηγεί σε φλεγμονή του ήπατος) και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (εγκεφαλική νόσος που προκαλείται από ηπατικά προβλήματα). Συνολικά, αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε περισσότερα από 1 στα 200 άτομα κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Ο πλήρης κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών και των περιορισμών που αναφέρθηκαν με το Orkambi περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Orkambi στην ΕΕ;

Το Orkambi αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τη λειτουργία και τον αερισμό των πνευμόνων σε ασθενείς με κυστική ίνωση ηλικίας 6 ετών και άνω. Τα αποτελέσματα του Orkambi σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών θεωρήθηκαν παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και θα διενεργηθεί μακροχρόνια μελέτη για να επιβεβαιωθεί αυτό.

Οι ευεργετικές δράσεις του Orkambi ήταν μικρότερες από τις αναμενόμενες για ένα φάρμακο που χορηγείται για τη θεραπεία του μηχανισμού της ασθένειας παρά των συμπτωμάτων της. Ωστόσο, καθώς η κυστική ίνωση που προκαλείται από τη μετάλλαξη *F508del* είναι ιδιαίτερα σοβαρή, οι παρατηρούμενες επιδράσεις θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές για ασθενείς χωρίς άλλες επιλογές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Orkambi επηρέασαν κυρίως το έντερο και το αναπνευστικό και γενικά θεωρήθηκαν ήπιες έως μέτριες και διαχειρίσιμες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έκρινε ότι τα οφέλη του Orkambi υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση της χρήσης του εν λόγω φαρμάκου στην ΕΕ.

Ποια μέτρα λαμβάνονται για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Orkambi;

Η εταιρεία που εμπορεύεται το Orkambi είναι υποχρεωμένη να διενεργήσει μια πενταετή μελέτη σε ασθενείς με κυστική ίνωση για την αξιολόγηση των μακροχρόνιων επιδράσεων του φαρμάκου. Είναι επίσης απαραίτητη η διενέργεια περαιτέρω μακροχρόνιας μελέτης σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών με κυστική ίνωση προκειμένου να γίνει σύγκριση ανάμεσα στα παιδιά που φέρουν τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* και ακολουθούν θεραπεία με Orkambi και σε εκείνα που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με το Orkambi. Σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογηθεί ο τρόπος με τον οποίο η νόσος εξελίσσεται στις δύο ομάδες παιδιών.

Οι συστάσεις τις οποίες θα πρέπει να ακολουθήσουν και οι προφυλάξεις τις οποίες θα πρέπει να λάβουν οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Orkambi έχουν επίσης συμπεριληφθεί στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου.

Όπως για όλα τα φάρμακα, τα δεδομένα για τη χρήση του Orkambi τελούν υπό συνεχή παρακολούθηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται για το Orkambi θα αξιολογούνται προσεκτικά και θα λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα για την προστασία των ασθενών.

Λοιπές πληροφορίες για το Orkambi

Το Orkambi έλαβε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ, στις 19 Νοεμβρίου 2015.

Περισσότερες πληροφορίες για το Orkambi διατίθενται στον διαδικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi.

Τελευταία ενημέρωση της ανασκόπησης: 12-2018.