



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Orkambi (*lumakaftoras / ivakaftoras*)

Orkambi apžvalga ir kodėl jis buvo registruotas Europos Sąjungoje (ES)

Kas yra Orkambi ir kam jis vartojamas?

Orkambi – tai vaistas, kuriuo gydomi 2 metų ir vyresni pacientai, sergantys cistine fibroze. Cistinė fibrozė yra paveldima liga, kuri stipriai pakenkia plaučiams ir virškinimo sistemai. Ši liga pažeidžia ląsteles, kurios gamina gleives ir virškinimo sultis. Sergant cistine fibroze, liaukų išskiriamos medžiagos sutirštėja ir užkemša tam tikrus organus. Plaučiuose susikaupęs tirštas ir lipnus sekretas sukelia uždegimą ir ilgalaikę infekciją. Virškinimo trakte, užsikimšus kasos latakams, sulėtėja maisto virškinimas ir sutrinka žmogaus augimas.

Orkambi skiriamas pacientams, kuriems nustatyta genetinė mutacija, vadinama *F508del*. Ši mutacija susijusi su genu, atsakingu už baltymą, vadinamą cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriumi (angl. *cystic-fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), kuris dalyvauja reguliuojant gleivių ir virškinimo sulčių gamybą. Orkambi skiriamas pacientams, kurie paveldėjo šią mutaciją iš abiejų tėvų.

Orkambi sudėtyje yra veikliųjų medžiagų lumakaftoro ir ivakaftoro.

Kaip vartoti Orkambi?

Orkambi gali skirti tik cistinės fibrozės gydymo patirties turintis gydytojas. Šis vaistas turėtų būti išrašomas tik tiems pacientams, kuriems *F508del* mutacija nustatyta abiejose CFTR geno kopijose.

Gaminamos Orkambi tabletės ir granulės. Vaisto dozė nustatoma pagal paciento amžių ir kūno svorį. Tabletės ar granulės vartojamos kas 12 valandų su maisto produktais, kuriuose yra riebalų.

Daugiau informacijos apie Orkambi vartojimą ieškokite pakuotės lapelyje arba kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kaip veikia Orkambi?

Cistinę fibrozę sukelia CFTR geno mutacijos. Šis genas gamina CFTR baltymą, kuris dalyvauja reguliuojant gleivių ir virškinimo sulčių gamybą. Dėl šių mutacijų ląstelių paviršiuje sumažėja CFTR baltymo kiekis arba sutrinka šio baltymo veikimas.



Viena iš Orkambi veikliųjų medžiagų, lumakaftoras, didina CFTR baltymo kiekį ląstelėje, o kita medžiaga, ivakaftoras, – didina pakitusio CFTR baltymo aktyvumą. Dėl tokio poveikio gleivės ir virškinimo sultys tampa ne tokios tirštos.

Kokia Orkambi nauda nustatyta tyrimuose?

Orkambi pagerino plaučių veiklą atliekant du pagrindinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 108 cistine fibroze sergantys pacientai nuo 12 metų, ir atliekant vieną tyrimą, kuriame dalyvavo 204 vaikai nuo 6 iki 11 metų. Visiems pacientams *F508del* mutacija buvo nustatyta abiejose CFTR geno kopijose. Atliekant šiuos tyrimus, Orkambi buvo lyginamas su placebo (preparatu be veikliosios medžiagos). Abiem vaistais buvo papildyta įprasta pacientams paskirta terapija.

Atliekant du minėtus tyrimus su pacientais nuo 12 metų, pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo nustatomas atsižvelgiant į pacientų numatyto forsuito iškvėpimo tūrio per vieną sekundę FIT_1 , kuris yra plaučių funkcijos rodiklis, padidėjimą. Pirmo tyrimo duomenimis, po 24 gydymo savaičių Orkambi vartojusių pacientų FIT_1 padidėjo vidutiniškai 2,41 procentinio punkto daugiau, nei vartojusių placebo; antrojo tyrimo metu šis rodiklis buvo 2,65. Vartojant Orkambi taip pat sumažėjo paūmėjimų, kuriems prasidėjus pacientus būtina hospitalizuoti arba gydyti antibiotikais. Apskritai paūmėjimų skaičius sumažėjo 39 proc., palyginti su placebo grupe.

Atliekant tyrimą su vaikais nuo 6 iki 11 metų, pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo plaučių klirenso indekso ($\text{PKI}_{2.5}$), kuris rodo, kiek pagerėjo plaučių vėdinimas, sumažėjimas. Po 24 gydymo savaičių Orkambi gydytų pacientų $\text{PKI}_{2.5}$ sumažėjo 1,01, o vartojusių placebo – padidėjo 0,08.

Kitas tyrimas atliktas su 60 vaikų nuo 2 iki 5 metų, sergančių cistine fibroze, kai nustatyta CFTR geno *F508del* mutacija. Visi vaikai buvo gydomi Orkambi. Po 24 gydymo savaičių CFTR baltymo veikla pagerėjo, vertinant pagal nustatytą sumažėjusį chlorido kiekį prakaitu. Dėl netinkamai funkcionuojančio CFTR cistine fibroze sergančių pacientų prakaitu randama daug chlorido. Nutraukus gydymą Orkambi chlorido kiekis vėl padidėjo. Vaikų augimas (vertinamas atsižvelgiant į kūno masės indeksą, svorį ir ūgį) taip pat pagerėjo.

Kokia rizika susijusi su Orkambi vartojimu?

Dažniausias Orkambi šalutinis poveikis (galintis pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10) yra dispnėja (dusulys), viduriavimas ir pykinimas (šleikštulys). Prie sunkių šalutinių reiškinių priskiriami kepenų veiklos sutrikimai, kaip antai padidėjęs kepenų fermentų kiekis, cholestazinis hepatitas (tulžies kaupimosi sukeltas kepenų uždegimas) ir kepenų encefalopatija (galvos smegenų liga, kurią sukelia kepenų veiklos sutrikimai). Iš viso klinikinių tyrimų metu šie sunkūs šalutiniai reiškiniai nustatyti daugiau kaip 1 žmogui iš 200.

Išsamų visų Orkambi šalutinio poveikio reiškinių ir apribojimų sąrašą galima rasti pakuotės lapelyje.

Kodėl Orkambi buvo registruotas ES?

Tyrimais įrodyta, kad vartojant Orkambi, pagerėja 6 metų ir vyresnių cistine fibroze sergančių pacientų plaučių veikla ir vėdinimas. Nustatyta, kad Orkambi poveikis vaikams nuo 2 iki 5 metų panašus į poveikį vyresniems vaikams. Siekiant tai patvirtinti, bus atliktas ilgalaikis tyrimas.

Orkambi teigiamas poveikis buvo mažesnis, nei tikėtasi iš vaisto, kuris veikia ligos mechanizmą, o ne ligos simptomus. Vis dėlto, kadangi *F508del* mutacijos sukeliamą cistinę fibrozę yra itin sunki liga, nuspręsta, kad nustatytas poveikis yra kliniškai svarbus pacientams, kurie neturi kito pasirinkimo. Orkambi sukeliami šalutinio poveikio reiškiniai daugiausia buvo susiję su virškinamuoju traktu ir

kvėpavimu; iš esmės laikytasi nuomonės, kad jie yra lengvi ir vidutinio sunkumo ir kad juos galima kontroliuoti.

Europos vaistų agentūra nusprendė, kad Orkambi nauda yra didesnė už jo keliamą riziką, ir rekomendavo leisti vartoti šį vaistą ES.

Kokios priemonės taikomos siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą Orkambi vartojimą?

Orkambi prekiaujanti bendrovė turi atlikti 5 metų trukmės tyrimą su cistine fibroze sergančiais pacientais, kad galėtų įvertinti ilgalaikį vaisto poveikį. Be to, reikia atlikti kitą ilgalaikį tyrimą su cistine fibroze sergančiais vaikais nuo 2 iki 5 metų, siekiant palyginti būklę tų, kuriems nustatyta CFTR geno *F508del* mutacija ir kurie gydomi Orkambi, su tais, kurie negydomi Orkambi. Tyrimo tikslas – įvertinti ligos progresavimą dviejose vaikų grupėse.

Į preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį įtrauktos saugaus ir veiksmingo Orkambi vartojimo rekomendacijos ir atsargumo priemonės, kurių turi imtis sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai.

Kaip ir visų vaistų, Orkambi vartojimo duomenys yra nuolatos stebimi. Orkambi šalutinis poveikis yra kruopščiai vertinamas ir imamasi visų reikiamų priemonių pacientams apsaugoti.

Kita informacija apie Orkambi

Orkambi buvo registruotas visoje ES 2015 m. lapkričio 19 d.

Daugiau informacijos apie Orkambi rasite Agentūros tinklalapyje adresu:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi.

Ši apžvalga paskutinį kartą atnaujinta 2018-12.