



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Orkambi (*lumakaftors/ivakaftors*)

Orkambi pārskats un kāpēc tās ir reģistrētas ES

Kas ir *Orkambi* un kāpēc tās lieto?

Orkambi ir zāles, ko lieto cistiskās fibrozes ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma. Cistiskā fibroze ir iedzimta slimība, kas atstāj smagas sekas uz plaušām un gremošanas sistēmu. Tā ietekmē šūnas, kas ražo gļotas un gremošanas sulas. Cistiskās fibrozes gadījumā šie sekrēti sabiezē un izraisa nosprostojumus. Biezu un lipīgu sekrētu veidošanās plaušās izraisa iekaisumu un ilgstošu plaušu infekciju. Aizkuņģa dziedzera kanālu nosprostojums zarnās palēnina gremošanu un rada augšanas aizturi.

Orkambi lieto pacientiem, kuriem ir ģenētiska mutācija, ko sauc par *F508del* mutāciju. Šī mutācija ietekmē olbaltumvielas gēnu, ko dēvē par cistiskās fibrozes transmembrānu vadītspējas regulatoru (*CFTR*), un tas ir iesaistīts gļotu un gremošanas sulu izdalīšanās regulēšanā. *Orkambi* lieto pacientiem, kuri ir mantojuši šo mutāciju no abiem vecākiem.

Orkambi satur aktīvās vielas lumakaftoru un ivakaftoru.

Kā lieto *Orkambi*?

Orkambi drīkst izrakstīt tikai ārsts, kuram ir pieredze cistiskās fibrozes ārstēšanā. Zāles drīkst izrakstīt tikai pacientiem, kuriem ir apstiprināta *F508del* mutācija abās *CFTR* gēna kopijās.

Orkambi ir pieejamas tabletēs un granulās. Ieteicamā deva ir atkarīga no pacienta vecuma un ķermeņa masas. Tabletes vai granulas lieto ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu.

Papildu informāciju par *Orkambi* lietošanu skatīt zāļu lietošanas instrukcijā vai jautāt ārstam vai farmaceitam.

Kā *Orkambi* darbojas?

Cistisko fibrozi izraisa mutācijas *CFTR* gēnā. Šis gēns ražo *CFTR* olbaltumvielu, kas ir iesaistīta gļotu un gremošanas sulu ražošanas regulēšanā. Mutācija mazina *CFTR* olbaltumvielu skaitu uz šūnas virsmas vai ietekmē olbaltumvielas darbību.



Viena *Orkambi* aktīvā viela lumakaftors palielina *CFTR* olbaltumvielu skaitu uz šūnas, bet otra aktīvā viela ivakaftors pastiprina bojāto *CFTR* olbaltumvielu aktivitāti. Šī iedarbība padara gļotas un gremošanas sulas šķidrākas.

Kādi *Orkambi* ieguvumi atklāti pētījumos?

Orkambi uzlaboja plaušu darbību divos pamatpētījumos, kuros piedalījās 1108 pacienti ar cistisko fibrozi vecumā no 12 gadiem, un vienā pētījumā, kurā piedalījās 204 bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem. Visiem pacientiem bija *F508del* mutācija *CFTR* gēnā. Pētījumos *Orkambi* salīdzināja ar placebo (zāļu imitāciju), abus lietojot papildus pacientu parastajai terapijai.

Abos pētījumos ar pacientiem vecumā no 12 gadiem galvenais efektivitātes rādītājs bija prognozētā FEV₁ uzlabojums, kas norāda, cik labi darbojas pacienta plaušas. Pirmā pētījuma rezultāti uzrādīja, ka pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas pacientiem, kuri lietoja *Orkambi*, FEV₁ bija vidēji par 2,41 procentu punktiem lielāks nekā pacientiem placebo grupā, savukārt otrajā pētījumā starpība bija 2,65 procentu punkti. Ārstēšana ar *Orkambi* arī samazināja slimības saasināšanās (slimības uzliesmojumu) gadījumu skaitu, kad vajadzīga pacienta ievietošana stacionārā vai antibiotiku terapija. Kopumā saasināšanās gadījumu skaits tika samazināts par 39 %, salīdzinot ar placebo pacientu grupu.

Pētījumā ar bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem galvenais efektivitātes rādītājs bija plaušu attīrīšanās indeksa (LCl_{2,5}) samazinājums, kas norāda uz plaušu ventilēšanas uzlabojumu. Pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas ar *Orkambi* ārstētajiem pacientiem LCl_{2,5} bija samazinājies par 1,01, savukārt ar placebo ārstētajiem pacientiem tas bija palielinājies par 0,08.

Papildpētījumā iesaistīja 60 bērnus vecumā no diviem līdz pieciem gadiem ar cistisko fibrozi, kuriem bija *F508del* mutācija *CFTR* gēnā. Visus bērnus ārstēja ar *Orkambi*. Tika novērota *CFTR* olbaltumvielas aktivitātes uzlabošanās, ko noteica, mērot hlorīda daudzuma samazināšanos sviedros pēc 24 ārstēšanas nedēļām. Pacientiem ar cistisko fibrozi ir augsts hlorīda līmenis asinīs, jo *CFTR* nedarbojas pienācīgi. Pārtraucot *Orkambi* lietošanu, hlorīda līmenis atkal palielinājās. Uzlabojās arī bērnu augšana (to noteica, mērot ķermeņa masas indeksu, ķermeņa masu un garumu).

Kāds risks pastāv, lietojot *Orkambi*?

Visbiežākās *Orkambi* blakusparādības (kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir dispnoja (apgrūtināta elpošana), caureja un slikta dūša (nelabums). Nopietnas blakusparādības ietver aknu darbības traucējumus, piemēram, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asinīs, holestātisko hepatītu (žults veidošanos, kas izraisa aknu iekaisumu) un aknu encefalopātiju (smadzeņu slimību, ko izraisa aknu problēmas). Klīnisko pētījumu laikā nopietnas blakusparādības kopumā tika konstatētas vairāk nekā 1 no 200 cilvēkiem.

Pilnu visu ziņoto blakusparādību un ierobežojumu sarakstu, lietojot *Orkambi*, skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

Kāpēc *Orkambi* ir reģistrētas ES?

Ir pierādīts, ka *Orkambi* uzlabo plaušu darbību un plaušu ventilēšanu cistiskās fibrozes pacientiem no sešu gadu vecuma. Tika uzskatīts, ka *Orkambi* iedarbība bērniem vecumā no diviem līdz pieciem gadiem ir līdzīga iedarbībai vecākiem bērniem, un, lai to apstiprinātu, tiks veikts ilgtermiņa pētījums.

Orkambi labvēlīgā ietekme bija mazāka, nekā gaidāms no zālēm, kas ārstē slimības mehānismu, nevis tās simptomus. Taču, tā kā cistiskā fibroze, ko izraisa *F508del* mutācija, ir īpaši smaga slimība, novērotā zāļu iedarbība tika uzskatīta par klīniski nozīmīgu pacientiem, kuriem nav alternatīvu ārstēšanas iespēju.

Orkambi blakusparādības galvenokārt ietekmēja zarnu darbību un elpošanas sistēmu un kopumā tika uzskatītas par vieglām līdz vidēji smagām un kontrolējamām.

Eiropas Zāļu aģentūra nolēma, ka ieguvums, lietojot *Orkambi*, pārsniedz šo zāļu radīto risku, un ieteica apstiprināt šīs zāles lietošanai ES.

Kas tiek darīts, lai garantētu drošu un efektīvu *Orkambi* lietošanu?

Uzņēmumam, kas piedāvā tirgū *Orkambi*, ir jāveic piecus gadus ilgs pētījums ar cistiskās fibrozes pacientiem, lai izvērtētu šo zāļu ilgtermiņa ietekmi. Ir jāveic arī ilgtermiņa papildpētījums bērniem vecumā no diviem līdz pieciem gadiem ar cistisko fibrozi, lai salīdzinātu bērnus ar *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā, kurus ārstē ar *Orkambi* un kurus neārstē ar *Orkambi*. Pētījuma mērķis ir novērtēt, kā slimība progresē šajās divās bērnu grupās.

Zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā tika ietverti ieteikumi un piesardzības pasākumi, kas jāievēro veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, lai garantētu drošu un efektīvu *Orkambi* lietošanu.

Tāpat kā par visām zālēm, dati par *Orkambi* lietošanu tiek pastāvīgi uzraudzīti. Ziņotās ar *Orkambi* lietošanu saistītās blakusparādības tiek rūpīgi izvērtētas, un tiek veikti visi pacientu aizsardzībai nepieciešamie pasākumi.

Cita informācija par *Orkambi*

2015. gada 19. novembrī *Orkambi* saņēma reģistrācijas apliecību, kas derīga visā ES.

Sīkāka informācija par *Orkambi* ir atrodama aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Šis kopsavilkums pēdējo reizi atjaunināts 2018.12.