



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Orkambi (*lumacaftor/ivacaftor*)

Een overzicht van Orkambi en waarom het is geregistreerd in de EU

Wat is Orkambi en wanneer wordt het voorgeschreven?

Orkambi is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van cystische fibrose bij patiënten van 2 jaar en ouder. Cystische fibrose is een erfelijke ziekte die ernstige effecten op de longen en het spijsverteringsstelsel heeft. De ziekte beïnvloedt de cellen die slijm en spijsverteringssappen aanmaken. Bij cystische fibrose worden de afscheidingen dik en veroorzaken ze verstopping. Ophoping van dikke en kleverige afscheidingen in de longen veroorzaakt ontsteking en langdurige infectie. In de darmen leidt de verstopping van de buizen van de alvleesklier tot een vertraagde spijsvertering en een slechte groei.

Orkambi wordt gebruikt bij patiënten die een genetische mutatie met de naam *F508del*-mutatie hebben. Deze mutatie treft het gen voor een eiwit dat 'cystische-fibrose-transmembraanconductieregulator' (CFTR) wordt genoemd en dat betrokken is bij het reguleren van de aanmaak van slijm en spijsverteringssappen. Orkambi wordt gebruikt bij patiënten die de mutatie van beide ouders hebben geërfd.

Orkambi bevat de werkzame stoffen lumacaftor en ivacaftor.

Hoe wordt Orkambi gebruikt?

Orkambi kan alleen worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van cystische fibrose. Het middel mag alleen worden voorgeschreven aan patiënten met een bevestigde *F508del*-mutatie in beide kopieën van het *CFTR*-gen.

Orkambi is verkrijgbaar in de vorm van tabletten en granulaat. De aanbevolen dosis is afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van de patiënt. De tabletten en het granulaat moeten om de twaalf uur worden ingenomen met vet bevattend voedsel.

Zie de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Orkambi.



Hoe werkt Orkambi?

Cystische fibrose wordt veroorzaakt door mutaties in het *CFTR*-gen. Dit gen maakt het CFTR-eiwit, dat betrokken is bij het reguleren van de aanmaak van slijm en spijsverteringssappen. De mutaties verlagen het aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak of hebben een negatieve invloed op de manier waarop ze werken.

Een van de werkzame stoffen in Orkambi, lumacaftor, verhoogt het aantal CFTR-eiwitten op het celoppervlak, terwijl de andere werkzame stof, ivacaftor, de activiteit van het gebrekkige CFTR-eiwit verhoogt. Door deze effecten worden slijm en spijsverteringssappen minder dik.

Welke voordelen bleek Orkambi tijdens de studies te hebben?

In twee hoofdstudies onder 1 108 patiënten van twaalf jaar en ouder met cystische fibrose en in één studie onder 204 kinderen van zes tot en met elf jaar verbeterde Orkambi de longfunctie. Alle patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. In de studies werd Orkambi vergeleken met placebo (een schijnbehandeling), beide toegevoegd aan de gebruikelijke therapie van de patiënten.

In de twee studies bij patiënten van twaalf jaar en ouder was de belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid gebaseerd op een verbetering in het percentage voorspeld FEV₁ van patiënten, een maatstaf voor hoe goed de longen werken. Resultaten uit de eerste studie toonden aan dat patiënten die Orkambi gebruikten na 24 weken behandeling een gemiddelde verbetering in FEV₁ hadden die 2,41 percentagepunten hoger was dan bij patiënten die placebo kregen. In de tweede studie bedroeg dit cijfer 2,65. Behandeling met Orkambi verlaagde eveneens het aantal exacerbaties (opvlammingen) waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met antibiotica nodig is. In het algemeen werd het aantal opvlammingen met 39% verlaagd in vergelijking met placebo.

In de studie bij kinderen van zes tot en met elf jaar oud was de belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid een afname van de longklaringsindex (LCI_{2,5}), wat een verbetering in longventilatie aangeeft. Na 24 weken behandeling verlaagde de LCI_{2,5} met 1,01 punten bij patiënten die met Orkambi behandeld werden, in vergelijking met een stijging met 0,08 punten bij patiënten die placebo kregen.

Een andere studie betrof 60 kinderen van twee tot vijf jaar met cystische fibrose en de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Alle kinderen werden behandeld met Orkambi. Er was verbetering in de activiteit van het CFTR-eiwit, gemeten aan de hand van een afname van de hoeveelheid chloride in het zweet na 24 weken behandeling. Patiënten met cystische fibrose hebben veel chloride in hun zweet als gevolg van een slecht werkend CFTR-eiwit. Stoppen met de behandeling leidde opnieuw tot een toename van de hoeveelheid chloride. De groei van kinderen (gemeten in termen van lichaamsgewichtindex, gewicht en lengte) verbeterde eveneens.

Welke risico's houdt het gebruik van Orkambi in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Orkambi (die bij meer dan 1 op de 10 personen kunnen optreden) zijn dyspneu (kortademigheid), diarree en misselijkheid. Ernstige bijwerkingen waren onder meer leverproblemen zoals verhoogde leverenzymen, cholestatische hepatitis (ophoping van gal, leidend tot ontsteking van de lever) en hepatische encefalopathie (een hersenziekte die wordt veroorzaakt door leverproblemen). In totaal traden deze ernstige bijwerkingen tijdens de klinische studies op bij meer dan 1 op de 200 personen.

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor het gebruik van Orkambi.

Waarom is Orkambi in de EU toegelaten?

Er is gebleken dat Orkambi de longfunctie en longventilatie verbetert bij patiënten met cystische fibrose van zes jaar en ouder. De effecten van Orkambi op kinderen van twee tot en met vijf jaar werden vergelijkbaar geacht met die bij oudere kinderen. Een langetermijnstudie zal worden uitgevoerd om dit te bevestigen.

De gunstige effecten van Orkambi waren geringer dan verwacht voor een geneesmiddel dat het mechanisme van de ziekte in plaats van de symptomen ervan behandelt. Aangezien cystische fibrose veroorzaakt door de *F508del*-mutatie echter bijzonder ernstig is, werden de waargenomen effecten als klinisch relevant beschouwd voor patiënten die geen alternatieve opties hebben. De bijwerkingen van Orkambi betroffen voornamelijk de darmen en de ademhaling en werden in het algemeen beschouwd als licht tot matig en beheersbaar.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Orkambi groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd dit middel voor gebruik in de EU goed te keuren.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Orkambi te waarborgen?

Het bedrijf dat Orkambi op de markt brengt, is verplicht om een vijf jaar durende studie bij patiënten met cystische fibrose uit te voeren om de langetermijneffecten van het geneesmiddel te evalueren. Een tweede langetermijnstudie bij kinderen van twee tot en met vijf jaar met cystische fibrose is eveneens vereist om degenen met de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen die behandeld zijn met Orkambi te vergelijken met degenen die niet met Orkambi behandeld zijn. De studie is bedoeld om na te gaan hoe de ziekte vordert in de twee groepen kinderen.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Orkambi, zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Orkambi continu gemonitord. Bijwerkingen waargenomen voor Orkambi worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig wordt actie genomen om patiënten te beschermen.

Overige informatie over Orkambi

Orkambi heeft op 19 november 2015 een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel gekregen.

Meer informatie over Orkambi is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 12-2018.