



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/264159/2023
EMA/H/C/003954

Orkambi (*lumakaftor / iwakaftor*)

Przegląd wiedzy na temat leku Orkambi i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

Czym jest lek Orkambi i w jakim celu się go stosuje

Orkambi jest lekiem stosowanym w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 1 roku życia. Mukowiscydoza to choroba dziedziczna, która silnie oddziałuje na płuca, układ pokarmowy (jelita) i inne narządy.

Lek Orkambi jest stosowany u pacjentów z mutacją (zmianą) genetyczną zwaną mutacją *F508del*. Mutacja ta wpływa na gen białka zwanego mukowiscydozowym przezbłonowym regulatorem przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR). Lek Orkambi stosuje się u pacjentów, którzy odziedziczyli mutację po obojgu rodzicach.

Substancjami czynnymi zawartymi w leku są lumakaftor i iwakaftor.

Jak stosować lek Orkambi

Lek Orkambi może być przepisany wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy.

Lek Orkambi jest dostępny w postaci tabletek i granulek do przyjmowania doustnego. Lek przyjmuje się co 12 godzin podczas posiłku zawierającego tłuszcze.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Orkambi znajduje się w Ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

Jak działa lek Orkambi

Mukowiscydozę wywołują mutacje w genie *CFTR*. Gen ten wytwarza białko CFTR, które bierze udział w regulowaniu wytwarzania śluzu i soków trawiennych. Mutacje te ograniczają ilość białek CFTR na powierzchni komórek lub wpływają na sposób działania białka.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Jedna z substancji czynnych leku Orkambi, lumakaftor, zwiększa ilość białek CFTR na powierzchni komórek, a druga, iwakaftor, zwiększa aktywność wadliwego białka CFTR. Działania te powodują rozrzedzenie śluzu i soków trawiennych.

Korzyści ze stosowania leku Orkambi wykazane w badaniach

Lek Orkambi poprawiał czynność płuc w dwóch badaniach głównych z udziałem 1108 pacjentów w wieku 12 lat i starszych z mukowiscydozą oraz w jednym badaniu z udziałem 204 dzieci w wieku 6–11 lat. U wszystkich pacjentów występowała mutacja *F508del* genu *CFTR*. W tych trzech badaniach lek Orkambi był porównywany z placebo (leczeniem pozorowanym), przy czym oba leki podawano jako uzupełnienie standardowego leczenia pacjentów.

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat głównym kryterium oceny skuteczności była poprawa prognozowanej wartości FEV_1 , która jest miarą prawidłowego funkcjonowania płuc. Wyniki z pierwszego badania wykazały, że po 24 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących lek Orkambi odnotowano średnią poprawę wartości FEV_1 o 2,41 punktu procentowego wyższą niż u pacjentów przyjmujących placebo; w drugim badaniu wartość ta wynosiła 2,65. Stosowanie leku Orkambi ograniczało także liczbę zaostrzeń objawów wymagających przyjęcia do szpitala lub leczenia antybiotykami. Ogólnie liczba zaostrzeń objawów zmniejszyła się o 39% w porównaniu z placebo.

W badaniu z udziałem dzieci w wieku 6–11 lat głównym kryterium oceny skuteczności było obniżenie wskaźnika klirensu płucnego ($LCI_{2,5}$), który świadczy o lepszej wentylacji płuc. Po 24 tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących lek Orkambi odnotowano obniżenie wskaźnika $LCI_{2,5}$ o 1,01, w porównaniu z jego wzrostem o 0,08 u pacjentów otrzymujących placebo.

W dodatkowych badaniach oceniano wpływ leku Orkambi u dzieci w wieku 1–5 lat.

W jednym badaniu wzięło udział 60 dzieci w wieku od 2 do 5 lat z mukowiscydozą, u których występowała mutacja *F508del* w obu kopiach genu *CFTR*. Wszystkim dzieciom podawano lek Orkambi. Po 24 tygodniach leczenia nastąpiła poprawa w zakresie aktywności białka CFTR mierzonej obniżeniem stężenia chlorków jonowych w pocie. U pacjentów z mukowiscydozą stężenie chlorków jonowych w pocie jest wysokie, co wynika z nieprawidłowego działania CFTR. Po przerwaniu podawania leku Orkambi stężenie chlorków jonowych ponownie wzrosło. Odnotowano także poprawę wzrostu u dzieci (mierzonego za pomocą wskaźnika masy ciała, masy ciała i wzrostu).

W drugim badaniu wzięło udział 46 dzieci w wieku 12–23 miesięcy z mukowiscydozą, u których występowała mutacja *F508del* w obu kopiach genu *CFTR*. Wszystkim dzieciom podawano lek Orkambi. W badaniu wykazano spadek zawartości jonów chlorkowych w pocie po 24 tygodniach leczenia, który był porównywalny z obserwowanym u starszych dzieci otrzymujących lek Orkambi w oddzielnych badaniach.

Ryzyko związane ze stosowaniem leku Orkambi

Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Orkambi znajduje się w Ulotce dla pacjenta.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Orkambi (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: duszność, biegunka i nudności (mdłości). Poważne działania niepożądane (mogące wystąpić u 1 na 100 pacjentów) obejmują problemy z wątrobą, takie jak podwyższone stężenie enzymów wątrobowych, choleścyczne zapalenie wątroby (nagromadzenie żółci prowadzące do stanu zapalnego wątroby) i encefalopatia wątrobowa (choroba mózgu spowodowana zaburzeniami czynności wątroby).

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Orkambi w UE

Wykazano, że lek Orkambi poprawia czynność płuc i ich wentylację u pacjentów w wieku od 6 lat z mukowiscydozą. Uznano, że działanie leku Orkambi u dzieci w wieku 1–5 lat jest zbliżone do jego działania u dzieci starszych. Aby to potwierdzić, zostanie przeprowadzone badanie długoterminowe.

Korzystne skutki działania leku Orkambi były mniejsze, niż oczekiwano wobec leku, którego działanie lecznicze dotyczy bardziej mechanizmu choroby niż jej objawów. Ponieważ jednak mukowiscydoza wywoływana przez mutację *F508del* jest szczególnie ciężka, uznano, że obserwowane działania były istotne klinicznie dla pacjentów, którzy nie mają innych możliwości leczenia. Działania niepożądane leku Orkambi dotyczyły głównie jelit i układu oddechowego oraz były uważane za mające nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i możliwe do opanowania.

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Orkambi przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Orkambi

Firma wprowadzająca lek Orkambi do obrotu jest zobowiązana do przeprowadzenia długoterminowego badania u dzieci w wieku 1–5 lat z mukowiscydozą, u których występuje mutacja *F508del* w obu kopiach genu CFTR. Badanie ma na celu ocenę postępu choroby u dzieci otrzymujących lek Orkambi w porównaniu z dziećmi, które nie przyjmują leku Orkambi. W ramach tego badania dalej oceniane będzie długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku Orkambi u dzieci w wieku 12–23 miesięcy.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Orkambi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Orkambi są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Orkambi są starannie oceniane i podejmowane są wszelkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Inne informacje dotyczące leku Orkambi

Lek Orkambi otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 19 listopada 2015 r.

Dalsze informacje na temat leku Orkambi znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi.

Data ostatniej aktualizacji: 05.2023 r.