



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Orkambi (*lumakaftor / iwakaftor*)

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

Co to jest lek Orkambi i w jakim celu się go stosuje

Orkambi jest lekiem stosowanym w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 2 lat. Mukowiscydoza to choroba dziedziczna, która silnie oddziałuje na płuca oraz układ trawienny. Wpływa ona na komórki wytwarzające śluz oraz soki trawienne. W mukowiscydozie wydzieliny stają się gęste i powodują zablokowanie. Nagromadzenie się gęstych i lepkich wydzielin w płucach powoduje stan zapalny i długotrwałe zakażenie. W jelitach zablokowanie przewodów trzustkowych spowalnia trawienie pokarmu i powoduje słaby wzrost.

Lek Orkambi jest stosowany u pacjentów z mutacją (zmianą) genetyczną zwaną mutacją *F508del*. Mutacja ta wpływa na gen białka zwanego błonowym regulatorem przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), które odgrywa ważną rolę w regulacji wytwarzania śluzu i soków trawiennych. Lek Orkambi stosuje się u pacjentów, którzy odziedziczyli mutację po obojgu rodziców.

Lek zawiera substancje czynne lumakaftor i iwakaftor.

Jak stosować lek Orkambi

Lek Orkambi może być przepisany wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Powinien być przepisywany wyłącznie pacjentom z potwierdzeniem mutacji *F508del* w obu kopiach genu *CFTR*.

Orkambi jest dostępny w postaci tabletek i granulek. Zalecana dawka zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Tabletki lub granulki przyjmuje się co 12 godzin z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

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



Jak działa lek Orkambi

Mukowiscydoza jest wywoływana przez mutacje w genie *CFTR*. Gen ten wytwarza białko CFTR, które odgrywa ważną rolę w regulacji wytwarzania śluzu i soków trawiennych. Mutacje te ograniczają ilość białek CFTR na powierzchni komórki lub wpływają na sposób działania białka.

Jedną z substancji czynnych leku Orkambi, lumakaftor, zwiększa ilość białek CFTR na komórce, 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 z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych oraz w jednym badaniu z udziałem 204 dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Wszyscy pacjenci mieli mutację F508del genu *CFTR*. W badaniach lek Orkambi porównywano z placebo (leczenie pozorowane) jako uzupełnienie zwykłej terapii pacjentów.

W obydwu badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat główne kryterium oceny skuteczności opierało się na poprawie wartości należytnej 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. Leczenie produktem 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 od 6 do 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.

Kolejne badanie objęło 60 dzieci w wieku od 2 do 5 lat z mukowiscydozą, które miały mutację *F508del* genu *CFTR*. Wszystkie dzieci leczono z zastosowaniem leku Orkambi. Nastąpiła poprawa w zakresie aktywności białka CFTR mierzonej obniżeniem stężenia chlorków jonowych w pocie po 24 tygodniach leczenia. U pacjentów z mukowiscydozą stężenie chlorków jonowych w pocie jest wysokie, co wynika z nieprawidłowego działania CFTR. Po przerwaniu leczenia lekiem Orkambi stężenie chlorków jonowych ponownie wzrosło. Odnotowano także poprawę wzrostu u dzieci (mierzoną wskaźnikiem BMI, masą ciała i wzrostem).

Ryzyko związane ze stosowaniem leku Orkambi

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Orkambi (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów): to duszność, biegunka i nudności (mdłości). Ciężkie działania niepożądane obejmują problemy z wątrobą, takie jak podwyższone wartości enzymów wątrobowych, cholestatyczne zapalenie wątroby (nagromadzenie się żółci prowadzące do zapalenia wątroby) i encefalopatia wątrobowa (choroba mózgu spowodowana przez problemy z wątrobą). Ogółem te ciężkie działania niepożądane występowały u więcej niż 1 na 200 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

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

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Orkambi w UE

Wykazano, że Orkambi poprawia czynność płuc i ich wentylację u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 lat. Uznano, że działanie leku Orkambi u dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest zbliżone do jego działania u dzieci starszych. Aby to potwierdzić, zostanie przeprowadzone badanie długoterminowe.

Korzystne skutki działania produktu 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 innej możliwości leczenia. Działania niepożądane leku Orkambi dotyczyły głównie jelit i układu oddechowego oraz były uważane za mające przebieg łagodny do umiarkowanego i możliwe do opanowania.

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Orkambi przewyższają ryzyko, i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania w UE.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Orkambi

Firma, która wprowadza lek Orkambi do obrotu, jest zobowiązana do przeprowadzenia trwającego 5 lat badania pacjentów z mukowiscydozą w celu oceny długoterminowych skutków leku. Wymagane jest także przeprowadzenie kolejnego badania długoterminowego u dzieci z mukowiscydozą w wieku od 2 do 5 lat w celu porównania działania u dzieci z mutacją *F508del* genu *CFTR* leczonych lekiem Orkambi z działaniem u dzieci nieleczonych tym lekiem. Badanie ma na celu ocenę postępu choroby w obu grupach dzieci.

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 wszystkie 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: 12.2018.