



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Orkambi (*lumacaftor* / *ivacaftor*)

Um resumo sobre Orkambi e porque está autorizado na UE

### O que é Orkambi e para que é utilizado?

Orkambi é um medicamento utilizado no tratamento da fibrose quística em doentes a partir dos 2 anos de idade. A fibrose quística é uma doença hereditária que tem efeitos graves nos pulmões e no sistema digestivo. Afeta as células que produzem muco e sucos digestivos. Na fibrose quística, as secreções tornam-se espessas e provocam obstruções. Nos pulmões, a acumulação de secreções espessas e viscosas causa inflamação e infeção crónica. No intestino, a obstrução dos ductos do pâncreas torna mais lenta a digestão dos alimentos e provoca um atraso de crescimento.

Orkambi é utilizado em doentes que têm uma mutação genética denominada mutação *F508del*. Esta mutação afeta o gene que codifica uma proteína chamada regulador de condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que está envolvida na regulação da produção de muco e sucos digestivos. Orkambi é utilizado em doentes que herdaram a mutação de ambos os progenitores.

Orkambi contém as substâncias ativas lumacaftor e ivacaftor.

### Como se utiliza Orkambi?

Orkambi só pode ser receitado por um médico experiente no tratamento da fibrose quística. Deve ser prescrito apenas a doentes com a mutação *F508del* confirmada nas duas cópias do gene *CFTR*.

Orkambi está disponível na forma de comprimidos e de granulado. A dose recomendada depende da idade e do peso do doente. Os comprimidos ou o granulado são tomados de 12 em 12 horas com alimentos que contenham gordura.

Para mais informações sobre a utilização de Orkambi, consulte o Folheto Informativo ou contacte o seu médico ou farmacêutico.



## Como funciona Orkambi?

A fibrose quística é causada por uma mutação no gene *CFTR*. Este gene comanda a produção da proteína CFTR, que está envolvida na regulação da produção de muco e sucos digestivos. As mutações reduzem a quantidade de proteína CFTR na superfície celular ou afetam o modo de funcionamento da proteína.

Uma das substâncias ativas de Orkambi, o lumacaftor, aumenta a quantidade de proteína CFTR na célula e a outra, o ivacaftor, aumenta a atividade da proteína CFTR defeituosa. Estas ações tornam o muco e os sucos digestivos menos espessos.

## Quais os benefícios demonstrados por Orkambi durante os estudos?

Orkambi melhorou a função pulmonar em dois estudos principais que incluíram 1108 doentes com fibrose quística, com 12 ou mais anos de idade, e num estudo que incluiu 204 crianças dos 6 aos 11 anos de idade. Todos os doentes tinham a mutação *F508del* em ambas as cópias do gene *CFTR*. Nos estudos, Orkambi foi comparado com um placebo (um tratamento simulado), tendo ambos sido adicionados à terapêutica habitual dos doentes.

Nos dois estudos em doentes com 12 ou mais anos de idade, o principal parâmetro de eficácia baseou-se na melhoria do FEV<sub>1</sub> previsto dos doentes, uma medida do nível de funcionamento dos pulmões. Os resultados do primeiro estudo mostraram que, após 24 semanas de tratamento, os doentes que tomaram Orkambi apresentavam uma melhoria média do FEV<sub>1</sub> de 2,41 pontos percentuais a mais do que os que receberam o placebo; no segundo estudo, essa melhoria foi de 2,65 pontos percentuais. O tratamento com Orkambi reduziu também o número de exacerbações (recaídas) com necessidade de internamento hospitalar ou terapêutica antibiótica. Globalmente, o número de exacerbações foi reduzido em 39 % em comparação com o placebo.

No estudo em crianças dos 6 aos 11 anos de idade, o principal parâmetro de eficácia foi uma diminuição do índice de depuração pulmonar (LCI<sub>2,5</sub>), que indica uma melhoria da ventilação pulmonar. Após 24 semanas de tratamento, o LCI<sub>2,5</sub> diminuiu 1,01 em doentes tratados com Orkambi em comparação com um aumento de 0,8 nos doentes que receberam o placebo.

Um estudo adicional incluiu 60 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com fibrose quística que tinham a mutação *F508del* no gene *CFTR*. Todas as crianças foram tratadas com Orkambi. Observou-se uma melhoria da atividade da proteína CFTR, conforme medida por uma diminuição da quantidade de cloreto na transpiração após 24 semanas de tratamento. Os doentes com fibrose quística têm níveis elevados de cloreto na transpiração devido ao funcionamento incorreto da CFTR. A interrupção do tratamento com Orkambi causou um novo aumento dos níveis de cloreto. O crescimento das crianças (medido em termos do índice de massa corporal, peso e altura) também melhorou.

## Quais são os riscos associados a Orkambi?

Os efeitos secundários mais frequentes associados a Orkambi (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são dispneia (falta de ar), diarreia e náuseas (enjoo). Os efeitos secundários graves incluem problemas no fígado, tais como o aumento dos níveis das enzimas do fígado, hepatite colestática (acumulação de bilis que leva a inflamação do fígado) e encefalopatia hepática (doença do cérebro causada por problemas do fígado). No total, estes efeitos secundários graves ocorreram em mais de 1 em cada 200 pessoas durante os estudos clínicos.

Para a lista completa dos efeitos secundários e das restrições de utilização relativamente a Orkambi, consulte o Folheto Informativo.

## Porque está Orkambi autorizado na UE?

Orkambi demonstrou eficácia na melhoria da função pulmonar e da ventilação pulmonar em doentes a partir dos 6 anos de idade com fibrose quística. Os efeitos de Orkambi em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos foram considerados semelhantes aos das crianças mais velhas e será realizado um estudo a longo prazo para o confirmar.

Os efeitos benéficos de Orkambi foram menores do que o previsto para um medicamento que trata o mecanismo da doença e não os seus sintomas. Contudo, dado que a fibrose quística causada pela mutação *F508del* é particularmente grave, os efeitos observados foram considerados clinicamente relevantes para doentes sem outras opções. Os efeitos secundários de Orkambi afetaram, sobretudo, o intestino e a respiração, tendo sido, de um modo geral, considerados ligeiros a moderados e tratáveis.

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu que os benefícios de Orkambi são superiores aos seus riscos e recomendou a sua aprovação para utilização na UE.

## Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz de Orkambi?

A empresa que comercializa Orkambi deverá realizar um estudo de 5 anos em doentes com fibrose quística para avaliar os efeitos do medicamento a longo prazo. Um outro estudo a longo prazo em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com fibrose quística é igualmente necessário para comparar os que têm a mutação *F508del* no gene *CFTR* e são tratados com Orkambi com os que não foram tratados com Orkambi. O estudo pretende avaliar a evolução da doença nos dois grupos de crianças.

No Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo foram igualmente incluídas recomendações e precauções a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes para a utilização segura e eficaz de Orkambi.

Tal como para todos os medicamentos, os dados sobre a utilização de Orkambi são continuamente monitorizados. Os efeitos secundários comunicados com Orkambi são cuidadosamente avaliados e são tomadas todas as medidas necessárias para proteger os doentes.

## Outras informações sobre Orkambi

Em 19 de novembro de 2015, Orkambi recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia.

Para informações adicionais sobre Orkambi consulte o sítio da internet da Agência: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi).

Este resumo foi atualizado pela última vez em 12-2018.