



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/264158/2023
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 1 jaar en ouder. Cystische fibrose is een erfelijke ziekte die ernstige gevolgen heeft voor de longen, het spijsverteringsstelsel en andere organen.

Orkambi wordt gebruikt bij patiënten met een genetische mutatie die als *F508del*-mutatie wordt aangeduid. Deze mutatie treft het gen voor een eiwit dat 'cystische-fibrose-transmembraanconductieregulator' (CFTR) wordt genoemd. 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.

Orkambi is verkrijgbaar in de vorm van tabletten en granulaat en moet via de mond worden ingenomen. Het wordt om de 12 uur ingenomen met vet bevattend voedsel.

Raadpleeg 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 aan, dat betrokken is bij het reguleren van de productie 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.

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



Welke voordelen bleek Orkambi tijdens de studies te hebben?

In twee hoofdstudies onder 1 108 patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose en in één studie onder 204 kinderen van 6 tot en met 11 jaar verbeterde Orkambi de longfunctie. Alle patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. In deze drie studies werd Orkambi vergeleken met placebo (een schijnbehandeling), beide toegevoegd aan de gebruikelijke therapie van de patiënten.

In de twee studies bij patiënten van 12 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 procentpunten 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 6 tot en met 11 jaar oud was de belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid een afname van de longklaringsindex (LCI_{2,5}), die een verbetering in longventilatie aangeeft. Na 24 weken behandeling daalde de LCI_{2,5} met 1,01 punt bij patiënten die met Orkambi behandeld werden, in vergelijking met een stijging met 0,08 punt bij patiënten die placebo kregen.

In aanvullende studies zijn de effecten van Orkambi onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 5 jaar.

Eén studie betrof 60 kinderen van 2 tot en met 5 jaar met cystische fibrose die de *F508del*-mutatie in beide kopieën van het *CFTR*-gen hadden. Alle kinderen werden behandeld met Orkambi. Er was sprake van een 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. Na stopzetting van de behandeling nam de hoeveelheid chloride weer toe. De groei van kinderen (gemeten in termen van lichaamsgewichtindex, gewicht en lengte) verbeterde eveneens.

Een tweede studie betrof 46 kinderen van 12 tot 23 maanden met cystische fibrose die de *F508del*-mutatie in beide kopieën van het *CFTR*-gen hadden. Alle kinderen werden behandeld met Orkambi. De studie liet na 24 weken behandeling een afname van de hoeveelheid chloride in het zweet zien die vergelijkbaar was met de afname die werd waargenomen bij oudere kinderen die in afzonderlijke studies met Orkambi werden behandeld.

Welke risico's houdt het gebruik van Orkambi in?

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

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 (die bij maximaal 1 op de 100 personen kunnen optreden) zijn leverproblemen zoals verhoogde leverenzymwaarden, cholestatische hepatitis (ophoping van gal, leidend tot ontsteking van de lever) en hepatische encefalopathie (een hersenziekte die wordt veroorzaakt door leverproblemen).

Waarom is Orkambi geregistreerd in de EU?

Er is gebleken dat Orkambi de longfunctie en longventilatie verbetert bij patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose. De effecten van Orkambi bij kinderen van 2 tot en met 5 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 als licht tot matig beschouwd en beheersbaar geacht.

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

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

Het bedrijf dat Orkambi in de handel brengt, is verplicht een langetermijnstudie uit te voeren bij kinderen van 1 tot en met 5 jaar met cystische fibrose die de *F508del*-mutatie in beide kopieën van het CFTR-gen hebben. In de studie moet worden beoordeeld hoe de ziekte verergert bij kinderen die met Orkambi worden behandeld, in vergelijking met kinderen die niet met Orkambi worden behandeld. Als onderdeel van dit onderzoek zal de veiligheid van Orkambi op lange termijn bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 23 maanden verder worden beoordeeld.

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 gevolgd. Bijwerkingen waargenomen voor Orkambi worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig worden maatregelen getroffen om patiënten te beschermen.

Overige informatie over Orkambi

Op 19 november 2015 is een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen van Orkambi verleend.

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

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in 05-2023.