

Nieuwe Medicatie voor CF: De “modulatoren”

Orkambi

(per 10-1-18 ook geregistreerd voor kinderen 6-11 jaar in Europa)

Take Home Message Orkambi:

Gemiddeld: Geen grote, maar gunstige effecten

- Longfunctie (mogelijk ook minder achteruitgang/jaar)
- Voedingstoestand
- Exacerbaties en antibioticabehoefte/ziekenhuisopname
- Kwaliteit van leven
- Zweettest (chloride gehalte in zweet)

Bijwerkingen Orkambi bij kinderen/jongeren:

- *Vaak*: verhoging van Leverenzymen
- *Regelmatig*: Misselijkheid, diaree,
- *Regelmatig*: Meer hoest en sputum (meestal tijdelijk)
- *Soms*: Interactie met andere medicijnen
- *Misschien*: verhoogd risico op staar??

NB Lange termijn effecten (>10 jaar) nog onbekend

Inhoud presentatie

- Behandeling van CF
- Werkingsmechanisme CF modulator Orkambi
- Effecten en Bijwerkingen
- Conclusies



Klassieke behandeling CF: symptomen bestrijden

- Tekort aan verteringsenzymen: *aanvullen (Creon)*
- Tekort aan vitamines: *aanvullen*
- Infecties: *snel en/of vaak antibiotica*
- Zout tekort: *zout suppleren*
- Taai sputum: *slijmverdunners*
- Onvoldoende hoestfunctie: *Sporten, fysiotherapie en oefeningen*
- Allergie: *medicatie*

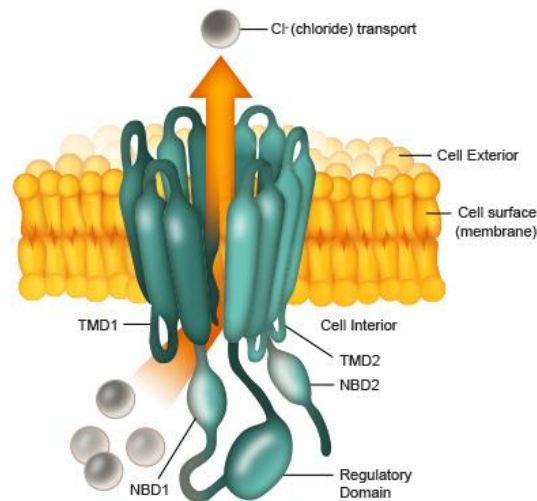
Oorzakelijke behandeling CF: sinds 2010

CFTR modulatoren – wat zijn dat?



CFTR

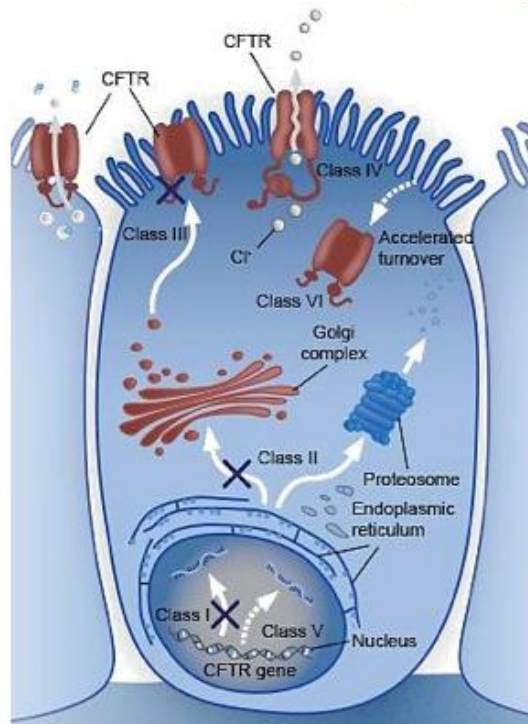
Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator



CF “modulatoren” hebben direct effect op CFTR

Het chloorkanaal (het CFTR eiwit)

- Wordt in de kern van de cel voorbereid,
- Buiten de kern gebouwd en gevouwen
- Naar de celmembraan vervoerd
- Doet zijn werk in de celmembraan



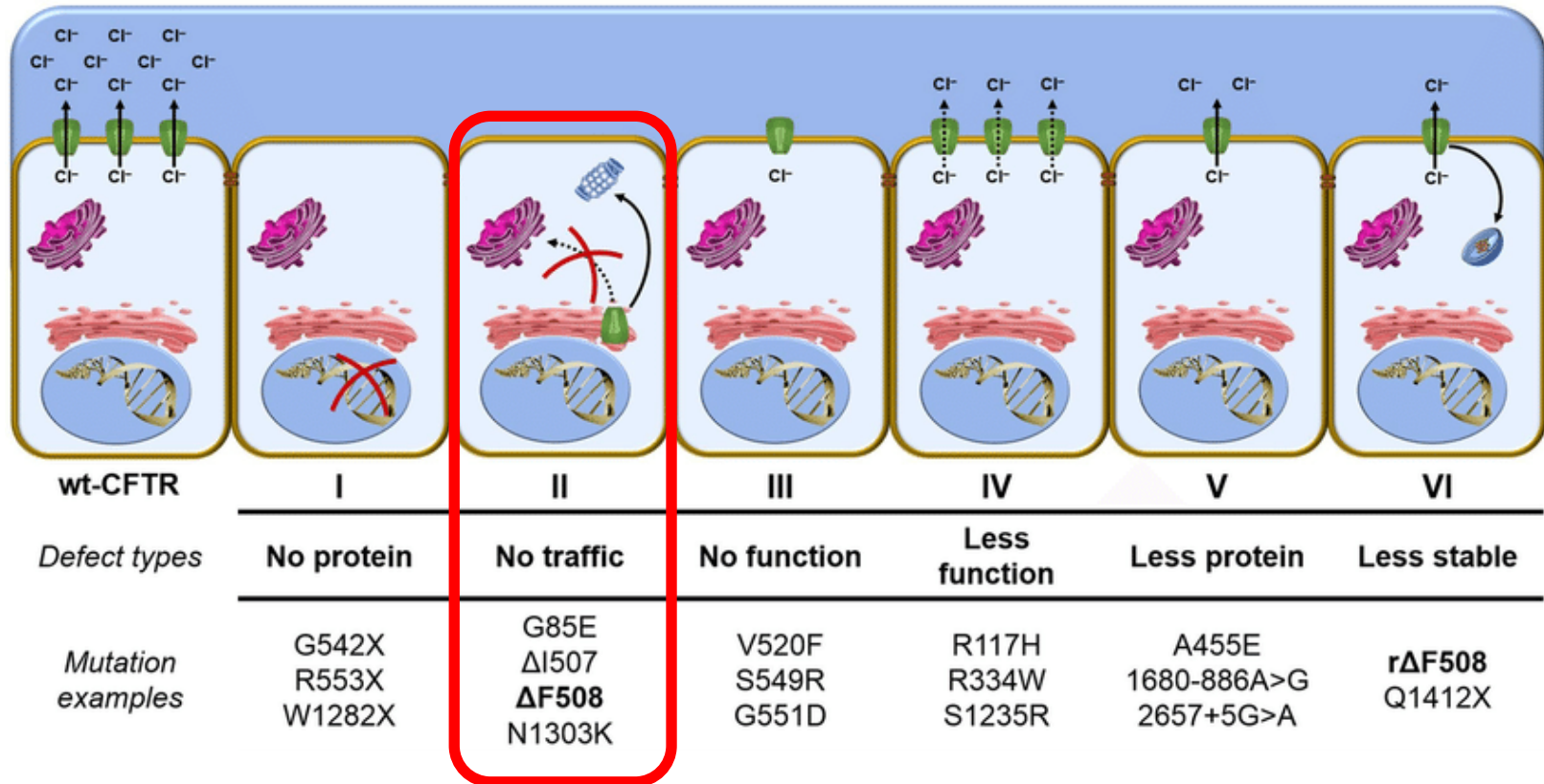
Wat doet het chloorkanaal in het lichaam ?

- Het lichaam heeft miljarden cellen en in elke cel zitten chloorkanalen
- Chloorkanalen werken als een sluis (open of dicht)
- Ze regelen het watergehalte van lichaamssappen (slijm, secreet, verteringssappen)
- Ze regelen ook een deel van de afweer

Het chloorkanaal bij CF met F508del:

- Is verminderd aanwezig (minder kwantiteit ,lager aantal)
- Is minder werkzaam (minder kwaliteit, sluis is (bijna) dicht)
- Leidt tot taai slijm en verminderde afweer

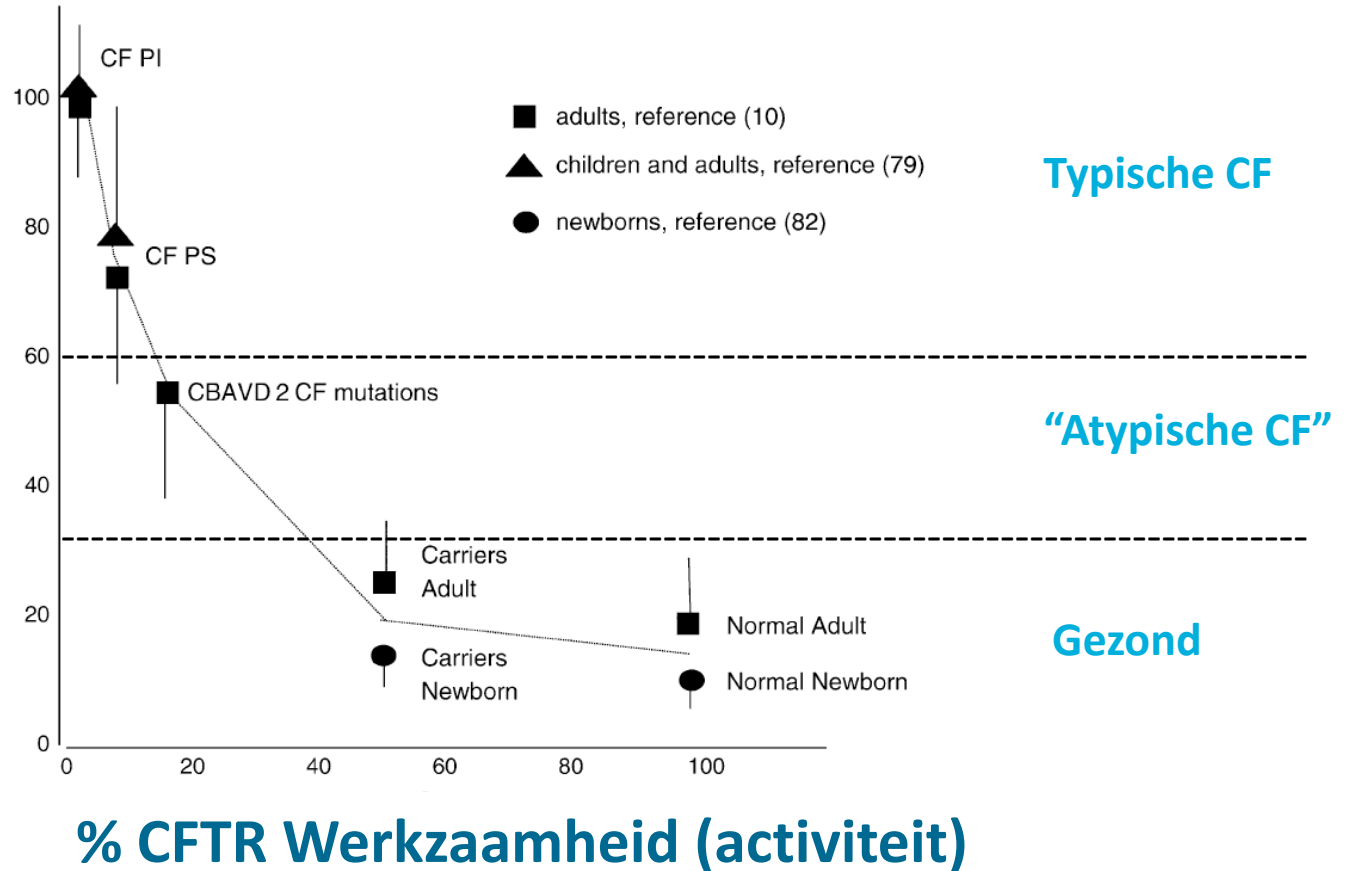
De werkzaamheid van CFTR bij CF is afhankelijk van de soort mutatie



Relatie

CFTR functie – zweettest – en verschijnselen

Zweettest
Chloor
concentratie
(mmol/l)



CF-modulatoren bestaan uit 2 soorten:

Potentiators: verbeteren de functie, verbeteren de kwaliteit (“de sluis kan beter open”)

Correctors: verbeteren de aantallen, verbeteren de kwantiteit (“er zijn meer sluisen”)

Welke CF-modulatoren zijn er ?

- KALYDECO (Ivacaftor):

- **Ivacaftor** faciliteert opening van chloride kanaal (potentiator)



- ORKAMBI = lumacaftor + ivacaftor

- **Ivacaftor**: faciliteert opening van chloride kanaal (potentiator)
- **Lumacaftor**: verplaatsing CFTR eiwit naar betere locatie op cel oppervlak + betere opening/functie (corrector)



Welke CF-modulatoren komen er ?

- **“ORKAMBI 2.0”**: Tezacaftor + ivacaftor: mogelijk betere plaatsing in luchtweg cel oppervlak
- **“ORKAMBI 3.0”**: Onderweg: triple therapie (VX-... + lumacaftor/tezacaftor + ivacaftor)

3 Studies:

Orkambi bij homozygoot F508 del

(2x dezelfde mutatie F508del)

1. > 12 jaar (jongeren en volwassenen), FEV1 40-90 % voorspelde waarde
 - 370 mensen met placebo
 - 370 mensen met Orkambi dosering 1
 - 370 mensen met Orkambi dosering 2
 - Duur: 24 weken
2. Kinderen 6-11 jaar, FEV1 > 70 % voorspelde waarde
 - 100 kinderen 1 dosering Orkambi
 - 100 kinderen met placebo,
 - Duur: 24 weken
3. FEV > 40 % voorspelde waarde, 1 dosering Orkambi, 24 weken (58 kinderen)

Orkambi en pancreasfunctie (vetvertering) bij kinderen met CF en 2x F508del

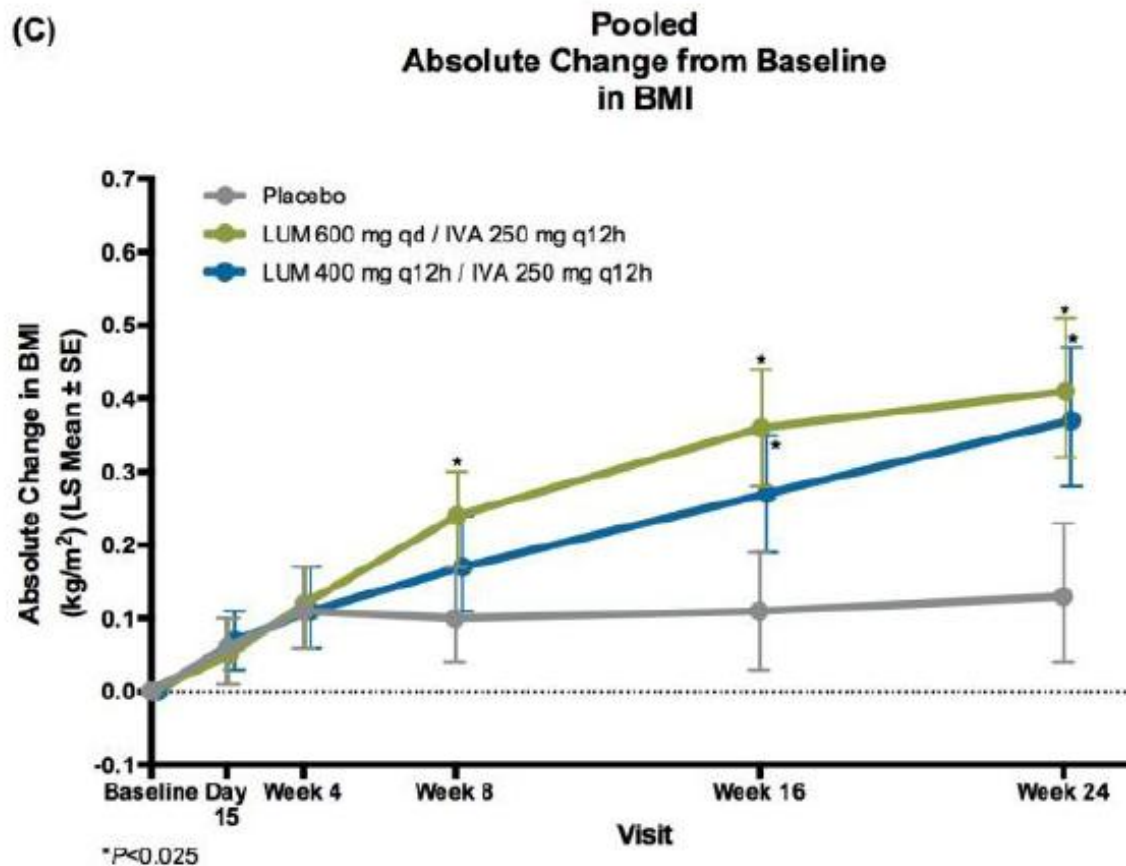
200 patiënten 6-11 jaar:

- Grote meerderheid: géén verbetering
- 8 patiënten: weinig verbetering
- 1 patiënt: veel verbetering

CONCLUSIE: Geen duidelijke verbetering, Creon blijft nodig

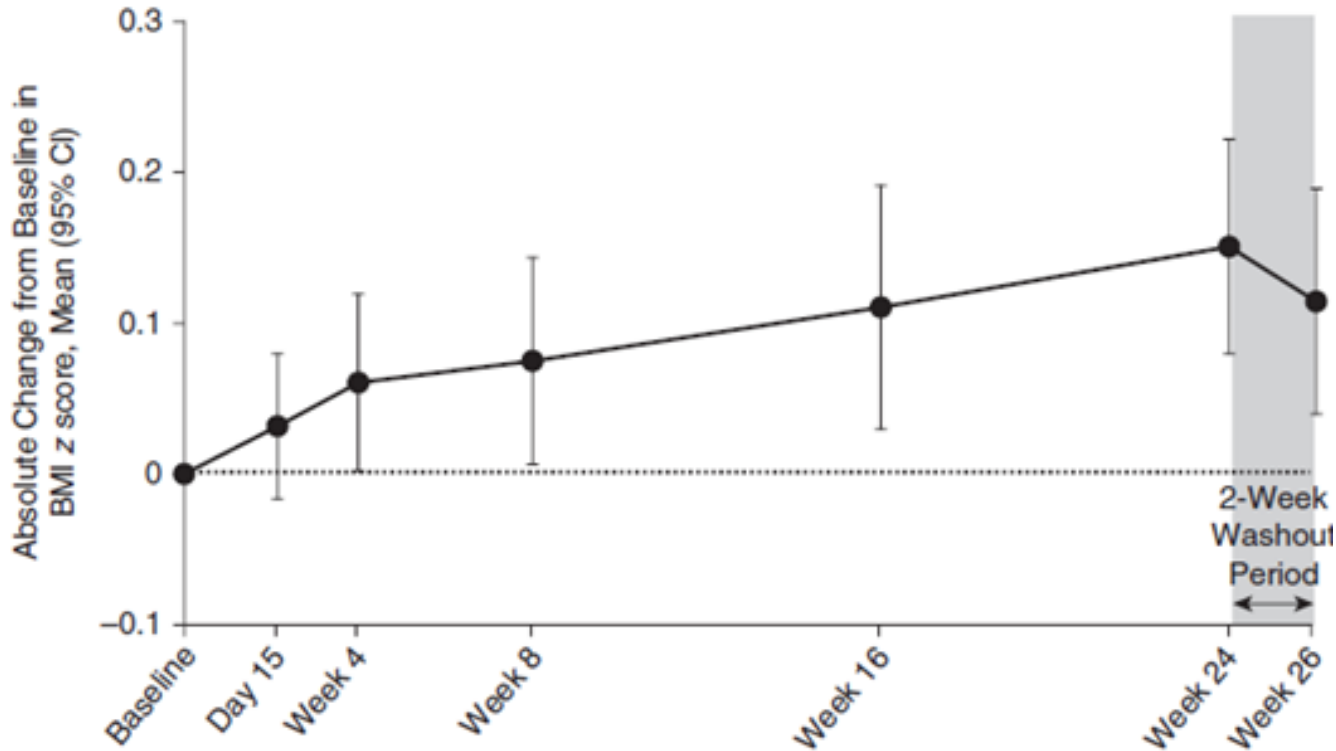
Ratjen, Lancet Respir Med, 2017

Orkambi en voedingstoestand (BMI) > 12 jr



CONCLUSIE: duidelijke maar kleine verbetering van BMI

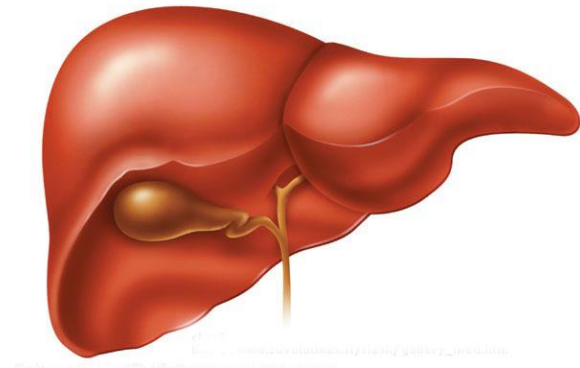
Orkambi en BMI bij 60 kinderen 6-11 jaar:



CONCLUSIE: duidelijke maar kleine verbetering van BMI

Leverenzymconcentraties onder Orkambi bij kinderen 6-11 jaar met CF

Parameter	Patients [n (%)] (N = 57)*
ALT or AST	
>3× ULN	11 (19.3)
>5× ULN	5 (8.8)
>8× ULN	3 (5.3)
Alkaline phosphatase	
>1.5× ULN	1 (1.8)
Total bilirubin	
>1.5× ULN	0



- Concentraties leverenzymen zijn wat vaker verhoogd onder Orkambi gebruik dan onder placebo gebruik
- **CONCLUSIE:** meestal acceptabele bijwerking maar wel een reden om regelmatig bloedcontroles uit te voeren

Maag-darm bijwerkingen > 12 jaar (740 patienten met CF)

- 3 patienten gestopt vanwege misselijkheid
- 2 patienten gestopt vanwege diarree

Maag-darm bijwerkingen 6-11 jaar (110 kinderen met CF)

- Misselijkheid en diarree komen voor maar er zijn geen patienten gestopt vanwege bijwerkingen

Interacties Orkambi en andere medicijnen:

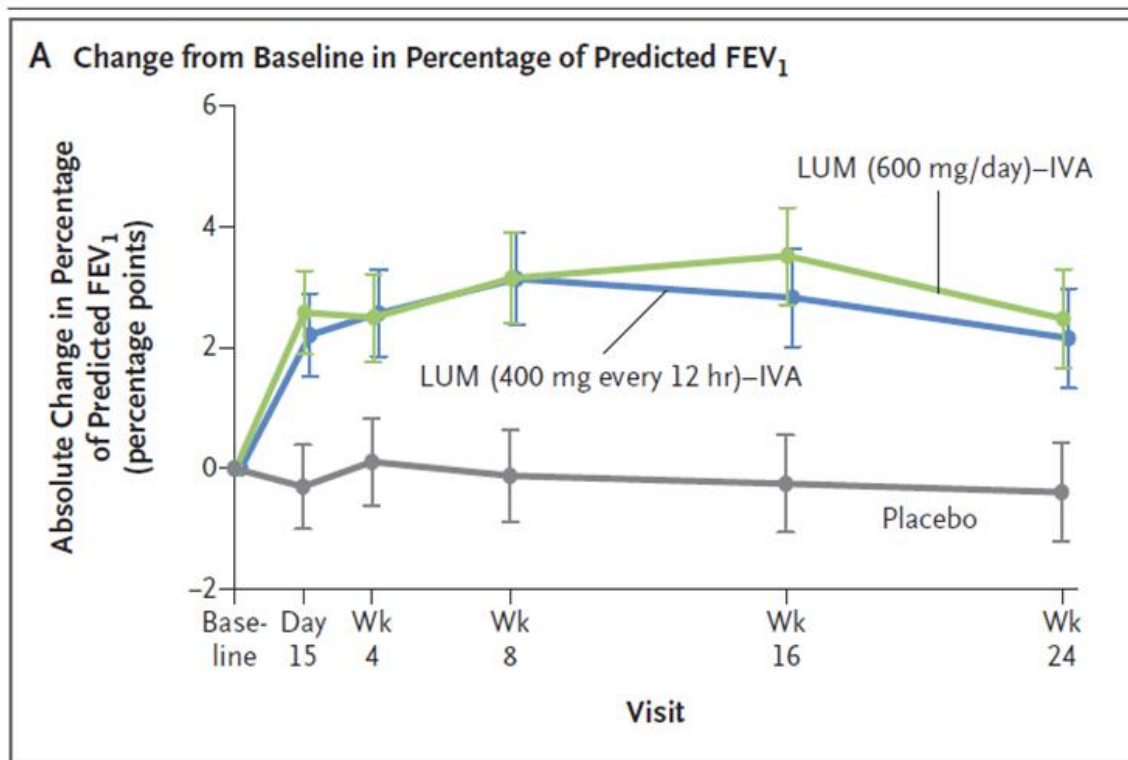
- Antibiotica (b.v. Erytromycine, Clarithromycine, Azitromycine)
- Medicatie voor de maag (Es)omeprazol of Ranitidine

Deze medicatie is mogelijk meer/minder werkzaam, soms moet de dosis aangepast worden

Andere mogelijke bijwerking Orkambi:

- **Oog:** mogelijk verhoogd risico op staar (bij kinderen en jongeren) -> controle door de oogarts geïndiceerd

Effecten Orkambi op de longfunctie (FEV1) bij patiënten > 12jr



CONCLUSIE: Gemiddeld een geringe verbetering van FEV1

Orkambi bij patienten > 12 jaar

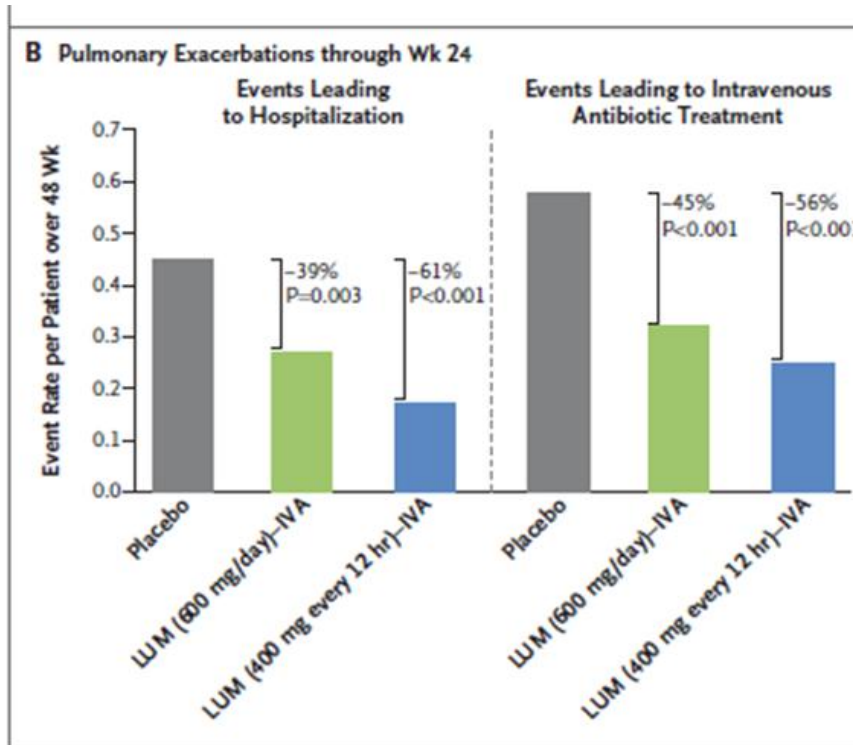


Figure 2. Pulmonary Exacerbations.

The time to first pulmonary exacerbation and number of pulmonary exacerbations leading to hospitalization or treatment with intravenous antibiotics are shown. In Panel B, the number of pulmonary exacerbations observed through week 24 is expressed as a rate per patient over 48 weeks. The results represent pooled data from the TRAFFIC and TRANSPORT studies.

CONCLUSIES:

- Exacerbaties ('dips') komen minder vaak voor
- Antibiotica per infuus lijken minder vaak nodig

Orkambi bij kinderen 6-11 jr

- **FEV1** > 70 % voorspelde waarde;
 - 100 kinderen met orkambi
 - 100 kinderen met placebo
 - 24 weken vervolgd
- **FEV1** verbetert 2,4 % van de voorspelde waarde

CONCLUSIE:

Gemiddeld duidelijke, kleine verbetering van FEV1

Orkambi bij 58 kinderen 6-11 jr

Gemiddelde effecten (1 dosering, 24 weken) :

- FEV1: + 2.5% (zeer kleine verbetering)
- Zweettest: van 106 naar 81 (verbetering)
- BMI +0.6 (kleine verbetering)
- Kwaliteit van leven: +5.4 (kleine verbetering)

Bijwerkingen luchtwegen:

- (tijdelijk) toename van hoest, en sputum
- Meer exacerbaties (of meer sputum)
- Verstopte neus

Conclusie Orkambi bij kinderen:

Gemiddeld: Geen grote, maar gunstige effecten


- Longfunctie (mogelijk ook minder achteruitgang/jr)
- Voedingstoestand
- Exacerbaties en antibioticabehoefte/ziekenhuisopname
- Kwaliteit van leven
- Zweettest

Bijwerkingen Orkambi bij kinderen/jongeren:

- Vaak: verhoging van Leverenzymen, bijna altijd acceptabel
- Regelmatig: misselijkheid, diaree
- Regelmatig: meer hoest en sputum (meestal tijdelijk)
- Soms: Interactie met andere medicijnen
- Misschien: verhoogd risico op staar??

NB Lange termijn effecten (>10 jaar) nog onbekend

Praktisch

- Vergoeding naar verwachting over 4-6 weken geregeld
- **Tevoren:**
 - bloedonderzoek (lever/nieren)
 - bezoek oogarts 
 - bezoek CF-team + *medicatiecheck & instructie*

Praktisch

- Aandacht voor bijwerkingen!
- Maandelijks uitgifte door CF-team apotheek
- Controle bloedwaarden \pm elke 3 maanden (1^{ste} jaar)
- Deelname aan studies met nieuwe(re) medicatie blijft mogelijk; vergelijking met Orkambi ipv placebo

VRAGEN?

