

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

Orkambi (*lumacaftor* / *ivacaftor*)

Sintesi di Orkambi e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Cos'è Orkambi e per cosa si usa?

Orkambi è un medicinale usato per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti di età pari o superiore a 2 anni. La fibrosi cistica è una malattia ereditaria che ha effetti gravi su polmoni e apparato digerente. Colpisce le cellule che producono muco e succhi digestivi e fa sì che le secrezioni diventino dense e causino blocchi. L'accumulo di secrezioni dense e viscosi nei polmoni provoca infiammazione e infezione cronica. Nell'intestino il blocco dei condotti pancreatici rallenta la digestione degli alimenti e determina una crescita inadeguata.

Orkambi è utilizzato nei pazienti che presentano una mutazione genetica denominata *F508del*. Questa mutazione interessa il gene che codifica per una proteina chiamata regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), che contribuisce a regolare la produzione di muco e succhi digestivi. Orkambi è usato nei pazienti che hanno ereditato la mutazione da entrambi i genitori.

Orkambi contiene i principi attivi lumacaftor e ivacaftor.

Come si usa Orkambi?

Orkambi può essere prescritto solo da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica. Deve essere prescritto esclusivamente a pazienti con accertata mutazione *F508del* in entrambe le copie del gene *CFTR*.

Orkambi è disponibile in compresse e granuli. La dose raccomandata dipende dall'età e dal peso del paziente. Le compresse o i granuli vengono assunti ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi.

Per maggiori informazioni sull'uso di Orkambi, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

Come agisce Orkambi?

La fibrosi cistica è causata da mutazioni nel gene *CFTR*. Questo gene produce la proteina CFTR, che contribuisce a regolare la produzione di muco e succhi digestivi. Le mutazioni riducono la quantità di proteina CFTR sulla superficie cellulare o influenzano il funzionamento della proteina.

Uno dei principi attivi contenuti in Orkambi, lumacaftor, accresce la quantità di proteina CFTR sulla cellula, mentre l'altro, ivacaftor, aumenta l'attività della proteina CFTR difettosa. Queste azioni rendono meno densi il muco e i succhi digestivi.

Quali benefici di Orkambi sono stati evidenziati negli studi?

Orkambi ha migliorato la funzione polmonare in due studi principali su 1 108 pazienti con fibrosi cistica di età pari o superiore a 12 anni e in uno studio su 204 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni. Tutti i pazienti presentavano la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*. Negli studi Orkambi è stato confrontato a un placebo (trattamento fittizio); entrambi sono stati aggiunti alla normale terapia somministrata ai pazienti.

Nei due studi su pazienti di età pari o superiore a 12 anni, la principale misura di efficacia era basata sul miglioramento del FEV₁ predetto nei pazienti, un parametro indicativo del buon funzionamento dei polmoni. I risultati del primo studio hanno evidenziato che, dopo 24 settimane di terapia, i pazienti trattati con Orkambi mostravano un miglioramento medio del FEV₁ di 2,41 punti percentuali in più rispetto a quelli trattati con placebo; tale valore è stato di 2,65 nel secondo studio. Il trattamento con Orkambi ha anche diminuito il numero di riacutizzazioni che richiedevano il ricovero ospedaliero o la terapia antibiotica. Nel complesso il numero di riacutizzazioni è stato ridotto del 39 % rispetto al placebo.

Nello studio su bambini da 6 a 11 anni di età, la principale misura di efficacia era una diminuzione dell'LCl_{2,5} (lung clearance index), che indica un miglioramento della ventilazione polmonare. Dopo 24 settimane di trattamento l'LCl_{2,5} era diminuito di 1,01 nei pazienti trattati con Orkambi, a fronte di un aumento di 0,08 nei pazienti trattati con placebo.

Un ulteriore studio è stato condotto su 60 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con fibrosi cistica che mostravano la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*. Tutti i bambini sono stati trattati con Orkambi. È stato rilevato un miglioramento dell'attività della proteina CFTR, misurata da un calo della quantità di cloruro nel sudore dopo 24 settimane di terapia. I pazienti con fibrosi cistica hanno livelli elevati di cloruro nel sudore a causa del funzionamento non corretto del CFTR. L'interruzione del trattamento con Orkambi ha provocato un nuovo innalzamento dei livelli di cloruro. Anche la crescita dei bambini (misurata in termini di indice di massa corporea, peso e altezza) è migliorata.

Quali sono i rischi associati a Orkambi?

Gli effetti indesiderati più comuni di Orkambi (che possono riguardare più di 1 persona su 10) sono dispnea (respiro affannoso), diarrea e nausea. Tra gli effetti indesiderati gravi vi sono problemi epatici (a carico del fegato), come innalzamento degli enzimi epatici, epatite colestatica (accumulo di bile con conseguente infiammazione del fegato) ed encefalopatia epatica (una malattia del cervello causata da problemi al fegato). Complessivamente tali effetti indesiderati gravi si sono verificati in più di 1 persona su 200 nel corso degli studi clinici.

Per l'elenco completo delle limitazioni e degli effetti indesiderati rilevati con Orkambi, vedere il foglio illustrativo.

Perché Orkambi è autorizzato nell'UE?

Orkambi ha mostrato di migliorare la funzione e la ventilazione polmonare nei pazienti con fibrosi cistica di età pari o superiore a 6 anni. Gli effetti di Orkambi nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni sono stati ritenuti simili a quelli osservati in bambini di età più avanzata; sarà condotto uno studio a lungo termine per confermarlo.

Gli effetti benefici di Orkambi sono risultati inferiori alle attese per un medicinale che agisce sul meccanismo della malattia anziché trattarne i sintomi. Tuttavia, poiché la fibrosi cistica causata dalla

mutazione *F508del* è particolarmente grave, gli effetti osservati sono stati considerati clinicamente rilevanti per i pazienti privi di opzioni alternative. Gli effetti indesiderati di Orkambi hanno interessato principalmente l'intestino e la respirazione e sono stati ritenuti generalmente di entità da lieve a moderata e gestibili.

L'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Orkambi sono superiori ai rischi e perciò può essere autorizzato per l'uso nell'UE.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Orkambi?

La ditta che commercializza Orkambi deve condurre uno studio di 5 anni su pazienti con fibrosi cistica per valutare gli effetti a lungo termine del medicinale. È inoltre necessario un ulteriore studio a lungo termine su bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con fibrosi cistica al fine di confrontare quelli che hanno la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* e sono trattati con Orkambi e quelli non trattati con Orkambi. Lo studio è inteso a valutare il modo in cui la malattia progredisce nei due gruppi di bambini.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Orkambi sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Orkambi sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Orkambi sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Orkambi

Orkambi ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 19 novembre 2015.

Ulteriori informazioni su Orkambi sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi.

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 12-2018.