



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/543681/2020
EMA/H/C/004682

Symkevi (*tezacaftor / ivacaftor*)

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

Cos'è Symkevi e per cosa si usa?

Symkevi è un medicinale usato per il trattamento della fibrosi cistica nei pazienti di età pari o superiore a 6 anni. La fibrosi cistica è una malattia ereditaria che ha effetti gravi su polmoni, apparato digerente e altri organi. La fibrosi cistica colpisce le cellule che producono muco e succhi digestivi. Di conseguenza, le secrezioni diventano dense e causano occlusione. L'accumulo di secrezioni dense e viscosi nei polmoni è all'origine di infiammazioni e infezioni croniche. Nell'intestino, il blocco dei condotti pancreatici rallenta la digestione del cibo e provoca uno sviluppo inadeguato.

Symkevi è usato nei pazienti che presentano una mutazione (alterazione) denominata *F508del* nel gene che codifica per una proteina chiamata "regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica" (CFTR).

Symkevi viene utilizzato in pazienti che hanno ereditato la mutazione *F508del* da entrambi i genitori e che quindi ne sono portatori su entrambe le copie del gene *CFTR*. Viene inoltre impiegato in pazienti che hanno ereditato la mutazione *F508del* da un genitore e che presentano anche una delle seguenti mutazioni in *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* o *3849+10kbC→T*.

Symkevi contiene i principi attivi *tezacaftor* e *ivacaftor*.

La fibrosi cistica è rara e Symkevi è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 27 febbraio 2017. Maggiori informazioni sulla qualifica di medicinale orfano sono disponibili sul sito web: ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171828.

Come si usa Symkevi?

Symkevi deve essere prescritto esclusivamente da un medico esperto nel trattamento della fibrosi cistica e solo a pazienti in cui è confermata la presenza delle mutazioni menzionate sopra.

Symkevi è disponibile in compresse. Il trattamento è combinato con l'assunzione di una compressa contenente solo *ivacaftor*.

Symkevi deve essere assunto al mattino e *ivacaftor* alla sera, dopo circa 12 ore. La dose dipende dall'età e dal peso del paziente.

Potrebbe essere necessario aggiustare le dosi di Symkevi e *ivacaftor* se il paziente assume anche un tipo di medicinale denominato "inibitore del CYP3A moderato o forte", come alcuni antibiotici o



medicinali per le infezioni micotiche. Anche nei pazienti con funzionalità epatica ridotta può essere necessario aggiustare le dosi.

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

Come agisce Symkevi?

La fibrosi cistica è causata da mutazioni del gene *CFTR*. Questo gene produce la proteina CFTR, la quale agisce sulla superficie delle cellule per regolare la produzione di muco e di succhi digestivi. Le mutazioni riducono il numero di proteine CFTR sulla superficie cellulare o ne influenzano il funzionamento.

Uno dei principi attivi di Symkevi, tezacaftor, aumenta il numero di proteine CFTR sulla superficie cellulare, mentre l'altro, ivacaftor, aumenta l'attività della proteina CFTR difettosa. Queste azioni ristabiliscono l'attività della proteina CFTR e rendono il muco e i succhi digestivi meno densi, contribuendo in tal modo ad alleviare i sintomi della malattia.

Quali benefici di Symkevi sono stati evidenziati negli studi?

Symkevi, assunto in associazione a ivacaftor, è stato efficace nel migliorare la funzione polmonare in 3 studi principali su pazienti affetti da fibrosi cistica di età pari o superiore a 6 anni.

Nei primi 2 studi, il principale indicatore dell'efficacia era il miglioramento del FEV₁ dei pazienti. Il FEV₁ è la quantità massima di aria che una persona può espirare in un secondo ed è una misura del funzionamento dei polmoni.

Il primo studio è stato condotto su 510 pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da fibrosi cistica che avevano ereditato la mutazione *F508del* da entrambi i genitori. Assunto in associazione a ivacaftor, Symkevi è stato confrontato con placebo (un trattamento fittizio). Dopo 24 settimane di trattamento, i pazienti che avevano assunto i medicinali presentavano un aumento medio del FEV₁ di 3,4 punti percentuali rispetto a una riduzione di 0,6 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto il placebo.

Il secondo studio ha esaminato 248 pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da fibrosi cistica che avevano ereditato la mutazione *F508del* da un genitore e che presentavano anche un'altra mutazione specifica del *CFTR*. Assunto in associazione a ivacaftor, Symkevi è stato confrontato con ivacaftor in monoterapia e con placebo. La funzione polmonare è stata misurata dopo 4 e 8 settimane di trattamento. I pazienti che avevano assunto Symkevi e ivacaftor presentavano un aumento medio del FEV₁ di 6,5 punti percentuali rispetto a un aumento di 4,4 punti percentuali nei pazienti trattati con ivacaftor in monoterapia e a una riduzione di 0,3 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto il placebo.

L'efficacia di Symkevi in un gruppo comparabile di bambini affetti da fibrosi cistica di età compresa tra 6 e 11 anni è stata confermata da uno studio condotto su 54 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni. Lo studio ha esaminato l'effetto di Symkevi sull'indice di clearance polmonare (LCI_{2,5}), che esprime l'efficacia dello scambio di aria nei polmoni. Una riduzione dell'LCI_{2,5} indica un miglioramento. All'inizio dello studio l'LCI_{2,5} dei pazienti era in media 9,56. Dopo 8 settimane di trattamento con Symkevi e ivacaftor, l'LCI_{2,5} era diminuito di 0,51. L'efficacia di Symkevi nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è stata altresì confermata da evidenze che il comportamento del medicinale nel loro organismo è uguale a quello in pazienti di età superiore. Tuttavia, la dose deve essere aggiustata in base al peso e all'età del paziente.

Quali sono i rischi associati a Symkevi?

Gli effetti indesiderati più comuni di Symkevi (che possono riguardare più di 1 persona su 10) sono cefalea e nasofaringite (infiammazione di naso e gola).

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

Perché Symkevi è autorizzato nell'UE?

Symkevi è efficace nei pazienti affetti da fibrosi cistica che hanno ereditato la mutazione *F508del* da entrambi i genitori o nei pazienti che hanno ereditato la mutazione *F508del* da un genitore e presentano determinate altre mutazioni. Nel primo caso, Symkevi potrebbe costituire un'opzione terapeutica per coloro che non possono assumere una combinazione di ivacaftor e lumacaftor (un altro medicinale per la fibrosi cistica), a causa degli effetti indesiderati o delle interazioni con altri medicinali che stanno assumendo. Nel secondo caso, esistono poche terapie autorizzate. Per quanto riguarda la sicurezza, gli effetti indesiderati di Symkevi sono considerati accettabili. Pertanto, l'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Symkevi sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE.

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

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

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

Altre informazioni su Symkevi

Symkevi ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 31 ottobre 2018.

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

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 10-2020.