



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/636563/2015
EMA/H/C/003954

Riassunto destinato al pubblico

Orkambi

lumacaftor / ivacaftor

Questo è il riassunto della relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) per Orkambi. Illustra il modo in cui l'Agenzia ha valutato il medicinale arrivando a raccomandarne l'autorizzazione nell'UE e le condizioni d'uso. Non ha lo scopo di fornire consigli pratici sull'utilizzo di Orkambi.

Per informazioni pratiche sull'uso di Orkambi i pazienti devono leggere il foglio illustrativo oppure consultare il medico o il farmacista.

Che cos'è e per che cosa si usa Orkambi?

Orkambi è un medicinale usato per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti di almeno 12 anni d'età portatori di una mutazione genetica nota come mutazione *F508del*. Questa mutazione colpisce il gene che codifica per una proteina, nota come regolatrice della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), coinvolta nella regolazione della produzione di muco e succhi digestivi. Orkambi viene utilizzato in pazienti che hanno ereditato la mutazione da entrambi i genitori e che quindi ne sono portatori su entrambe le copie del gene *CFTR*.

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. Nella fibrosi cistica le secrezioni diventano dense e causano un intasamento. L'accumulo di secrezioni dense e viscosi nei polmoni è all'origine di infiammazione e infezioni croniche. Nell'intestino, il blocco dei condotti pancreatici rallenta la digestione del cibo e provoca uno sviluppo inadeguato.

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 solo a pazienti di almeno 12 anni d'età con accertata mutazione *F508del* su entrambe le copie del gene *CFTR*.



Orkambi è disponibile in compresse contenenti 200 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor. La dose raccomandata di Orkambi è di due compresse due volte al giorno, assunte a 12 ore di distanza con cibi contenenti grassi, come pasti preparati con burro o oli, o alimenti contenenti uova, formaggio, noci, latte intero o carni.

Nei pazienti con problemi epatici o che assumono alcuni farmaci noti per essere forti inibitori del CYP3A4, potrebbe essere necessario ridurre la dose di Orkambi.

Come agisce Orkambi?

La fibrosi cistica è causata da una mutazione del gene CFTR. Questo gene produce una proteina nota come "regolatrice della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica" (CFTR), coinvolta nella regolazione della produzione di muco e succhi digestivi. Tali mutazioni riducono il numero di canali per la proteina CFTR sulla superficie cellulare o ne influenzano il funzionamento. Questi canali servono al trasporto di ioni (atomi e molecole con carica elettrica) verso l'interno e l'esterno delle cellule. Se i canali sono difettosi, muco e succhi gastrici possono diventare anormalmente densi e viscosi.

Uno dei principi attivi contenuti in Orkambi, lumacaftor, aumenta il numero di proteine CFTR sulla superficie cellulare, mentre l'altro, ivacaftor, aumenta l'attività della proteina CFTR difettosa. Questo normalizza il trasporto di ioni attraverso i canali di membrana, rendendo le secrezioni meno dense.

Quali benefici di Orkambi sono stati evidenziati negli studi?

Orkambi ha dimostrato di essere efficace nel migliorare la funzione polmonare in due studi principali su 1 108 pazienti affetti da fibrosi cistica di età pari o superiore a 12 anni con mutazione *F508del* su entrambe le copie del gene *CFTR*. Negli studi Orkambi è stato confrontato a un placebo (trattamento fittizio); entrambi sono stati aggiunti alla normale terapia somministrata ai pazienti. Il principale parametro di efficacia era basato sul miglioramento percentuale del FEV₁ previsto per il paziente, un parametro indicativo del buon funzionamento dei polmoni.

I risultati del primo studio hanno dimostrato che dopo 24 settimane di trattamento i pazienti che hanno assunto Orkambi hanno fatto registrare un miglioramento medio del FEV₁ di 2,41 punti percentuali in più rispetto a quelli trattati con placebo, mentre questo valore è stato di 2,65 nel secondo studio.

Il trattamento con Orkambi ha anche determinato una riduzione del 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.

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 corto), diarrea e nausea (sensazione di malessere). Tra gli effetti indesiderati gravi sono inclusi problemi epatici, 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 degli effetti indesiderati rilevati con Orkambi e delle limitazioni, vedere il foglio illustrativo.

Perché Orkambi è approvato?

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha deciso che i benefici di Orkambi sono superiori ai rischi e ha raccomandato che ne venisse approvato l'uso nell'UE.

Anche se gli effetti benefici di Orkambi sono stati coerenti negli studi condotti e simili a quelli dei medicinali utilizzati per il trattamento dei sintomi della fibrosi cistica, si sono rivelati inferiori a quelli previsti per un medicinale che agisce sul meccanismo della malattia piuttosto che sui suoi sintomi. Tuttavia, poiché la fibrosi cistica causata dalla mutazione *F508del* è particolarmente grave, il CHMP ha ritenuto che gli effetti osservati sono stati clinicamente rilevanti per i pazienti privi di opzioni terapeutiche alternative. Inoltre, il comitato ha notato che i benefici di Orkambi si sono mantenuti per tutta la durata del trattamento di 48 settimane. Gli effetti indesiderati di Orkambi hanno interessato principalmente l'intestino e la funzione respiratoria, e sono stati generalmente considerati di entità da lieve a moderata e gestibili.

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

È stato elaborato un piano di gestione dei rischi per garantire che Orkambi sia usato nel modo più sicuro possibile. In base a tale piano, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo di Orkambi sono state aggiunte le informazioni relative alla sicurezza, ivi comprese le opportune precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono prendere.

Ulteriori informazioni sono disponibili nel [riassunto del piano di gestione dei rischi](#).

Altre informazioni su Orkambi

Per la versione completa dell'EPAR e del riassunto del piano di gestione dei rischi di Orkambi consultare il sito web dell'Agenzia: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Per maggiori informazioni sulla terapia con Orkambi, leggere il foglio illustrativo (accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.