



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/429853/2023
EMA/H/C/005269

Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor)

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

Cos'è Kaftrio e per cosa si usa?

Kaftrio è un medicinale usato per il trattamento di pazienti a partire dai 2 anni di età affetti da fibrosi cistica, una malattia ereditaria che ha effetti gravi su polmoni, apparato digerente e altri organi.

La fibrosi cistica può essere causata da varie mutazioni (modifiche) nel gene di una proteina denominata "regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica" (CFTR). Ogni persona possiede due copie di questo gene, una ereditata da un genitore e l'altra dall'altro: la malattia si manifesta solo quando entrambe le copie presentano una mutazione.

Kaftrio è usato in associazione a ivacaftor nei pazienti la cui fibrosi cistica è causata da almeno una mutazione *F508del* nel gene *CFTR*.

La fibrosi cistica è "rara" e Kaftrio è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 14 dicembre 2018. Ulteriori informazioni sulla qualifica di medicinale orfano sono disponibili sul sito web dell'EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182117>.

Kaftrio contiene i principi attivi ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor.

Come si usa Kaftrio?

Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica rilasciata esclusivamente da un operatore sanitario esperto nel trattamento della fibrosi cistica.

Kaftrio è disponibile sotto forma di compresse e granulato in bustina, entrambi con due diversi dosaggi. La dose e la formulazione dipendono dall'età e dal peso corporeo del paziente. Kaftrio deve essere assunto al mattino con alimenti contenenti grassi. È usato in associazione a un altro medicinale contenente ivacaftor da solo, che deve essere assunto la sera, circa 12 ore dopo Kaftrio.

Può essere necessario ridurre le dosi di Kaftrio 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, in quanto possono influenzare il modo in cui Kaftrio e ivacaftor agiscono nell'organismo. Il medico può dover adeguare la dose nei pazienti con funzione epatica ridotta.

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

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



Come agisce Kaftrio?

La fibrosi cistica è causata da mutazioni nel gene *CFTR*. Tale gene comporta la produzione della proteina CFTR, che agisce sulla superficie delle cellule per regolare la produzione di muco nei polmoni e dei succhi gastrici nell'intestino. Le mutazioni riducono il numero di proteine CFTR sulla superficie cellulare o incidono sul funzionamento della proteina, determinando uno spessore eccessivo del muco e dei fluidi digestivi, con conseguenti blocchi, infiammazione, aumento del rischio di infezioni ai polmoni nonché problemi di digestione e di crescita.

Due dei principi attivi di Kaftrio, elexacaftor e tezacaftor, aumentano il numero di proteine CFTR sulla superficie cellulare, mentre l'altro, ivacaftor, migliora l'attività della proteina CFTR difettosa. Questi effetti si sommano e rendono il muco e i succhi digestivi meno densi, contribuendo in tal modo ad alleviare i sintomi della malattia.

Quali benefici di Kaftrio sono stati evidenziati negli studi?

Kaftrio, assunto in associazione a ivacaftor, si è rivelato efficace nel migliorare la funzione polmonare in tre studi principali effettuati su pazienti affetti da fibrosi cistica a partire dai 12 anni di età. Il principale parametro dell'efficacia era basato sul ppFEV1, ossia la quantità massima di aria che una persona può espirare in un secondo rispetto ai valori di una persona media con caratteristiche analoghe (quali l'età, l'altezza e il sesso). In questi studi, i pazienti hanno iniziato la terapia (al basale) con valori medi del ppFEV1 che erano unicamente compresi tra il 60 e il 68 % dei valori osservati in una persona media sana.

Il primo studio è stato condotto su 403 pazienti con una mutazione *F508del* e un altro tipo di mutazione nota come mutazione "con funzione minima". Dopo 24 settimane di trattamento, i pazienti che avevano assunto Kaftrio e ivacaftor presentavano un aumento medio del ppFEV1 di 13,9 punti percentuali rispetto a una riduzione di 0,4 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto placebo (un trattamento fittizio).

Nel secondo studio, effettuato su 107 pazienti con una mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori, i pazienti che avevano assunto Kaftrio con ivacaftor hanno registrato un aumento medio del ppFEV1 di 10,4 punti percentuali, rispetto a un aumento di 0,4 punti percentuali nei pazienti che avevano assunto solo un'associazione di ivacaftor e tezacaftor.

Un terzo studio ha interessato 258 pazienti con una mutazione *F508del* più una mutazione di gating o attività residua di CFTR (altri due tipi di mutazioni), che stavano già assumendo ivacaftor (pazienti con una mutazione di gating) o ivacaftor e tezacaftor (pazienti con una mutazione di attività residua). I pazienti che avevano assunto Kaftrio in associazione a ivacaftor presentavano un aumento medio del ppFEV1 di 3,7 punti percentuali rispetto a un aumento di 0,2 punti percentuali nei pazienti trattati con ivacaftor da solo o in associazione a ivacaftor e tezacaftor.

Il trattamento con Kaftrio per 24 settimane ha inoltre dimostrato di produrre un aumento medio del ppFEV1 di 10,2 punti percentuali in un quarto studio condotto su 66 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni; questi pazienti presentavano una mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o una mutazione *F508del* e una mutazione "con funzione minima". La ditta ha inoltre fornito prove a sostegno dell'uso di dosi più basse in questo gruppo, da cui è emerso che il medicinale è stato distribuito nell'organismo in misura simile a quanto avviene nei bambini più grandi e negli adulti.

Un altro studio ha riguardato 75 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con una mutazione *F508del* ereditata da entrambi i genitori o una mutazione *F508del* e una mutazione "con funzione minima". In questo studio i pazienti hanno ricevuto Kaftrio granulato per 24 settimane e il medicinale non è stato confrontato con altri trattamenti. I risultati hanno mostrato che il trattamento con Kaftrio granulato ha

ridotto il livello di cloruro nel sudore dei pazienti. I pazienti con fibrosi cistica presentano livelli elevati di cloruro nel sudore a causa del malfunzionamento della proteina CFTR e una diminuzione di tale livello può indicare che il medicinale sta facendo effetto. La riduzione del livello di cloruro nel sudore è stata simile a quella osservata nei pazienti più anziani negli studi precedenti.

L'efficacia di Kaftrio nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni è stata inoltre corroborata da evidenze che dimostrano che il medicinale agisce nell'organismo dei bambini più piccoli nello stesso modo che in quello dei bambini più grandi e degli adulti.

Quali sono i rischi associati a Kaftrio?

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

Gli effetti indesiderati più comuni di Kaftrio (che possono riguardare più di 1 persona su 10) comprendono mal di testa, diarrea e infezioni delle vie respiratorie superiori (naso e gola). Possono anche verificarsi eruzioni cutanee, talvolta gravi.

Perché Kaftrio è autorizzato nell'UE?

Kaftrio costituisce un trattamento efficace per i pazienti con fibrosi cistica che presentano almeno una mutazione *F508del* nel gene *CFTR* e che hanno forti esigenze mediche non soddisfatte. In termini di sicurezza, Kaftrio è stato ben tollerato. Pertanto, l'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Kaftrio 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 Kaftrio?

La ditta che commercializza Kaftrio effettuerà uno studio sulla sicurezza a lungo termine del medicinale, anche nelle donne in gravidanza. Effettuerà inoltre uno studio basato su un registro dei pazienti per trasmettere dati sull'efficacia a lungo termine di Kaftrio nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con una mutazione *F508del* ereditata da un genitore.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Kaftrio 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 Kaftrio sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Kaftrio sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Kaftrio

Kaftrio ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 21 agosto 2020.

Ulteriori informazioni su Kaftrio sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>.

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 10-2023.