

Public Summary SwissPAR del 04.01.2022

Trikafta[®] (principi attivi: elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor)

Estensione dell'indicazione in Svizzera: 14.09.2021

Medicamento (compresse rivestite con film) per il trattamento della fibrosi cistica

Informazioni sul medicamento

Il medicamento Trikafta contiene i principi attivi elexacaftor, ivacaftor e tezacaftor.

È stato omologato da Swissmedic il 10 dicembre 2020 per il trattamento di pazienti a partire dai 12 anni affetti da fibrosi cistica (FC) con un difetto F508del su entrambi i cromosomi oppure, oltre a un difetto F508del, presentano sul secondo cromosoma anche un difetto che porta alla mancata formazione della «proteina CFTR» (la cosiddetta «mutazione funzionale minima»).

Con l'estensione dell'indicazione, Trikafta può ora essere utilizzato anche per il trattamento di pazienti a partire dai 12 anni di età affetti da fibrosi cistica (FC) che presentano almeno una mutazione F508del nel «gene CFTR» (CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica causata dalla carenza e/o dal malfunzionamento del CFTR. Il gene CFTR codifica una

proteina utilizzata per il trasporto di acqua e sale che, in caso di disfunzione, può provocare, tra le altre cose, la formazione di muco denso nei polmoni e nel pancreas.

I difetti del gene CFTR che possono causare la fibrosi cistica sono diversi. Il più comune è la mancata codifica della fenilalanina (F508del). Circa il 45% dei pazienti con fibrosi cistica ha un difetto di questo tipo in entrambi i patrimoni cromosomici, che provoca un'importante disfunzione del CFTR e quindi una grave fibrosi cistica. Esiste inoltre una serie di altre mutazioni che compromettono il funzionamento del CFTR in svariati modi e in diversa misura.

Poiché si tratta di una malattia rara potenzialmente letale, il medicamento è stato omologato come «medicamento orfano». Sono definiti «orfani» i medicinali importanti per malattie rare.

Meccanismo d'azione

Oltre a una serie di trattamenti destinati ad alleviare i sintomi, da diversi anni sono di-

sponibili anche alcuni principi attivi che, a seconda della mutazione, possono migliorare

il funzionamento della proteina CFTR interessata dal difetto (i cosiddetti potenziatori di CFTR). Essi sono omologati solo per alcuni difetti del gene CFTR. Uno dei principi attivi considerati potenziatori di CFTR è ivacaftor. Questo principio attivo agisce se le proteine CFTR sono sulla superficie cellulare e solo in presenza dei cosiddetti difetti di gating¹.

Il principio attivo tezacaftor è usato solo in combinazione con il principio attivo ivacaftor. Tezacaftor può migliorare la formazione di proteine CFTR e il loro trasporto verso la superficie cellulare. Questa combinazione è efficace anche in presenza di difetti F508del.

Oltre ai principi attivi ivacaftor e tezacaftor, Trikafta contiene anche un terzo principio attivo: elexacaftor. Anche elexacaftor può migliorare la formazione di proteine CFTR e il loro trasporto verso la superficie cellulare, ma in modo diverso rispetto a tezacaftor. Il principio attivo può essere utilizzato solo nella combinazione appena omologata contenente tutti e tre i principi attivi. In questo modo è possibile ottenere un miglioramento della funzione della proteina CFTR in caso di difetti F508del.

Impiego

Trikafta è soggetto a prescrizione medica e contiene due diverse compresse rivestite con film (dose della mattina e dose della sera). La dose della mattina contiene 100 mg di elexacaftor, 50 mg di tezacaftor e 75 mg di ivacaftor, tutti combinati in una compressa. La dose della sera contiene solo 150 mg di ivacaftor.

La posologia abituale è di 2 compresse rivestite con film della dose della mattina e 1 compressa rivestita con film della dose della sera. Tra l'assunzione della dose della mattina e quella della dose della sera devono trascorrere circa 12 ore.

Le compresse non devono essere rotte, masticate o disciolte e devono essere assunte con un pasto contenente grassi.

Efficacia

Per la valutazione dell'efficacia che ha portato alla prima omologazione di Trikafta, sono stati decisivi soprattutto due studi. Gli studi sono stati condotti su pazienti affetti da FC con un difetto F508del su entrambi i cromosomi, oppure un difetto F508del su un cromosoma e una mutazione MF (la cosiddetta «mutazione funzionale minima») sul secondo cromosoma. Si può presumere che le mutazioni esaminate si manifestino sotto forma di malattie con un quadro clinico grave.

Per l'estensione dell'indicazione richiesta, lo studio 104 si è rivelato particolarmente importante per la valutazione dell'efficacia. Lo

studio verteva su pazienti affetti da FC che, oltre alla mutazione F508 su un cromosoma, presentavano una seconda mutazione, per la quale è già stato omologato il trattamento con ivacaftor da solo o in combinazione con tezacaftor. Dopo 4 settimane di trattamento con ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor, 258 pazienti in totale sono stati trattati per 8 settimane con Trikafta o hanno continuato il trattamento con tezacaftor/ivacaftor.

Il trattamento con Trikafta ha portato a un miglioramento significativo della funzionalità polmonare rispetto al trattamento iniziale, ma anche rispetto al trattamento con tezacaftor/ivacaftor. Il miglioramento medio

¹ Difetto di gating: un difetto (mutazione) della struttura della proteina CFTR che porta alla formazione di un canale della proteina CFTR che non si apre correttamente.

è iniziato rapidamente ed è continuato per tutto il periodo di trattamento di 8 settimane.

Misure precauzionali, effetti indesiderati e rischi

Trikafta non deve essere usato in caso di ipersensibilità a uno dei principi attivi o a una qualsiasi sostanza ausiliaria.

Gli effetti indesiderati più comuni di Trikafta sono eruzione cutanea, mal di testa, capogiri, infezioni delle vie respiratorie superiori (raffreddore), mal di gola, naso chiuso, mal di stomaco o dolori addominali, diarrea, au-

mento significativo degli enzimi epatici (segni di stress epatico) o modifica del tipo di batteri contenuti nel muco.

Tutte le precauzioni, i rischi e altri possibili effetti indesiderati sono elencati nell'informazione destinata ai pazienti (foglio illustrativo) e nell'informazione professionale.

Motivazione della decisione di omologazione

Lo studio aggiuntivo 104 presentato mostra un beneficio di Trikafta anche nelle persone affette da fibrosi cistica con difetti F508del su un solo cromosoma e una seconda mutazione su un altro cromosoma, per la quale è già omologato il trattamento con ivacaftor da solo o in combinazione con tezacaftor. Tuttavia, in questo studio non è stato possibile esaminare in modo specifico le seconde mutazioni che provocano un disturbo solo minimo della funzionalità. Nel complesso, dai dati non si riesce a stabilire con precisione se i pazienti con una forma di fibrosi cistica leggera possano trarre un sufficiente beneficio da Trikafta.

I criteri diagnostici attualmente applicati in Svizzera per la fibrosi cistica includono criteri legati a una certa gravità della malattia. Pertanto, Swissmedic presuppone che tutti i pazienti eterozigoti per la mutazione F508del che soddisfano i criteri diagnostici presentino la malattia in forma sufficientemente grave, tale per cui nell'indicazione estesa i benefici del trattamento con Trikafta siano superiori ai rischi.

Swissmedic ha quindi omologato in Svizzera il medicamento Trikafta, contenente i principi attivi elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, anche per il trattamento di pazienti dai 12 anni con un difetto F508del su almeno un cromosoma.

Maggiori informazioni sul medicamento

Informazione per gli operatori sanitari: [informazione professionale Trikafta®](#)

Informazione destinata ai pazienti (foglietto illustrativo): [informazione destinata ai pazienti Trikafta®](#)

Gli operatori sanitari (medici, farmacisti e altro personale sanitario) sono a disposizione in caso di altre domande.

Lo stato di questa informazione corrisponde a quello dello SwissPAR. Le nuove conoscenze acquisite sul medicamento omologato non sono incluse nel Public Summary SwissPAR.

I medicinali omologati in Svizzera sono monitorati da Swissmedic. In caso di nuovi effetti indesiderati riscontrati o di altri segnali rilevanti per la sicurezza, Swissmedic adotterà le misure necessarie. Swissmedic si occuperà di registrare e pubblicare qualsiasi nuova conoscenza acquisita concernente aspetti che potrebbero compromettere la qualità, l'effetto o la sicurezza di questo medicamento. Se necessario, l'informazione sul medicamento sarà modificata.