



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFTORUM+TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

INDICAȚIE: *indicat în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau care sunt heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă (FM)*

Data depunerii dosarului

24.05.2021

Numărul dosarului

9903

Punctaj: 80 de puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ivacaftorum+ Tezacaftorum+Elexacaftorum
1.2. DC: Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: R07AX32
1.4. Data eliberării APP: 26 aprilie 2021
1.5. Deținătorul de APP: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, Irlanda
1.6. Tip DCI: orfana
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrație	75 mg/50 mg/100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PCTFE/PVC/hârtie/ Al x 56 (4 x 14) comprimate filmate

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 25.08.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	50.750,17 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	906,25 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Kaftrio este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau care sunt heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă (FM).	Doza recomandată este de două comprimate (fiecare conținând ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg), administrate dimineața, și un comprimat de ivacaftor 150 mg, administrat seara, la interval de aproximativ 12 ore.	Nu este menționată durata medie de tratament.

Alte informații din RCP Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică: Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-

Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Kaftrio în asociere cu ivacaftor la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Raportul tehnic aferent medicamentului cu DC Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate a fost publicat pe site-ul autorităților de reglementare în domeniul evaluărilor tehnologiilor medicale din Franța. Conform raportului tehnic datat 18 noiembrie 2020 și publicat pe site-ul instituției franceze la data de 9 decembrie 2020, Comisia pentru Transparență a acordat în urma analizei rezultatelor studiilor clinice 102, 103, 109 prezentate de către aplicant, un **beneficiu terapeutic important** pentru următoarele 2 categorii de pacienți: - homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau

- heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă (FM).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv National Institute for Health and Care Excellence nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Ivacaftorum+ Tezacaftorum+Elexacaftorum.

În acord cu prevederile legislative, DAPP a depus o declarație pe propria răspundere privind compensarea medicamentului Kaftrio în Marea Britanie¹. Întrucât în legislația curentă se menționează că este necesară depunerea documentației aferente care să justifice rambursarea terapiei în Marea Britanie, aplicantul a depus în dosarul Kaftrio un document datat 17 mai 2021 care atestă că rambursarea medicamentului nu este restricționată de informațiile prevăzute în RCP Kaftrio. Compensarea terapiei cu medicamentul Kaftrio a rezultat, conform declarației depuse de către DAPP, ca urmare a unui raport emis de către NHS England intitulat „Clinical Commissioning Urgent Policy Statement Cystic Fibrosis Modulator Therapies Access Agreement for licensed mutations [200810P],”.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DC Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate.

¹ [Vertex and NHS Wales agree on Kaftrio reimbursement - PharmaTimes](#)

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial rapoartele medicamentului Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate (date 27.11.2020 și având nr. G20-18, respectiv G20-20) utilizat ca terapie pentru 2 categorii populaționale de pacienți acoperite de indicația menționată la punctul 1.9.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania au fost publicate 2 rezoluții date 18.02.2021 ce privesc rambursarea medicamentului Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate, avizat ca terapie de către Comisia Europeană pentru pacienții cu fibroză chistică (FC). Cele 2 rezoluții publicate privesc 2 categorii populaționale încadrate de indicația precizată la punctul 1.9., respectiv pacienți homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) și pacienți heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă (FM).

Conform rezoluției ce privește pacienții homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR), terapia comparator adecvată pentru medicamentul cu DCI Ivacaftor+Tezacaftor+Elextacaftor, administrat în asociere cu DCI Ivacaftor este reprezentată fie de medicamentul cu DCI Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi), fie de medicamentul cu DCI Tezacaftor+Ivacaftor (Symkevi) în asociere cu DCI Ivacaftor. Prin raportare la terapiile comparator, experții germani au considerat că medicamentul Kaftrio indicat pacienților homozigoți pentru mutația F508del prezintă un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil.

În privința pacienților heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă, terapia comparator adecvată pentru medicamentul cu DCI Ivacaftor+Tezacaftor+Elextacaftor, utilizat în asociere cu DCI Ivacaftor este reprezentată de cel mai bun tratament suportiv. În opinia experților germani, dovezile prezentate de aplicant sugerează că ar exista un beneficiu adăugat considerabil aferent terapiei cu medicamentul Kaftrio.

Precizări DETM

Pe site-ul Comisiei Europene a fost publicată Decizia de punere în aplicare a Comisiei din 21.08.2020 de acordare a autorizației de introducere pe piață în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului pentru "Kaftrio - ivacaftor (ivacaftor) / tezacaftor (tezacaftor) / elextacaftor

(elexacaftorum)", medicament orfan de uz uman. Indicația aprobată a fost: „Kaftrio este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau care sunt heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă (FM),,.

Recent, pe site-ul Comisiei Europene a fost publicată Decizia de punere în aplicare a Comisiei din 26.04.2021 de modificare a autorizației de comercializare acordate prin Decizia C(2020)5845(final) pentru „Kaftrio - ivacaftor (ivacaftorum) / tezacaftor (tezacaftorum) / elexacaftor (elexacaftorum)”, medicament orfan de uz uman. Indicația aprobată a fost: „Kaftrio este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR),,.

Aplicantul a solicitat evaluarea tehnică a medicamentului Kaftrio cu indicația aprobată inițial de către Comisia Europeană.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului datată 17 mai 2021, medicamentul cu DCI Ivacaftorum+Tezacaftorum+Elexacaftorum pentru indicația menționată în RCP Kaftrio este compensat în 15 state membre ale UE și Marea Britanie. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Bulgaria, Ciprus, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Malta, Slovacia, Slovenia.

Reiterăm că indicația din RCP Kaftrio la data de 17 mai 2021, aprobată de către Comisia Europeană era: „Kaftrio este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR),, .

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

În programul P6.4: Mucoviscidoză, listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.07.2021, program încadrat în Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, sunt listate următoarele 6 medicamente:

- Clarithromycinum



- Tobramycinum**
- Dornaza alfa**
- Pancreatinum**
- Ivacaftorum**
- Colistimetat de Sodiu**^o.

Tratamentul cu medicamentele adnotate cu „**”, se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, iar tratamentul cu medicamentele adnotate cu simbolul „^o”, se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate, conform aceluiași act legislativ.

În OMS/CNAS nr. 564/499/2021, cu ultima completare din data de 14.07.2021 sunt listate doar protocoalele terapeutice pentru DCI: Pancreatinum, Ivacaftorum și Colistimetat de sodiu. Acestea sunt redată în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentrația 35.000 U FE) *)

*) Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

I. Indicație terapeutică:

- tratamentul insuficienței pancreatice exocrine (IPE) determinată de afecțiuni cronice pancreatice (pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).

II. Diagnostic:

- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficiențe nutriționale și pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectând o insuficiență severă dacă valoarea elastazei fecale este sub 100 μg/g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 μg/g de scaun și posibilă (reflectând o insuficiență pancreatică ușoară) între cele două valori.

- Având în vedere beneficiile așteptate (calitatea vieții, pierderea în greutate, supraviețuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie inițiat cu promptitudine.

III. Stadializarea afecțiunii:

- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficiență pancreatică (testare elastază fecală), și stabilirea etiologiei insuficienței pancreatice (pancreatită cronică, postrezecție pancreatică, neoplazie pancreatică)

- **Insuficiența pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:** poate fi folosită clasificarea Manchester (tabel 1) sau criterii radiologice/ecoendoscopice pentru diagnostic și stadializare.

Tabel 1. Clasificarea Manchester a pancreatitei cronice (PC)

Forma ușoară. Cinci criterii esențiale:

Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT

Durere abdominală

Nu necesită analgezie regulat

Funcție endocrină și exocrină păstrate

Fără leziuni peripancreatice

Forma moderată. Cinci criterii esențiale:

Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT

Durere abdominală

Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide

Dovezi ale alterării funcției endocrine/exocrine

Fără leziuni peripancreatice

Stadiu final.

Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT

Unul sau mai multe dintre următoarele leziuni extrapancreatice

- **Stricturi biliare**

- **Hipertensiune portală segmentară**

- **Stenoza duodenală**

Plus cel puțin un criteriu dintre următoarele:

- **Diabet zaharat**

- **Steatoze**

ERCP: colangiopancreatografia endoscopică retrogradă

IRM: imagistica prin rezonanță magnetică

CT: tomografie computerizată

- După pancreatectomie, IPE este cea mai frecventă complicație, dar nu întotdeauna imediată, cu excepția pancreatectomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituție.

- Cancerul de pancreas: evaluarea stării nutriționale a pacienților cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea și urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienții care pot fi operați, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul și gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil întrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează îmbunătățirea calității vieții și a toleranței, precum și creșterea aderenței la tratamentele antitumorale.

IV. Criterii de includere:

- **Vârsta: fără limite de vârstă.**

- **Elastaza fecală sub 100 µg/g de scaun.**

- Elastaza fecală între 100 - 200 $\mu\text{g/g}$ în prezența semnelor clinice sugestive, la pacienți cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezența altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbție.

- Prezența cancerului pancreatic

- Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare - tratamentul substitutiv enzimatic se administrează întotdeauna

- Cefalic - independent de stadiul bolii și independent de valoarea elastazei fecale

- Corporeo-caudal - în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive

- Rezecția pancreatică

- în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive

V. Criterii de excludere din tratament:

a. Nu sunt descrise.

b. Nu se cunosc date legate de fertilitate, utilizarea la femei însărcinate, sau care alăptează.

c. Reacții adverse severe - nu sunt descrise (posibile reacții anafilactice).

d. Riscuri potențiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.

VI. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Doza inițială recomandată de enzime, în funcție de greutate, este de 500 U-FE/kg/masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 și 80.000 de U-FE și o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese și 2 gustări).

- Dozajul se stabilește în funcție de severitatea simptomelor iar dispariția steatoreei la pacienți sugerează un tratament eficient.

- În practică se pot utiliza 25.000 - 50.000 U-FE, administrate la fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei, respectiv jumătate de doză la gustări. Se crește doza dacă este necesar.

- Pentru pacienții la care indicația terapeutică este neoplazia, se recomandă 40.000 - 50.000 U-FE la mesele principale, respectiv 25.000 U-FE la gustare.

VII. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-biologici și periodicitate)

- Parametrii clinici:

- Optimizarea statusului nutrițional

- Ameliorarea deficitelor vitaminice

- Ameliorarea steatoreei

- Periodicitate: respectă periodicitatea de monitorizare a bolii de bază care a generat IPE (minim 6 luni- maxim 1 an între evaluări în prezența stabilității clinice).

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicația cu pancreatină.

VIII. Terapia adjuvantă recomandată în completarea tratamentului cu pancreatină

- dieta - include abținerea de la alcool, abținerea la tutun, fracționarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dietă normolipidică bogată în trigliceride cu lanț mediu.

- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A, D, E, K (pot fi administrate inițial parenteral).

IX. Medici prescriptori: Tratamentul se inițiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicină internă, oncologie și poate fi continuat și de medicii de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.,,

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFITORUM

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ivacaftor este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg cât și adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R .

Ivacaftor comprimate este de asemenea indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație R117H a genei CFTR (vezi specificații în tabel 1).

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și 7 kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârsta peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de tablete
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- *Vârsta sub 12 luni și greutatea sub 7 kg pentru preparatul granule*
- *Vârsta sub 6 ani și greutatea sub 25 kg pentru preparatul sub formă de tablete*
- *Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior*
- *Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*
- *Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză*

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6 - 8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament.

Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratament cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceluiași cerințe de eficiență și complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul este eficient dacă:

- *Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau*
- *Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială*

Notă: în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitentă) și apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, în vederea aprecierii eficienței.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice

c) Renunțarea la tratament din partea pacientului

d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse

e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până

la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii care își desfășoară activitatea în centre destinate evaluării și tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate în criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezintă varianta poli-T (5T sau 7T dar și nu 9T) identificate în asociere cu mutația R117H la adolescenții aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar dacă aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau dacă este evidențiată anomalia de funcție a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule

Greutate	Doză	Doza zilnică totală
≥ 5 kg și < 7 kg	25 mg pe cale orală o dată la 12 ore	50 mg
≥ 7 kg și < 14 kg	50 mg pe cale orală o dată la 12 ore	100 mg
≥ 14 kg și < 25 kg	75 mg pe cale orală o dată la 12 ore	150 mg

Pacienții cu vârsta de >6 ani și cu greutate >25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Administrare:

Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .

Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Granule în plic: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicație. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatură având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisă amestecarea cu lichide foarte fierbinți.

Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.

Contraindicații: Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor - tabel 1

Ivacaftor	Oral	• ≥ 12 luni • Greutate ≥ 7 kg și < 14 kg: 50 mg granule x 2/zi • Greutate ≥ 14 kg și < 25 kg: 75 mg granule x 2/zi • Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (sub formă de tablete) x 2/zi	• Copiii având minim 12 luni și minim 7 kg care prezintă una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu și cei cu 9T) - la acei adolescenți cu vârstă postpubertală dacă: • Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR • Nu se recomandă celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică • Monitorizare • Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6 – 8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 și 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente - piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra în maximum 1 oră. • Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă, nu se pisează. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni).
------------------	-------------	--	---

Atenționări și precauții speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Afectare hepatică	Doză
Ușoară (Child-Pugh Class A)	Nu necesită ajustarea dozei
Moderată (Child-Pugh Class B)	• Greutate ≥ 7 kg și < 14 kg: 50 mg (granule) x 1/zi

	• Greutate ≥ 14 kg și < 25 kg: 75 mg (granule) x 1/zi
	• Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (tablete) x 1/zi

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (Hypericum perforatum)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg până la < 14 kg = 50 mg 14 kg până la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg
Fluconazol	Cresc nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 1 tb pe zi
Claritromicină	Cresc nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Corticoizi doze mari	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	
Warfarină și derivați	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam	Fără efect	fără modificarea dozelor
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cât privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.



Poate produce amețeală, deci este necesară prudența în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR

La includerea în Programul de tratament cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența a cel puțin una din mutațiile pentru care este indicat medicamentul

- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1)

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

- Evaluarea eficienței tratamentului:

1. Efectuarea testului sudorii la 6 - 8 săptămâni de tratament sau

2. Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l

- Luna a 3-a de la inițierea tratamentului (anexa 2) plus:

1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l

2. Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.

- Luna a 6-a și a 12-a din primul an de la inițierea tratamentului - reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză - anexa 2.

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

Anexa 1 și anexa 2 vor fi transmise de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în vederea luării în evidență a pacienților sau excluderii acestora din evidență, după caz.

VII. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 30/31 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.



Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. Referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar pediatru/pneumolog/pneumolog pediatru.
3. Consimțământul informat al părintelui (tutorei legale) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
| ☐ | DA | ☐ | NU
4. Bilet de externare sau scrisoare medicală dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză.
5. Buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist/primar genetician;
6. Evaluarea inițială - clinică și paraclinică (anexa 1 a prezentului protocol);
7. Tratament concomitent (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).,,

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ: abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puțin 6 ani.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

A. Criterii de includere:

- infecție respiratorie cu *Pseudomonas aeruginosa* la un pacient cu fibroza chistica.
- vârsta peste 6 ani

B. Criterii de excludere:

- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul
- incapacitatea pacientului de a inhala corect
- prezenta efectelor adverse importante sau alergie la medicament

III. TRATAMENT

Doze



- *Adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani: 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cât mai apropiat de 12 ore.*

Notă: Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător Inițierea terapiei se face astfel:

- *în infecția acută/exacerbare sau primoinfecție cu Pseudomonas aeruginosa, în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive*

- *în infecția cronică se administrează 6 luni consecutive, după care se face control bacteriologic obligatoriu, în funcție de care se ia decizia ulterioară.*

Mod de administrare:

Colistimetatul de sodiu este indicat doar pentru administrare inhalatorie.

- *Capsulele cu colistimetatul de sodiu trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul de pulbere care aparține medicamentului respectiv.*

- *Capsulele nu trebuie să fie ingerate*

- *Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului și familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.*

- *Dacă sunt urmate și alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:*

- *Mucolitice inhalatorii*
- *Bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie*
- *Fizioterapie toracică*
- *Alte medicamente cu administrare inhalatorie*
- *Colistimetat de sodiu*

Durata tratamentului: în primoinfecție/infecție acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infecția cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei încă 3 luni dacă nu s-a obținut cultura negativă și starea clinică o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obține beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

IV. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- *se recomandă precauție în administrarea la pacienții cu patologie renală, cu tulburări de auz, bronhospasm, antecedente de nefrite medicamentoase, sensibilizări cunoscute la aminoglicozide, miastenia gravis, Parkinson, porfirie*



- utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie cu alte medicamente cu potențial nefrotoxic sau neurotoxic, ca aminoglicozidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanțele curariforme, trebuie evitată.

- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicină și

- claritromicină sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacină și ciprofloxacină trebuie efectuată cu precauție la pacienții diagnosticați cu miastenia gravis

Sarcina

Datele provenite din utilizarea colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Colistimetatul de sodiu nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

EFFECTE SECUNDARE POSIBILE

Bronhospasm și tuse

La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Dacă este cazul, se recomandă administrarea de beta-2-agoniști, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.

Hemoptizie

Hemoptizia este o complicație posibilă în fibroza chistică și este mai frecventă la adulți. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienții cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obținute în urma administrării tratamentului sunt considerate mai mari decât riscurile de inducere a unei noi hemoragii.

Exacerbare respiratorie acută

Dacă se dezvoltă exacerbări respiratorii acute, trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană suplimentară, cu medicamente administrate intravenos sau oral.



Suprainfecție micotică orală

După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecții micotice orale pe durata tratamentului.

Nefrotoxicitate/neurotoxicitate

Există o absorbție transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudență când se administrează colistimetat de sodiu la pacienți cunoscuți ca fiind predispuși la reacții adverse nefrotoxice sau neurotoxice.

VI. CONTRAINDICAȚII

Alergie/hipersensibilizare la substanța activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienți.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Monitorizarea eficienței terapeutice se face la sfârșitul celor 6 luni de la inițierea medicației, prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistența a infecției, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu alta medicație antibiotică inhalatorie.

Tratamentul se administrează pe o perioadă de 6 - 9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile, iar în prezența acestora, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului se va face în următoarele cazuri:

- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, alergiilor, ineficienței sau a apariției reacțiilor adverse severe*
- Decizia de a întrerupe medicația în cazul sarcinii și alăptării, dacă acest lucru se impune*
- Decizia pacientului și a părinților de a întrerupe tratamentul*

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Tratamentul se inițiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, coordonatori desemnați ai centrelor de Fibroză Chistică/Mucoviscidoză, și poate fi continuat de către medical de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist,,.



Prin urmare, în România, la data întocmirii acestui raport opțiunile terapeutice pentru fibroza chistică sunt limitate la tratamente simptomatice și la un singur medicament cu efect de potențare a proteinei CFTR (ivacaftor).

Având în vedere aspectele menționate, apreciem că medicamentul cu DCI Ivacaftorum+Tezacaftorum+Elexacaftorum nu are comparator relevant în Listă și reprezintă singura alternativă la terapia genică rambursată.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform raportului de evaluare a medicamentului Kaftrio cu nr. EMEA/H/C/005269/0000 (EMA/206350/2021) publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului, mediana vârstei de supraviețuire a pacienților cu fibroza chistică a fost de 31 de ani în anul 2018, fiind estimată o creștere a acesteia la 47 de ani, în anii următori.

În ceea ce privește categoria de pacienți cu fibroză chistică care asociază o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni aceasta nu a fost identificată de către aplicant.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau***
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni***

Fibroza chistică este o boală genetică rară cu transmitere autosomal recesivă, multisistemică, cu evoluție progresivă și impact negativ asupra speranței de viață. Această boală este determinată de alterarea funcției glandelor exocrine cu producerea de secreții glandulare vâscoase care conduc la afectarea funcției sistemului bronhopulmonar, sistemului digestiv, reproducător și a altor organe.

Conform raportului de evaluare a medicamentului Kaftrio, publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului, dovezile analizate de către experții agenției au provenit din studii clinice în care a fost evaluat impactul terapiei cu tezacaftorum, ivacaftorul și elexacaftorum asupra funcției pulmonare a pacienților cu fibroză chistică. Prin urmare, deși fibroza chistică este o boală multisistemică, studiile care au stat la baza aprobării de către Comisia Europeană a indicației din RCP Kaftrio au vizat ameliorarea funcției pulmonare cu ajutorul terapiei tesate.



Prin urmare, luând în considerare rezultatele studiilor clinice cu protocol 102, 103 și 109 prezentate în raportul francez antemenționat, precizăm că acestea nu au vizat creșterea supraviețuirii medii cu minimum 3 luni și nici menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor publicate pe site-ul OrphaNet, fibroza chistică este încadrată ca boală rară, fiindu-i atribuit codul ORPHA 586.

În plus, medicamentul cu DCI Ivacaftorum+Tezacaftorum+Eleacaftorum este încadrat ca medicament orfan fiind avizat de către Comisia Europeană, iar medicamentele orfane, conform legislației aflate în vigoare, se adresează bolilor rare.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE		PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată		15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE – DAPP a depus declaratie pe proprie raspundere		15
2.2. SMC - nu a publicat raportul de evaluare		
2.3. G-BA – indiciu de beneficiu adițional considerabil		15
3. Statutul de compensare a DCI Ivacaftorum+Tezacaftorum+Eleacaftorum în statele membre ale UE		
15 state membre UE și Marea Britanie rambursează medicamentul cu DCI Ivacaftorum+Tezacaftorum+Eleacaftorum		25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1.DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni		0

4.2.4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	80 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI **Ivacaftor+Tezacaftor+Elxacaftor** indicat „*în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau care sunt heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă (FM),*” întrunește punctaj de includere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu DCI **Ivacaftor+Tezacaftor+Elxacaftor** indicat „*în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau care sunt heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR cu o mutație cu funcție minimă (FM),*”.

Raport finalizat la data de: 21.09.2021

Director DETM
 Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu