

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFTORUM

INDICAȚIE:

- în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR
- în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR

Data depunerii dosarului

25.07.2025

Număr dosar

51197

Recomandare: actualizare protocol terapeutic prin adăugarea unui segment populațional nou

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IVACAFTORUM

1.2. DC: Kalydeco 75 mg comprimate filmate

Kalydeco 150 mg comprimate filmate

Kalydeco 59,5 mg granule în plic

Kalydeco 75 mg granule în plic

1.3. Cod ATC: R07AX02

1.4. Data eliberării APP: 23 iulie 2012

1.5. Deținătorul de APP: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat	granule în plic
Concentrația	75 mg; 150 mg	59,5 mg; 75 mg
Calea de administrare	administrare orală	administrare orală
Mărimea ambalajului	Kalydeco 75 mg comprimate filmate: - card cu blist. PCTFE/Al x 28 compr. Kalydeco 150 mg comprimate filmate: - card cu blist. PCTFE/Al x 28 compr; - cutie cu 1 flac. HDPE x 56 compr; - cutie cu blist. PCTFE/Al/Al x 56 compr.	Kalydeco 59,5 mg granule în plic: - ambalaj cu 28 de plicuri (4x7) plicuri din BOPET/PE/folie aluminiu/PE). Kalydeco 75 mg granule în plic: - ambalaj cu 28 de plicuri (conține 4 pliante individuale cu 7 plicuri per pliant; - ambalaj cu 56 plicuri (4 x 14) plicuri din BOPET/PE/folie aluminiu/PE).

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 893/30.09.2025.

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe UT (lei)
Kalydeco 75 mg comprimate filmate x 28 compr.	24730,83 lei	883,24 lei
Kalydeco 150 mg comprimate filmate x 28 compr.	24730,83 lei	883,24 lei
Kalydeco 150 mg comprimate filmate x 56 compr.	52299,37 lei	933,91 lei

Kalydeco 59,5 mg granule în plic x 28 plicuri	27750,03 lei	991,07 lei
Kalydeco 75 mg granule în plic x 28 plicuri	27750,03 lei	991,07 lei
Kalydeco 75 mg granule în plic x 56 plicuri	55427,62 lei	989,77 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Kalydeco comprimate este indicat:

În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR.

Kalydeco granule este indicat:

În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR.

Doze și mod de administrare

Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Doza la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste trebuie administrată conform tabelului 1.

Tabelul 1: Recomandări de scheme terapeutice

Vârstă/Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat de ivacaftor 75 mg
Între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg

Doza la copii între 2 ani și mai puțin de 6 ani trebuie administrată conform tabelului 2.

Tabelul 2. Doze recomandate pentru pacienții între 2 ani și mai puțin de 6 ani

Vârstă/Greutate	Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor			
între 2 ani și mai	10 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor	Un plic de ivacaftor 59,5

puțin de 6 ani		40 mg/elexacaftor 80 mg granule	mg granule
	≥ 14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sunt disponibile date foarte limitate de la pacienții vârstnici tratați cu ivacaftor (administrat în monoterapie sau într-o schemă combinată). Nu este necesară o ajustare specifică a dozei la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C), doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în tabelul 3.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child-Pugh Clasa A). Tratamentul cu ivacaftor nu este recomandat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 6 luni cu orice grad de insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C), doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în tabelul 3.

Tabelul 3: Recomandări de scheme terapeutice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârstă/Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
Ivacaftor cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: • Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg /elexacaftor 50 mg dimineața. • Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg /elexacaftor 50 mg dimineața. Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.

Între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: • Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața. • Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața. Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
12 ani și peste	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează doza trebuie ajustată după cum urmează: • Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața • Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața. Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
Între 2 ani și mai puțin de 6 ani, 10 kg și < 14 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: • Zilele 1-3: un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/el exacaftor 80 mg granule în fiecare zi • Ziua 4: fără doză. • Zilele 5-6: un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/el exacaftor 80 mg granule în fiecare zi. • Ziua 7: fără doză Repetați programul de administrare a dozelor de mai sus în fiecare săptămână. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
Între 2 ani și mai puțin de 6 ani, ≥ 14 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc	Nu trebuie să se administreze.

	riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: • Zilele 1-3: un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule în fiecare zi. • Ziua 4: fără doză. • Zilele 5-6: un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule în fiecare zi. • Ziua 7: fără doză Repetăți programul de administrare a dozelor de mai sus în fiecare săptămână. Fără doza de seară de ivacaftor.	
--	---	--

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului în monoterapie nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 1 lună sau la copiii cu vârsta sub 6 luni născuți prematur (cu vârsta gestațională mai mică de 37 de săptămâni), nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la copii cu vârsta sub 6 ani și nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de înghițire, deoarece în prezent nu sunt disponibile date clinice care să susțină alte moduri de administrare. Comprimatele de ivacaftor trebuie administrate cu alimente cu conținut lipidic. Pe parcursul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut.

Fiecare plic este numai pentru unică folosință.

Fiecare plic de granule trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichid adecvate vârstei și trebuie consumat integral, imediat. Alimentele sau lichidul trebuie să fie la sau sub temperatura camerei. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul s-a arătat a fi stabil timp de o oră și, prin urmare, trebuie ingerat în această perioadă. Imediat înainte sau imediat după administrarea dozei trebuie consumată o masă sau o gustare cu conținut lipidic. Pe parcursul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut.

Mecanism de acțiune

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Elexacaftor și tezacaftor sunt corectori CFTR care se leagă la diferite locuri pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și a transportului CFTR pentru a crește cantitatea de proteină CFTR care ajunge pe

suprafața celulelor, în comparație cu oricare dintre molecule în monoterapie. Atunci când ivacaftor este administrat în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, efectul combinat este creșterea cantității și a funcției CFTR la suprafața celulelor, ceea ce duce la creșterea activității CFTR, măsurată prin transportul de clorură mediat de CFTR.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Medison Pharma SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentele Kalydeco 75 mg comprimate filmate și Kalydeco 150 mg comprimate filmate, pentru indicația: *în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adultilor, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR și pentru medicamentele Kalydeco 59,5 mg granule în plic și Kalydeco 75 mg granule în plic, pentru indicația: în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate” din OMS nr. 861/2014 actualizat. Compania solicită adăugarea unui segment populațional nou în cadrul indicației rambursate corespunzătoare DCI Ivacaftorum:

Kalydeco comprimate este indicat:

*În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adultilor, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație **F508del la nivelul genei CFTR.***

Kalydeco granule este indicat:

*În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație **F508del a genei CFTR.***

Prin Decizia de punere în aplicare a comisiei nr. C(2025)2207 final/04.04.2025 de modificare a autorizației de comercializare a medicamentului de uz uman „Kalydeco - ivacaftor”, acordată prin Decizia nr. C(2012)5349(final), **indicația terapeutică a medicamentului Kalydeco**, care era aprobat în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice pentru pacienții cu vârstă mai mare de 2 ani, care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR (mutație de clasa a II a), **a fost extinsă** să cuprindă pacienții cu vârstă mai mare de 2 ani cu fibroză chistică **care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR**, pe baza rezultatelor studiilor VX21-445-124, VX21-445-125 și VX22-CFD-016.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune

internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI IVACAFITORUM este inclus în Sublista C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.4: Mucoviscidoză și este adnotat cu simbolul „**”.

NOTĂ:

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu „**” se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI IVACAFITORUM aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat este următorul:

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

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

- în monoterapie 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.
- în monoterapie 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).
- în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.**

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și greutatea ≥ 7 kg dar < 25 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 comprimate
- 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

- 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 tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea acelorasi 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 analiză, 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 cu experiență în diagnosticarea, evaluarea și tratamentul 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.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

Vârsta	Doza de dimineață	Doza de seară
2 - 6 ani, < 14 kg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 59,5 mg
2 - 6 ani ≥ 14 kg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg
6 ani și < 12 ani cu G < 30 kg	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg
6 ani și < 12 ani cu G ≥ 30 kg	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg
≥ 12 ani	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 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).

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.

Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

	Ușoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineața	Nicio ajustare a dozei -două comprimate de IVA/TEZ/ELX - un plic IVA/TEZ/ELX	Nu se recomandă administrarea*) Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX	Nu trebuie utilizat
		Ziua 1 - 3 - 1 plic IVA/TEZ/ELX Ziua 4 - nu se administrează Ziua 5 - 6 - 1 plic IVA/TEZ/ELX Ziua 7 - nu se administrează	
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat/1 plic de IVA)	Nici un comprimat/plic de IVA	Nu trebuie utilizat

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La includerea în Programul de tratament cu IVA/TEZ/ELX se va completa Fișa de evaluare clinică inițială la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX:

- Inițierea tratamentului
 - Luna a 1/3/6/9/a de la inițierea tratamentului, datele fiind completate conform planului de monitorizare
 - Luna a 12 -1 și ulterior anual
 - Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.
- Monitorizarea pacientului în tratament cu IVA/TEZ/ELX va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

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 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară 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)."

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui **segment populațional nou**, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI

compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.**”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Fibroza chistică este o boală autosomal recesivă cu morbidități grave, cronic debilitante și mortalitate prematură ridicată, pentru care în prezent nu există tratament curativ. Fibroza chistică este cauzată de mutații ale genei CFTR care duc la o funcție absentă sau deficitară a proteinei CFTR la suprafața celulară. Proteina CFTR este un canal de clor responsabil pentru reglarea absorbției și secreției de sare și apă. În fibroza chistică, proteina CFTR poate fi disfuncțională sau total absentă, astfel că ionii de clor nu se deplasează adecvat transmembranar, ceea ce duce la o patologie multisistemică asociată cu fibroza chistică.

La persoanele cu fibroză chistică, transportul defectuos al clorului duce la acumularea de mucus gros și lipicios la nivelul bronhiilor, pierderea funcției pancreatice exocrine, absorbția intestinală afectată, disfuncții reproductive și concentrație crescută de clorură în transpirație. Bolile pulmonare sunt principala cauză a morbidității și mortalității la persoanele cu fibroză chistică.

Toate persoanele cu fibroză chistică au o mutație în ambele copii ale genei CFTR. Severitatea fibrozei chistice este determinată de amploarea pierderii transportului de clorură mediat de CFTR, cauzată de cele două alele mutante ale genei CFTR. Fibroza chistică severă este caracterizată de pierderea completă sau aproape completă a funcției CFTR. Aceasta se manifestă prin debut precoce și o progresie relativ rapidă a bolii, cu valori ale clorului în transpirație (SwCl) de obicei mai mari de 90 mmol/L. În schimb, mutațiile care provoacă o reducere mai moderată a transportului de clor mediat de CFTR (de exemplu, mutațiile asociate cu o funcție reziduală) duc la o progresie mai lentă a simptomelor și la concentrații mai scăzute de SwCl. Cu toate acestea, persoanele cu fibroză chistică și aceste mutații dezvoltă în continuare o boală severă caracterizată prin boală pulmonară cronică, exacerbări pulmonare și deces prematur.

Epidemiologie

Fibroza chistică afectează aproximativ 54.000 de persoane în Europa (inclusiv Rusia, Turcia și Israel) și 32.000 de persoane în Statele Unite. Incidența și prevalența fibrozei chistice variază între grupurile rasiale; boala este mai frecventă în populațiile caucaziene din Europa și America de Nord decât în populațiile asiatice și africane. Pe baza raportului din 2021 al Registrului de pacienți al Societății Europene de fibroză chistică (ECCSPR), care a inclus date despre 54.043 de pacienți din 40 de țări din UE, 80,3% dintre pacienții cu date genetice disponibile și care au fost consultați în 2021 aveau cel puțin o alelă F508del. Dintre cei 54.043 de pacienți cu fibroză chistică, vârsta mediană a fost de 19,8 ani, iar din populația totală 54% aveau peste 18 ani.

Etiologie și patogeneză

Fibroza chistică este o boală autosomal recesivă, care scurtează viața, cauzată de mutații ale genei CFTR. Toate persoanele cu fibroză chistică au o mutație în ambele copii ale genei CFTR. Au fost identificate peste 2.000 de mutații ale genei CFTR, însă nu toate mutațiile CFTR cauzează boala. Mutația cel mai frecvent raportată este mutația F508del, iar marea majoritate a persoanelor cu fibroză chistică au una sau două copii ale mutației F508del-CFTR. Proteina CFTR este un canal ionic de clor situat în epiteliile mai multor organe, precum plămânii, pancreasul, tractul intestinal, ficatul și canalul deferent. Această proteină este responsabilă pentru reglarea absorbției și secreției de sare și apă. Mutațiile CFTR pot fi clasificate în funcție de mecanismele prin care perturbă funcția CFTR:

- Mutații de clasa I: producție defectuoasă de proteine (proteina nu este produsă deloc);
- Mutații de clasa II: procesare defectuoasă a proteinelor (proteina este produsă, dar nu ajunge la suprafața celulei);
- Mutații de clasa III: reglare defectuoasă (proteina ajunge la suprafața celulei, dar nu funcționează corect);
- Mutații de clasa IV: conducere defectuoasă a ionilor de clor;
- Mutații de clasa V: cantități reduse de proteină CFTR funcțională (transcripție scăzută).

Clasificarea alternativă, în funcție de severitatea pierderii funcției CFTR:

Mutațiile care cauzează fibroză chistică pot fi împărțite în două grupe, în funcție de gradul de pierdere a transportului de cloruri cauzat de mutație. În general, pierderea completă sau aproape completă a transportului de cloruri mediat de proteina CFTR este clasificată drept funcție minimă (MF) și corespunde claselor I, II și III. În schimb, o reducere parțială a acestui transport este denumită funcție reziduală (FR) și este asociată cu clasele IV și V. Genotipul MF/MF este de obicei asociat cu boala severă, cu semne și simptome care se prezintă la o vârstă fragedă. Pacienții cu genotip MF/FR sau FR/FR pot avea forme mai ușoare de boală, unii prezentând simptome mai târziu, dar tot cu o speranță de viață redusă în comparație cu o populație fără fibroză chistică.

Diagnostic

În Europa, în anul 2021, vârsta mediană a tuturor pacienților cu fibroză chistică a fost de 19,8 ani (cel mai tânăr pacient fiind diagnosticat imediat după naștere, iar cel mai în vârstă pacient având 87,4 ani). În ciuda progreselor în tratament, vârsta mediană în prezent a decesului la un pacient cu fibroză chistică este de 33 de ani. Bolile respiratorii rămân cauza predominantă de deces, reprezentând 46,8% din totalul deceselor în anul 2021. La început, genotiparea CFTR se efectua la indivizi cu manifestări fenotipice clare ale fibrozei chistice și care demonstau disfuncție CFTR prin măsurarea concentrației clorului din transpirație. În aceste cazuri, dacă era detectată o mutație în gena CFTR, se presupunea că aceasta este cauzatoare de fibroză chistică. Odată cu îmbunătățirea tehnicilor de genotipare, a devenit clar că nu toate mutațiile CFTR sunt asociate cu disfuncția CFTR sau cu fibroza chistică.

De obicei, diagnosticul de fibroză chistică este simplu atunci când sunt identificate două mutații CFTR care cauzează fibroză chistică și valoarea inițială a SwCl este ≥ 60 mmol/L. Diagnosticul este mai complicat dacă valoarea

inițială a SwCl este < 60 mmol/L sau dacă este identificată cel puțin o mutație CFTR care nu cauzează fibroză chistică sau dacă relevanța clinică a mutației CFTR nu este cunoscută. În aceste cazuri, se efectuează teste suplimentare ale funcției CFTR precum diferența de potențial nazal (NPD), măsurarea curentului intestinal (ICM), pentru a confirma sau exclude diagnosticul de fibroză chistică. Cu toate acestea, dacă aceste teste sunt neconcludente sau nu sunt disponibile, este necesară o investigație clinică atentă de preferință într-un centru specializat în fibroză chistică pentru a confirma diagnosticul de fibroză chistică.

Conform Societății Europene pentru Fibroză Chistică, criteriile complete pentru diagnosticul fibrozei chistice sunt:

- prezența unui rezultat pozitiv al testului NBS sau
- prezența unor semne clinice sugestive pentru fibroza chistică, care includ (dar fără a se limita la) bronșiectazie difuză; culturi pozitive în spută pentru un agent patogen asociat cu fibroza chistică (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa*); insuficiență pancreatică exocrină; sindrom de pierdere a sărurilor,
- și azoospermie obstructivă la bărbați,
- concentrație a clorului în transpirație > 59 mmol/L și/sau prezența a două mutații CFTR cauzatoare de fibroză chistică aflate în trans.

Fibroza chistică se poate suprapune cu multe alte boli respiratorii, iar un diagnostic clar este esențial. Un diagnostic de fibroză chistică poate oferi acces imediat la îngrijiri specializate pentru această boală; cu toate acestea, un diagnostic de fibroză chistică poate avea și implicații psihologice și sociale importante. Prin urmare, un pacient trebuie evaluat cu atenție înainte de stabilirea diagnosticului de fibroză chistică.

Management

Tratamentele existente pentru fibroza chistică pot fi clasificate în general în două grupe:

- terapii care gestionează simptomele, complicațiile și comorbiditățile bolii (de exemplu: antibiotice, mucolitice, terapie de substituție a enzimelor pancreatice). Terapiile pentru fibroza chistică disponibile în prezent, inclusiv suplimentele nutritive, antibioticele și mucoliticele, vizează consecințele și simptomele bolii. Aceste terapii sunt predominant medicamente generice autorizate la nivel național, cu excepția agenților pentru gestionarea infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*.

- modulatori CFTR (corectori și potențatori), care vizează cauza de bază a bolii. Corectorii ajută la procesarea și transportul corect al proteinei CFTR în interiorul celulei și în consecință cresc cantitatea de CFTR funcțională la suprafața celulei. Potențatorii cresc probabilitatea de deschidere a canalului CFTR deja prezent la suprafața celulei și în consecință îmbunătățesc transportul de clor. Combinația dintre un corector și un potențator poate duce la o cantitate suficientă de CFTR funcțională la suprafața celulei, cu o activitate îmbunătățită a canalelor de clor.

Administrarea concomitentă a acestor două grupe de medicamente este recomandată pentru a menține și îmbunătăți funcția pulmonară, pentru a reduce riscul de infecții și exacerbări și pentru îmbunătățirea calității vieții.

Cu toate acestea, nu toate genotipurile CFTR sunt eligibile pentru terapiile modulatoroare aprobate și nu toți pacienții pot tolera terapia.

Date privind profilul beneficiu/risc al terapiei cu ivacaftor în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienți cu mutații rare non-F508del provin din două studii clinice: VX21-445-124 (studiu de fază 3 randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu o durată de 24 de săptămâni) și VX21-445-125 (studiu în desfășurare, de extensie al studiului 124, de fază 3, multicentric, în regim deschis), precum și din studiul observațional: VX22-CFD-016.

În cadrul studiului 445-124 (a inclus pacienți cu vârsta de 6 ani, cu cel puțin una dintre cele 182 de mutații CFTR non-F508del considerate responsive la ELX/TEZ/IVA (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)) au fost randomizați în total 307 pacienți și au primit cel puțin o doză din tratamentul de studiu: 102 pacienți în grupul placebo și 205 pacienți în grupul ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dintre aceștia, un total de 299 pacienți (97,4%) au continuat studiul până la final și 297 pacienți (96,7%) au fost incluși în studiul de extensie în regim deschis. Pacienții au fost randomizați în raport 2 (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor): 1 (placebo) pentru a primi tratament timp de 24 de săptămâni, astfel:

- pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani, cu greutatea sub 30 kg au primit dimineața: ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg și seara: ivacaftor 75 mg;
- pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult, și toți pacienții cu vârsta de 12 ani și peste au primit dimineața: ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg și elexacaftor 200 mg și seara: ivacaftor 150 mg;
- grupul placebo: 2 comprimate dimineața și 1 comprimat seara.

În ceea ce privește modificarea absolută medie a concentrației clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 comparativ cu placebo, aceasta a fost de -28,3 mmol/l (IC 95%: -32,1; 24,5 mmol/l; $P < 0,0001$). S-a observat îmbunătățirea scorului CFQ-R în domeniul respirator (chestionar privind fibroza chistică-revizuit folosit ca un instrument de evaluare specific bolii, privind calitatea vieții asociată cu boala): o creștere medie de +17,5 puncte (IC 95%: [15,2 ; 19,8]) față de valoarea inițială, pe parcursul celor 24 de săptămâni de tratament cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, scorul final mediu fiind de 83,8 puncte din 100. În grupul placebo s-a observat o scădere a scorului cu -2,0 puncte (IC 95%: [-5,2 ; 1,3]), diferența între cele două grupuri fiind +19,5 puncte (IC 95%: [15,5 ; 23,5], $p < 0,0001$) în favoarea terapiei cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. În ceea ce privește creșterea indicelui de masă corporală, s-a observat o diferență medie: +0,47 kg/m² (IC 95%: [0,24 ; 0,69], $p < 0,0001$) în favoarea terapiei triple. Rezultatele studiului au evidențiat o creștere în greutate cu o diferență medie de +1,3 kg (IC 95%: [0,6; 1,9], $p < 0,0001$) în favoarea triterapiei ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. În ceea ce privește reducerea numărului de exacerbări pulmonare până în săptămâna 24: 18 pacienți tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor au raportat 21 de exacerbări, comparativ cu 26 de pacienți tratați cu placebo care au raportat 40 de exacerbări

pulmonare. Incidența anuală a fost estimată la 0,17 în grupul ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor față de 0,63 în grupul placebo, reprezentând un raport între cele două grupuri de 0,28 (IC 95% [0,15; 0,51], $p < 0,0001$).

A fost utilizată o limită minimă de vârstă de 6 ani, acest lucru fiind acceptabil, întrucât asocierea ELX/TEZ/IVA era deja indicată la copii (cu mutația F508del) și există suficiente date privind utilizarea la copii. Mai mult, copiii cu vârsta de ≥ 6 ani pot efectua teste de spirometrie fiabile. Aplicabilitatea tratamentului la grupa de vârstă 2-5 ani care prezintă mutații non-F508del poate fi extrapolată din datele privind subiecții mai mari, cu vârste între 6 și 12 ani, pe baza expunerii farmacocinetice (PK) comparabile și a procesului patologic comun, respectiv disfuncția proteinei CFTR.

Tabelul 4: Analizele de eficacitate primare și secundare, setul complet de analiză (studiul 445-124)

Analiză	Statistică	Placebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Primară			
Modificarea absolută a ppFEV ₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (ÎI 95%) Valoarea P Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) $P < 0,0001$ 8,9 (0,6)
Secundare			
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 (mmol/l)	Diferența între tratamente (ÎI 95%) Valoarea P Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; -24,5) $P < 0,0001$ -27,8 (1,1)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte)	Diferența între tratamente (ÎI 95%) Valoarea P Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) $P < 0,0001$ 17,5 (1,2)
Modificarea absolută a IMC de la momentul inițial până în săptămâna 24 (kg/m ²)	Diferența între tratamente (ÎI 95%) Valoarea P Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) $P < 0,0001$ 0,81 (0,07)
Modificarea absolută a greutateii corporale de la momentul inițial până în săptămâna 24 (kg/m ²)	Diferența între tratamente (ÎI 95%) Valoarea P Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) $P < 0,0001$ 2,4 (0,2)
Numărul de PEx până în săptămâna 24	Rată de risc (ÎI 95%) Valoarea P Număr de evenimente Rată de evenimente estimată pe an	Nu este cazul Nu este cazul 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) $P < 0,0001$ 21 0,17

IMC: indice de masă corporală; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică, revizuit; i.v.: intravenos; IVA: ivacaftor; LS: cele mai mici pătrate; n: mărimea subeșantionului; N: mărimea totală a eșantionului; P: probabilitate; PEx: exacerbare pulmonară; ppFEV1: valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; SwCl: clorură în transpirație; TEZ: tezacaftor

Studiul extins deschis VX21-445-125 aflat în desfășurare, constă în două părți succesive (partea A și partea B) a câte 96 de săptămâni de tratament fiecare, timp în care pacienții primesc terapie triplă cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor utilizând același regim de tratament ca în studiul 124. Obiectivul părții A constă în a evalua eficacitatea pe termen lung și farmacocinetica terapiei triple cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu fibroză chistică, cu vârsta de 6 ani și peste, fără o mutație F508del în gena CFTR. Obiectivul părților A și B constă în a evalua siguranța pe termen lung a terapiei triple cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Dintre cei 299 de pacienți care au finalizat Studiul 124, 297 subiecți au fost înscriși în studiul de extensie și au primit cel puțin o doză de tratament, constituind populația de analiză pentru eficacitate și siguranță. Până la data limită a analizei intermediare la 48 de săptămâni (2 iulie 2024), 278 de pacienți (93,6%) au finalizat vizita din săptămâna 48 de tratament, iar 19 pacienți (6,4%) au întrerupt prematur tratamentul din studiu înainte de această vizită, dintre care 8 pacienți (2,7%) din cauza unui eveniment advers și 6 pacienți (2,0%) din cauza sarcinii.

În grupul tratat cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în studiul 124, care a continuat acest tratament în studiul de extensie, variația absolută a VEMS (în % față de valoarea teoretică) a fost de 8,9 puncte (IC 95% [7,7 ; 10,0]) până în săptămâna 24 a studiului 124 și de 8,9 puncte (IC 95% [7,4 ; 10,3]) la săptămâna 48 a studiului 125 (adică un total de 72 săptămâni de tratament cu triterapie). În grupul placebo din studiul 124, care a început tratamentul cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la includerea în studiul de extensie, variația absolută a VEMS (în % față de valoarea teoretică) a fost de 8,1 puncte (IC 95% [6,1 ; 10,1]) la săptămâna 48 a studiului 125 (adică 48 săptămâni de tratament cu triterapie).

În grupul tratat cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în studiul 124, care a continuat acest tratament pe durata studiului de extensie, variația absolută a concentrației clorurilor în sudoare a fost de -27,8 mmol/L (IC 95% [-30,0 ; -25,6]) până în săptămâna 24 a studiului 124 și de -30,3 mmol/L (IC 95% [-33,3 ; -27,3]) în săptămâna 48 a studiului de extensie (adică un total de 72 săptămâni de tratament cu triterapie). În grupul placebo din studiul 124 care a început tratamentul cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la includerea în studiul de extensie, variația absolută a concentrației clorurilor în sudoare a fost de -28,3 mmol/L (IC 95% [-32,5 ; -24,1]) în săptămâna 48 a studiului de extensie (adică 48 săptămâni de tratament cu triterapie).

În grupul tratat cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în studiul 124, care a continuat acest tratament pe durata studiului de extensie, variația absolută a scorului CFQ-R în domeniul respirator a fost de 17,6 puncte (IC 95% [14,8 ; 20,5]) în săptămâna 48 a studiului de extensie (adică un total de 72 săptămâni de tratament cu triterapie) față de 17,5 puncte (IC 95% [15,2 ; 19,8]) la finalul studiului 124. În grupul placebo din studiul 124 care a început

tratamentul cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la includerea în studiul de extensie, variația absolută a scorului CFQ-R în domeniul respirator a fost de 15,1 puncte, IC 95% [11,2 ; 19,0] la săptămâna 48 a studiului de extensie (adică după 48 de săptămâni de tratament cu triterapie).

În grupul tratat cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în studiul 124, care a continuat acest tratament în studiul de extensie, IMC-ul a crescut cu + 0,81 kg/m² (IC 95% [0,68 ; 0,94]) până în săptămâna 24 a studiului 124 și cu 1,27 kg/m² (IC 95% [0,90 ; 1,64]) după cele 48 de săptămâni de tratament din studiul de extensie (adică un total de 72 săptămâni de tratament). În grupul placebo din studiul 124 care a început tratamentul cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la includerea în studiul de extensie, IMC-ul a fost de + 0,35 kg/m², (IC 95% [-0,16 ; 0,53]) la săptămâna 24 a studiului 124 și de + 1,32 kg/m², (IC 95% [0,80 ; 1,84]) după cele 48 de săptămâni de tratament cu triterapie în studiul de extensie.

În grupul tratat cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în studiul 124, care a continuat acest tratament în studiul de extensie, creșterea în greutate a fost de +2,4 kg (IC 95% [2,1 ; 2,8]) până în săptămâna 24 a studiului 124 și de 4,0 kg (IC 95% [3,0 ; 5,1]) după 48 săptămâni de tratament în studiul de extensie (adică un total de 72 săptămâni de tratament). În grupul placebo din studiul 124 care a început tratamentul cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la includerea în studiul de extensie, greutatea a crescut cu +1,2 kg (IC 95% [0,6 ; 1,17]) la săptămâna 24 a studiului 124 și cu + 4,2 kg (IC 95% [2,8 ; 5,6]) după cele 48 săptămâni de tratament cu triterapie în studiul de extensie.

Analiza exacerbarilor a fost realizată pe pacienții randomizați în grupul tratat cu triterapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și care au primit cel puțin o doză de tratament în studiul inițial și/sau pacienții care au primit cel puțin o doză de tratament în studiul de extensie. După 72 săptămâni de tratament cu triterapie, 82 pacienți (26,7%) au raportat 139 exacerbari. Rata anualizată a exacerbarilor pulmonare a fost estimată la 0,25 (IC 95% [0,18 ; 0,34]). Pentru pacienții care au primit placebo în studiul 124, apoi triterapie în studiul de extensie, rata anualizată estimată a exacerbarilor a fost de 0,17 (IC 95% [0,10 ; 0,30]) după 48 săptămâni de tratament cu triterapie; această rată a fost de 0,63 (IC 95% [0,38 ; 1,04]) în primele 24 săptămâni sub placebo.

Studiul CFD-016 a fost un studiu observațional, retrospectiv, de evaluare a rezultatelor clinice din practica reală la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, datele provenind din Registrul Pacienților al Fundației pentru Fibroză Chistică din SUA. Pacienții prezentau cel puțin o mutație responsabilă la IVA/TEZ/ELX și nu prezentau mutație F508del. Un total de 422 pacienți au fost evaluați cu un total de 82 mutații non-F508del responsive la IVA/TEZ/ELX. Valoarea ppFEV1 medie la momentul inițial a fost de 74,15%. După urmărirea pe o durată mediană de 1,31 ani, modificarea medie a ppFEV1 a fost de 4,53% (IC 95%: 3,5; 5,56). Aproape toate subgrupurile clasificate în funcție de mutația CFTR care au inclus ≥5 pacienți au prezentat o îmbunătățire a ppFEV1 în acest timp, cu excepția subgrupului purtător al mutației R74W. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri și în ceea ce privește greutatea corporală și indicele de masă corporală, iar numărul exacerbațiilor pulmonare a scăzut cu 53% (IC 95%: 42 - 62%).

În Franța a existat un program compasional privind utilizarea combinației elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor la persoanele cu fibroză chistică fără varianta F508del a genei CFTR, care a oferit date din viața reală pentru 497 de pacienți cu fibroză chistică cu vârsta ≥ 6 ani. Acesta a fost un studiu observațional prospectiv desfășurat între mai 2022 și martie 2024. Participanții non-F508del au fost recrutați din 47 de centre de fibroză chistică din Franța și au primit un tratament de probă timp de 4-6 săptămâni cu elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Dintre cei 479 de pacienți cu fibroză chistică fără mutația F508del, 114 pacienți prezentau una dintre cele 177 de variante CFTR aprobate de FDA, în timp ce alți 365 au fost incluși fără o variantă aprobată de FDA. S-a concluzionat că 290 din 479 de pacienți (61%) au prezentat un răspuns clinic pozitiv la tratament. Răspunsuri au fost observate la: 109 din 114 pacienți (96%) cu o variantă aprobată de FDA, 181 din 365 pacienți (50%) fără o variantă aprobată de FDA. Îmbunătățirea generală a ppFEV1 a fost de 7,75%, similar cu rezultatele observate în studiul CFD-016 (~4,5%) și studiul 124 (~9,5%). Îmbunătățiri semnificative ale ppFEV1 și ale concentrației de clorură în sudoare (SwCl) au fost observate în rândul respondenților. În ansamblu, datele sunt în concordanță cu cele din studiile clinice anterioare și din registrele naționale.

RCP-ul medicamentului Kalydeco enumeră o serie de mutații CFTR identificate ca fiind responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pe baza datelor clinice și/sau datelor in vitro. Pe lângă acestea, există un număr limitat de pacienți care prezintă mutații care nu sunt enumerate și care pot răspunde la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. În aceste cazuri, ivacaftor în asociere cu IVA/TEZ/ELX poate fi luat în considerare atunci când medicul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale și sub supraveghere medicală atentă. Sunt excluși pacienții cu două mutații de clasă I (nule) (mutații despre care se cunoaște că nu produc proteina CFTR), întrucât nu se așteaptă ca aceștia să răspundă la terapia modulatoră.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse prezentate de pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li s-a administrat ivacaftor au fost cefalee (23,9%), durere orofaringiană (22,0%), infecție a tractului respirator superior (22,0%), congestie nazală (20,2%), durere abdominală (15,6%), rinofaringită (14,7%), diaree (12,8%), amețeală (9,2%), erupție cutanată tranzitorie (12,8%) și prezența de bacterii în spută (12,8%). Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut la 12,8% dintre pacienții tratați cu ivacaftor față de 11,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, cele mai frecvente reacții adverse au fost congestie nazală (26,5%), infecție a tractului respirator superior (23,5%), creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (14,7%), erupție cutanată tranzitorie (11,8%) și prezența de bacterii în spută (11,8%).

Reacțiile adverse grave au inclus durere abdominală (0,9%) și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (1,8%) la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, în timp ce reacții adverse grave de erupție cutanată tranzitorie au fost raportate la 1,5% dintre pacienții cu vârsta de 12 ani și peste tratați cu o schemă combinată cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Kalydeco (Ivacaftor) este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **7 state membre** ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Danemarca, Franța, Germania, Irlanda, Luxemburg, Suedia.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI IVACAFTORUM** și DC Kalydeco 75 mg comprimate filmate, Kalydeco 150 mg comprimate filmate, pentru indicația: **Kalydeco comprimate este indicat:** în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adultilor, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR și DC Kalydeco 59,5 mg granule în plic, Kalydeco 75 mg granule în plic, pentru indicația **Kalydeco granule este indicat:** în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR, întrunește criteriile de adăugare 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, SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.4: Mucoviscidoză.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI DCI IVACAFTORUM** și DC Kalydeco 75 mg comprimate filmate, Kalydeco 150 mg comprimate filmate, pentru indicația: **Kalydeco comprimate este indicat:** în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adultilor, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR și DC Kalydeco 59,5 mg granule în plic, Kalydeco 75 mg

granule în plic, pentru indicația **Kalydeco granule este indicat:** în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei CFTR.

Referințe bibliografice:

1. RCP Kalydeco, INN-ivacaftor
2. Epar Kaftrio, INN-elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
3. HAS KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, 60 mg/40 mg/80 mg, 75 mg/50 mg/100 mg, KALYDECO 59,5 mg, 75 mg, 150 mg,
4. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165727/dec_165727_ro.pdf
5. Kaftrio, INN-elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

Raport finalizat în data de: 01.10.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Medic Sp. Mihaela Lavinia Popescu