



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM

INDICAȚII: Kaftrio comprimate este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)

Kaftrio granule este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)

Data depunerii dosarului	51198
Nr. dosarului	25.07.2025

Adăugarea unui nou segment populațional





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ivacaftorum+ Tezacaftorum + Elexacaftorum
1.2. DC: Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate; Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate; KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic; Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic
1.3. Cod ATC: R07AX32
1.4. Data primei autorizări: 21 august 2020
1.5. Deținătorul de APP: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, Ireland
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat granule
Concentrații	37,5 mg/25 mg/50 mg; 75 mg/50 mg/100 mg (pt. comprimate) 75 mg/50 mg/100 mg; 60 mg/40 mg/80 mg (pt. granule)
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. PCTFE/PVC/hârtie/Al x 56 (4 x 14) compr. film. ambalaj de 28 plicuri din BOPET/PE/Foil/PE (4 portofele săptămânale, fiecare cu 7 plicuri)

- 1.8. Preț conform Ordinului Nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (comprimate filmate și granule)	49640,70 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (comprimate filmate)	886.44 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (granule)	1,772.88 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP KAFTRIO

Kaftrio comprimate este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR).

Kaftrio granule este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR).

Doza la pacienți adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, respectiv la pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani trebuie să se administreze conform Tabelului 1.

Tabelul 1: Recomandări privind administrarea dozei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste			
Vârsta	Greutatea	Doza de dimineață	Doza de seară
Între 6 și <12 ani	<30 kg	Două comprimate ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat ivacaftor 75 mg
Între 6 și <12 ani	≥30 kg	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	-	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat ivacaftor 150 mg

Tabelul 1: Recomandări privind administrarea dozei la pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani			
Vârsta	Greutatea	Doza de dimineață	Doza de seară
Între 2 și mai puțin de 6 ani	10 kg și <14 kg	Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule	Un plic de ivacaftor 59,5 mg granule
	≥14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide.

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 (Clasificarea 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 (Clasificarea 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 (Clasificarea 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 (IVA) la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite, întrucât nu sunt disponibile în prezent date clinice pentru susținerea altor moduri de administrare; mestecarea sau zdrobirea comprimatului nu sunt recomandate.

Întregul conținut al fiecărui plic de granule trebuie amestecat cu o linguriță (5 ml) de aliment moale sau lichid adecvat vârstei, iar amestecul trebuie consumat complet. Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei. Fiecare plic este pentru o singură utilizare. Odată amestecat, medicamentul s-a dovedit a fi stabil timp de o oră și, prin urmare, trebuie ingerat în această perioadă. Câteva exemple de alimente moi sau lichide includ piure de fructe sau legume, iaurt, apă, lapte sau suc. O masă sau o gustare care conține lipide trebuie consumată chiar înainte sau după administrare.

Kaftrio trebuie luat cu alimente cu conținut lipidic. Exemple de mese sau gustări cu conținut lipidic sunt cele pregătite cu unt sau uleiuri ori cele care conțin ouă, brânzeturi, nuci, lapte integral sau cărnuri.

În timpul tratamentului cu Kaftrio trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP Kaftrio.

Mecanism de acțiune

ELX și TEZ sunt corectori ai CFTR care se leagă de diferite locuri de pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și traficului CFTR pentru a crește cantitatea de proteină CFTR livrată la nivelul suprafeței celulei, comparativ cu fiecare moleculă în parte. IVA potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei.

Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR, așa cum este măsurată prin transportul clorurii mediat de CFTR.

Statutul medicamentului Kaftrio: Medicamentul Kaftrio are desemnare de medicament orfan până la data de 21 august 2030, conform informațiilor furnizate pe site-ul Community Register.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Medison Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum și DC Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate; Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate, Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic, Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic și indicațiile terapeutice menționate la punctul 1.9 prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,, respectiv adăugarea unui nou segment populațional.

2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI IVACAFITORUM+ TEZACAFITORUM + ELEXACAFITORUM

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate 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 Ivacaftorum+ Tezacaftorum + Elexacaftorum se află în prezent în HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, în program P6: Programul național de diagnostic și tratament al bolilor rare și sepsis sever, Subprogram P6.4 Mucoviscidoză din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte din Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,



Medicamentele listate în P6.4 sunt prezentate în tabelul următor:

P6.4: Mucoviscidoză		
1.	Clarithromycinum	J01FA09
2.	Tobramycinum**	J01GB01
3.	Dornaza alfa**	R05CB13
4.	Pancreatinum**	A09AA02
5.	Ivacaftorum**	R07AX02
6.	Colistimetat de Sodiu** ^Ω	J01XB01
7.	Lumacaftorum + Ivacaftorum** ^{1*)}	R07AX30
*) Poziția 7 a fost introdusă de la data de 1 martie 2022.		
8.	Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum** ¹	R07AX32

Protocolul terapeutic aferent DCI Ivacaftorum+ Tezacaftorum + Elexacaftorum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM^{*)}

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 59,5 mg, 75 mg sau 150 mg la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
- Vârsta de 2 ani și peste
- Test genetic care să confirme prezența mutației

• 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 2 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă mutația menționată 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 (componenta ivacaftor)

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice
- Renunțarea la tratament din partea pacientului
- Întreruperea din cauza reacțiilor adverse
- Absența eficienței

Se consideră că tratamentul este eficient dacă se constată:

- Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
- creșterea FEV1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
- Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
- Îmbunătățirea BMI

• 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

Forma de prezentare

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule - plicuri

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule - plicuri

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniția doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației indicate în criteriile de includere.

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:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare. Plicurile se dizolvă în alimente semisolide sau lichide (piure de fructe, iaurt, lapte, budinca), la temperatura camerei, condiție în care amestecul este stabil 1 oră.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.

Contraindicații: IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Atenționări și precauții speciale:

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2.

Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A				
Inhibitori moderați ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4*)
Doza de dimineață	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX 1 plic IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA 1 plic IVA	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX 1 plic IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA 1 plic IVA
Doza de seară ^	Nici o doză			
*) Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative.				
^ Doza de seară de un comprimat/plic de IVA nu trebuie administrată.				
Inhibitori puternici ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4#)
Doza de dimineață	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Nici o doză	Nici o doză	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX
	1 plic IVA/TEZ/ELX de 2 ori pe săptămână la interval de 3 - 4 zile			
Doza de seară^	Nici o doză			
#) Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile.				
^ Doza de seară de un comprimat/plic de IVA nu trebuie administrată.				

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 (vezi Tabelul 3). 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).

Tabelul 3: 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 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	Nu trebuie utilizat
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat/1 plic de IVA)	Nici un comprimat/plic de IVA	Nu trebuie utilizat

*) La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.

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.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra IVA/TEZ/ELX	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoare (Hypericum perforatum)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicina, Claritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Inhibitori puternici ai CYP3A - vezi recomandări tabel 2
Fluconazol, eritromicină	Crește nivelul plasmatic	Inhibitori moderați ai CYP3A - vezi recomandări tabel 2
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Warfarină și derivați	crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
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. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. În ceea ce privește alăptarea 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 IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

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

Tabelul 5. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior*), rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*), gripă*)	frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie*)	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*), amețea*)	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemie membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară mai puțin	frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană, congestie nazală*)	foarte frecvente
	Rinoree*), congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*)	frecvente
	Respirație șuierătoare*)	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*), durere abdominală*)	foarte frecvente
	Greață, durere abdominală în cadranul superior*), flatulență*)	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*), aspartat aminotransferază crescută*)	frecvente
	Leziune hepatică ⁷⁾	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale ⁷⁾	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eruipție cutanată tranzitorie*)	foarte frecvente
	Acnee*), prurit*)	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Formațiune mamară	frecvente
	Infecția sânilor, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*)	frecvente
	Tensiune arterială crescută*)	mai puțin frecvente

*) Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

⁷⁾ Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.



6. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFITORUM+ TEZACAFITORUM+ELEXACAFITORUM

La includerea în Programul de tratament cu IVA/TEZ/ELX se va completa Fișa de evaluare clinică inițială (anexa 1) 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 (anexa 1)
- Luna a 1/3/6/9/a de la inițierea tratamentului (anexa 2), datele fiind completate conform planului de monitorizare
- Luna a 12 -1 și ulterior anual (anexa 3)
- 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.

7. 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. 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.

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 ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Date de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
[] DA [] NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză și indicația de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutația specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** - clinică și paraclinică (anexa 1 a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, *adăugarea este definită ca „inclusiunea 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.”

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienții cu fibroză chistică

Fibroza chistică (FC) este o boală cu transmitere boală autosomal recesivă, cauzată de mutații la nivelul genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR). Această genă este responsabilă de exprimarea unei proteine denumite regulatorul de conductanță transmembranară a FC. Proteina reglează transportul clorurii în organism și este de fapt un canal ionic de clor situat la nivelul pulmonar, pancreasului, tractului intestinal, ficatului, sau ductului deferans.

Au fost descoperite peste 2000 de mutații genice CFTR, dar nu toate cauzează FC. Principalul mecanism patogenetic în fibroza chistică este un defect al pompei de transport celular Na^+/Cl^- , cu un defect în reglarea Na^+ și Cl^- prin membranele celulare la locul cunoscut sub numele de situs CFTR.

Cea mai frecventă mutație este deleția fenilalaninei la locusul 508, denumit delta (Δ) F508. Persoanele cu fibroză chistică care nu poartă cel puțin o mutație F508del sunt rare (~20% din populația cu fibroză chistică) și au mutații CFTR care sunt rare.

În funcție de mecanismele prin care este perturbată funcția CFTR, mutațiile CFTR pot fi clasificate astfel:

- Mutații de clasa I: Producție defectuoasă de proteine
- Mutații de clasa II: Procesare defectuoasă a proteinelor
- Mutații de clasa III: Reglare defectuoasă
- Mutații de clasa IV: Conducere defectuoasă a clorurii
- Mutații de clasa V: Cantități reduse de proteină CFTR funcțională (transcripție mai mică).

Pacienții cu FC au disfuncții ale glandelor exocrine care implică mai multe organe, cu producerea de mucus dens în arborele bronșic, ceea ce determină apariția bronșiectaziilor, infecțiilor respiratorii cronice și insuficiența enzimatică pancreatică la care se asociază și prezența complicațiilor.

Speranța de viață a pacienților cu FC a crescut în ultimii ani, însă, majoritatea pacienților decedează înainte de vârsta de patruzeci de ani, datorită în principal componentei pulmonare a bolii (46,8% din totalul deceselor în 2021). Vârsta mediană actuală a decesului la un pacient cu fibroză chistică este de 33 de ani.

În Europa, vârsta mediană de diagnostic 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 2021.

54.000 de persoane în Europa (inclusiv Rusia, Turcia și Israel) și 32.000 de persoane în Statele Unite au fost diagnosticate cu FC în 2021.

Incidența și prevalența FC variază între grupurile rasiale. FC este considerabil mai frecventă în populațiile caucaziene din Europa și America de Nord decât în populațiile asiatice și africane.

Prevalența fibrozei chistice este variabilă în diferite state membre UE sau țări din spațiul economic european.

Tabel nr. 1 Prevalența FC estimată în țările din Europa

	ECFSR (2021 Report) ^a			Estimated Prevalence	
	CF Cases (n)	Estimated Coverage (%)	Estimated CF Cases (n)	Total Population ^b	CF Cases Per 10,000 Persons
Austria	877	>90	974	8,922,082	1.09
Belgium	1387	>90	1,541	11,611,420	1.33
Bulgaria	208	87	239	6,885,868	0.35
Croatia	148	>95	156	4,060,136	0.38
Cyprus	34	>80	43	1,244,188	0.34
Czech Republic	681	99	688	10,510,751	0.65
Denmark	561	99	567	5,854,241	0.97
Finland	97	90	108	5,535,992	0.19
France	7,136	>90	7,929	64,531,444	1.23
Germany	6,789	80	8,486	83,408,555	1.02
Greece	618	80	773	10,445,365	0.74
Hungary	508	98	518	9,709,786	0.53
Iceland	14	>90	16	370,335	0.42
Ireland	1,325	89	1,489	4,986,526	2.99
Italy	5,994	98	6,116	59,240,330	1.03
Latvia	47	>90	52	1,873,919	0.28
Lithuania	41	70	59	2,786,651	0.21
Luxembourg ^c	28	60	47	639,321	0.73
Netherlands	1,596	95	1,680	17,501,696	0.96
Norway	344	85	405	5,403,021	0.75
Poland	1,430	84	1,702	38,307,726	0.44
Portugal	366	>95	385	10,290,103	0.37
Romania	268	54	496	19,328,560	0.26
Slovakia	295	>90	328	5,447,622	0.60
Slovenia	118	>95	124	2,119,410	0.59
Spain	2,532	83	3,051	47,486,935	0.64
Sweden	765	>95	805	10,467,097	0.77
Total	34,207	--	38,776	448,969,075	0.86

EEA: European Economic Area; EU: European Union ^a ECFSR (2021 Report) data not available for the following countries: Estonia, Malta, Liechtenstein, and Northern Ireland ^b Total population based on United Nations, Population Division, World Population Prospects 2022 ^c In Luxembourg, an adult centre did not provide data for 2021.

Sursa: 20 March 2025, EMA/OD/0000160021, EMADOC-1700519818-2048829, Committee for Orphan Medicinal Products

FC severă este caracterizată printr-o pierdere completă sau aproape completă a funcției CFTR. Se caracterizează printr-un debut precoce și o progresie relativ rapidă a bolii, cu concentrații de clorură în transpirație de obicei mai mari de 90 mmol/l.

În schimb, mutațiile care determină o reducere modestă a transportului de clorură mediat de CFTR (de exemplu, mutațiile funcției reziduale) determină o progresie mai lentă a simptomelor și concentrații mai scăzute de clorură în transpirație.

Criteriile complete de diagnostic pentru fibroza chistică conform ECFS (European Cystic Fibrosis Society) sunt:

- prezența unui rezultat pozitiv la testul NBS (Newborn blood spot) *sau*
- caracteristici clinice sugestive pentru FC, inclusiv, dar fără a se limita la, bronșiectazie difuză; culturi pozitive în spută pentru un agent patogen asociat FC (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa*); insuficiență pancreatică exocrină; sindrom de pierdere a sărurilor de sodiu și clor, *și*
- azoospermie obstructivă la bărbați *și*
- o concentrație de clorură în sudoare > 59 mmol/L și/sau două mutații CFTR cauzatoare de FC în trans6.

Cele mai frecvente manifestări ale fibrozei chistice includ leziuni pulmonare structurale, infecții și inflamații, insuficiență pancreatică și afectări gastrointestinale. Alte comorbidități și complicații legate de fibroza chistică pot include boli hepatice, infecții sinusale, boli cronice osoase (de exemplu, osteopenie și osteoporoză), artropatie asociată cu fibroza chistică, precum și infertilitate la bărbați și într-o măsură mai mică, la femei.

Un declin al funcției pulmonare (raportat ca ppFEV1) este asociat în mod constant atât cu morbiditatea, cât și cu mortalitatea la persoanele cu FC. Este important de menționat că un nivel ppFEV1 <30 este asociat cu o supraviețuire pe termen lung foarte slabă, cu o supraviețuire mediană de <5 ani, cu excepția cazului în care se efectuează un transplant pulmonar.

Deși terapiile convenționale pentru fibroza chistică, cum ar fi mucoliticele, antibioticele, bronhodilatatoarele și suplimentele cu enzime pancreatice, joacă un rol esențial în gestionarea simptomelor și complicațiilor fibrozei chistice, acestea nu corectează disfuncția proteinei CFTR care cauzează boala. Prin urmare, obiectivele lor terapeutice și mecanismele de acțiune sunt fundamentale diferite de cele ale modulatorilor CFTR (CFTRm) precum Kaftrio, care vizează direct proteina defectă. CFTRm au demonstrat îmbunătățiri semnificative atât în rezultatele pulmonare, cât și în cele extrapulmonare și s-a demonstrat că modifică cursul bolii FC prin încetinirea sau oprirea ratei de declin a funcției pulmonare, reducerea ratei exacerbărilor pulmonare și reducerea riscului de deces și transplant pulmonar.

Funcția pulmonară scade cu aproximativ 1 până la 3 puncte procentuale anual la persoanele cu fibroză chistică care nu sunt tratate cu un CFTRm, rata declinului accelerându-se în adolescență și la începutul vârstei adulte. În absența unui tratament CFTRm, simptomele respiratorii sunt raportate de pacienți ca fiind unul dintre cele mai îngrijorătoare aspecte ale fibrozei chistice, alături de colonizarea bacteriană și problemele gastrointestinale și nutriționale. Pacienții cu fibroză chistică care nu sunt tratate cu terapie CFTRm raportează cel mai frecvent simptome, precum tuse excesivă (53,9%), fatigabilitate (50,9%), senzație de constricție toracică (33,8%), dificultăți de respirație (40,1%) și durere cronică (18,0%).

Pacienții cu fibroză chistică prezintă adesea exacerbări pulmonare, care se caracterizează prin agravarea periodică a statusului respirator, inclusiv o creștere acută a semnelor și simptomelor de infecție pulmonară, împreună cu agravarea funcției pulmonare. Pacienții care prezintă exacerbări pulmonare manifestă de obicei tuse intensă și producție crescută de mucus, dificultăți de respirație, scădere a nivelului de energie și a apetitului, pierdere în greutate și scăderea funcției pulmonare (de ex. ppFEV1). Tratamentul exacerbărilor pulmonare necesită adesea terapie intravenoasă cu antibiotice.

Utilizând date de la pacienții din Studiul Epidemiologic din SUA privind FC din 2013 (înainte de utilizarea pe scară largă a CFTRm), s-a raportat că pacienții cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani au avut o medie de aproximativ 1,2 exacerbări pulmonare pe pacient-an.

În rândul pacienților canadieni, europeni și americani cu vârsta ≥ 12 ani care nu au fost tratați cu CFTRm, rata anuală a exacerbărilor pulmonare a variat între 0,9410 și 1,3.

Majoritatea pacienților care prezintă mutații non-F508del, non-Clasa I, în absența terapiei cu CFTRm, au o funcție pulmonară precară, cu valori medii ale ppFEV1 mult sub normal, <90 . Fără acces la un tratament care vizează cauza subiacentă a bolii lor, acești pacienți pot experimenta un declin precoce al funcției pulmonare, exacerbări pulmonare și spitalizări frecvente, îngrijiri medicale costisitoare și deces prematur. Societatea Europeană de Fibroză Chistică (ECFS) a recunoscut nevoia neacoperită substanțială în această populație și a publicat îndrumări intermediare bazate pe dovezi care recomandă ca pacienții cu FC și cu cel puțin o mutație non-F508del responsivă să fie luați în considerare pentru terapia CFTRm.

În noiembrie 2023, DAPP Kaftrio a depus la EMA documentația pentru o variație care a vizat actualizarea indicației pentru Kaftrio (IVA/TEZ/ELX) și Kalydeco (IVA) administrate în regim combinat, **prin adăugarea pacienților cu fibroză chistică cu vârsta de 2 ani și peste care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR).**

În susținerea cererii de includere a pacienților cu mutații de tip non-Clasa I DAPP a depus date dintr-o serie de studii clinice, dovezi RWE și date din analize in vitro.

Procedura a primit nr. EMEA/H/C/xxxx/WS/2551, iar raportul de evaluare CHMP a fost publicat pe 27 februarie 2025.

Utilizarea IVA/TEZ/ELX la pacienții cu FC și ≥ 1 mutație non-F508del, non-Clasa I, a fost susținută de dovezi din studii clinice: Studiul 445-124, date intermediare din Studiul 445-125 și un studiu de fază 2 la pacienți cu o mutație N1303K, dovezi din lumea reală (studiul CFD-016 utilizând Registrul SUA pentru FC pentru mutațiile care răspund la FRT, studii RWE suplimentare și analize in vitro.

În cele ce urmează prezentăm succint detalii privind studiile clinice care au stat la baza actualizării indicației din RCP Kaftrio.

Studiul 124 (VX21-445-124), denumit și studiul 445-124 a fost un studiu de 24 săptămâni, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu grup paralel, la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste. Au fost eligibili pentru studiu pacienții care prezentau cel puțin o mutație calificată CFTR non-F508del responsivă la IVA/TEZ/ELX și care nu prezentau o mutație care impunea excluderea (altă mutație responsivă la IVA/TEZ/ELX).

Un număr de 307 pacienți au fost înrolați și li s-a administrat doza de medicament în funcție de vârstă și greutatea corporală. Pacienților cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 și <12 ani și greutatea corporală <30 kg la momentul inițial ($n=31$) li s-au administrat ELX 100 mg qd/TEZ 50 mg qd/IVA 75 mg q12h.

Pacienților cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 și <12 ani și greutatea corporală ≥ 30 kg la momentul inițial li s-au administrat ELX 200 mg qd/TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12 ore.

Pacienților cu vârsta ≥ 12 ani la momentul inițial li s-au administrat ELX 200 mg qd/TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12 ore. Pacienții aveau o valoare a ppFEV1 $\geq 40\%$ și $\leq 100\%$ și vârsta de 6 ani sau peste la selecție.

Valoarea ppFEV1 medie la momentul inițial a fost de 67,7% (interval: 34,0%; 108,7%).

Pacienții din aceste studii au continuat să ia terapiile lor pentru FC (de exemplu, bronhodilatatoare, antibiotice inhalabile, dornază alfa și soluție salină hipertonică), dar au încetat orice terapie modulatorie a CFTR anterioară, cu excepția medicamentelor de studiu. Pacienții aveau un diagnostic confirmat de FC.

Criteriul final de evaluare primar al eficacității a fost modificarea absolută medie a ppFEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24.

Criteriile finale de evaluare secundare au fost modificarea absolută a clorurii din transpirație, scorului domeniului respirator CFQ-R, parametrilor de creștere (IMC, greutate corporală) și numărului de exacerbări pulmonare.

Tabelul 11: 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 <i>P</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) <i>P</i> <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 <i>P</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; -24,5) <i>P</i> <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 <i>P</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) <i>P</i> <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 <i>P</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) <i>P</i> <0,0001 0,81 (0,07)
Modificarea absolută a greutății corporale de la momentul inițial până în săptămâna 24 (kg/m ²)	Diferența între tratamente (ÎI 95%) Valoarea <i>P</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) <i>P</i> <0,0001 2,4 (0,2)
Numărul de PEx până în săptămâna 24	Rată de risc (ÎI 95%) Valoarea <i>P</i> Număr de evenimente Rată de evenimente estimată pe an	Nu este cazul Nu este cazul 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) <i>P</i> <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; <i>P</i> : probabilitate; PEx: exacerbare pulmonară; ppFEV ₁ : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; SwCl: clorură în transpirație; TEZ: tezacaftor			

Sursa: RCP Kaftrio

Studiul CFD-016 (VX22-CFD-016) a furnizat date din lumea reală provenite de la 422 de pacienți din SUA cu vârsta ≥6 ani, cu 82 de mutații unice, non-F508del, care răspund la IVA/TEZ/ELX, inclusiv 64 de mutații care nu au fost evaluate în studiul 124.

Obiectivul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de îmbunătățirea medie a ppFEV₁ pe parcursul tuturor măsurătorilor efectuate pe parcursul a 12 luni de la data post-indexare.

Obiectivele secundare de evaluare au inclus parametri nutriționali (IMC, greutate și scorurile *z* asociate) înainte și după inițierea IVA/TEZ/ELX și rata exacerbărilor pulmonare ajustată în funcție de expunere. Au fost

efectuate analize suplimentare pe subgrupuri pentru ppFEV1 pentru a evalua participanții cu utilizare anterioară de CFTRm.

Rezultate obținute au evidențiat că abaterea standard medie (SD) a ppFEV1 la momentul inițial a fost de 75,8 (18,0) pentru grupul de studiu și a fost similară în cohortele tratate cu CFTRm și cele netratate anterior cu CFTRm. După inițierea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX, modificarea medie absolută a ppFEV1 pe parcursul perioadei de urmărire a fost de +4,5 (CI 95%: 3,5, 5,6). Modificarea medie absolută a ppFEV1 a fost de +6,1 (CI 95%: 4,4, 7,8) în grupul netratat anterior cu CFTRm și de +3,3 (CI 95%: 2,1, 4,6) în grupul tratat cu CFTRm.

Rata medie anualizată a exacerbărilor pulmonare la momentul inițial (CI 95%) a fost de 0,43 (0,38, 0,48) pentru grupul de studiu general, 0,37 (0,32, 0,43) pentru grupul tratat cu CFTRm și 0,51 (0,43, 0,59) pentru grupul netratat anterior cu CFTRm. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX a redus semnificativ rata anualizată a exacerbărilor pulmonare în perioada de urmărire, cu o reducere medie a riscului (CI 95%) de 53% (42%, 62%) în cohorta de studiu generală.

Abaterea standard medie a IMC inițial a fost de 24,3 (6,0) kg/m² și 18,6 (3,9) kg/m² pentru participanții cu vârsta ≥12 ani și respectiv 6 – 11 ani.

Creșteri ale IMC au fost observate pe parcursul perioadei de urmărire, cu o modificare medie absolută (CI 95%) a IMC față de valoarea inițială de 0,7 (0,4, 1,0) și 0,4 (0,1, 0,8) pentru participanții cu vârsta ≥12 ani și respectiv 6 – 11 ani.

Acest studiu demonstrează beneficiile clinice ale IVA/TEZ/ELX la participanții din SUA cu mutații non-*F508del*, care răspund la IVA/TEZ/ELX și a prezentat rezultate în general consistente cu alte studii din lumea reală la nivel global.

Agenția Franceză pentru Medicamente (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a lansat un program de utilizare compasională pentru a extinde accesul la IVA/TEZ/ELX la toți pacienții cu FC cu vârsta ≥12 ani, fără o mutație *F508del* și cu boală pulmonară avansată, dar fără transplant pulmonar anterior. Acest program a fost ulterior extins în iunie 2023 pentru a include toți pacienții cu FC cu vârsta ≥6 ani fără o mutație *F508del*, indiferent de severitatea bolii lor.

479 de pacienți au fost tratați inițial cu IVA/TEZ/ELX pe o perioadă de evaluare de 4-6 săptămâni, iar 290/479 (68%) pacienți au fost clasificați ca respondenți. Dintre acești pacienți care au răspuns la tratament, 114/290 au avut cel puțin o mutație CFTR aprobată de FDA (adică cel puțin una dintre cele 177 de mutații care răspund la IVA/TEZ/ELX, bazate pe dovezi in vitro care au servit drept bază pentru aprobarea inițială în SUA în decembrie 2020), 28/114 având anterior utilizare de CFTRm. În total, 181/290 dintre pacienții care au răspuns la tratament nu au avut o mutație CFTR aprobată de FDA, iar 4/181 au avut anterior utilizare de CFTRm.

Pacienților care au răspuns la tratament li s-a acordat acces continuu la IVA/TEZ/ELX, ceea ce a dus la îmbunătățiri semnificative față de valorile inițiale ale clorurii din transpirație, ppFEV1 și greutatea corporale (mutații aprobate de FDA: -44,5 mmol/L, +11,1 puncte procentuale, +1,6 kg; nicio mutație aprobată de FDA: -20,5 mmol/L, +13,2 puncte procentuale, +1,4 kg; tratament anterior cu IVA: -11,2 mmol/L, +4,9 puncte procentuale, +0,1 kg).

Studii în care să fie înrolați pacienți cu vârstă de 2 ani nu au fost prezentate în raportul de evaluare european (EPAR). Conform EPAR 2025, s-a agreeat extrapolarea rezultatelor observate la copiii cu vârsta peste 6 ani la grupa de vârstă mai mică, formată din pacienți de la 2 ani.

3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ivacaftorum+ Tezacaftorum + Elexacaftorum este rambursat pentru indicațiile de la punctul 1.9 în 7 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca, Franța, Germania, Irlanda, Luxemburg și Suedia.

4. CONCLUZII

Fibroza chistică (FC) este o boală care provoacă leziuni cronice, progresive la nivelul organelor, provocând o serie de simptome severe, complicații frecvente și mortalitate prematură.

În prezent, nu există soluție pentru vindecarea FC, dar intervenția timpurie este crucială pentru a încetini progresia bolii și a preveni deteriorarea ulterioară.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare **medicamentul cu DCI Ivacaftorum+ Tezacaftorum + Elexacaftorum întrunește criteriile de adăugare a unui nou segment populațional** 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* pentru indicațiile aprobate centralizat și menționate la punctul 1.9.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Ivacaftorum+ Tezacaftorum + Elexacaftorum** indicat *pentru tratamentul fibrozei chistice la pacienții cu vârsta de 2 și peste, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice.*

Raport finalizat în 29 septembrie 2025

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Kaftrio
6. EPAR Kaftrio
7. Mahic, 2024; Vertex, 2023

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Sef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu