



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFITORUM

INDICAȚIA: Fibroza chistică

Data depunerii dosarului

23.07.2019

Număr dosar

144

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IVACAFTORUM

1.2. DC: Kalydeco granule in plic 50 mg, 75 mg, comprimate filmate 150 mg

1.3 Cod ATC: R07AX02

1.4. Data eliberării APP: 22 iunie 2012

1.5. Deținătorul APP: Vertex Pharmaceuticals (Irland) Limited reprezentat prin Medison Pharma S.R.L.

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Granule plic, Comprimate filmate
Concentrația	50mg, 75mg, 150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Granule plic 50mg, 75 mg - ambalaj cu 56 plicuri (4 X 14) Comprimate filmate 150 mg – cutie cu blist. Aclar/AI X 56 comprimate Comprimate filmate 150 mg – cutie cu un flacon HDPE X 56 comprimate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 50 mg	88363,26 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1577,91 Lei/plic
Prețul cu amănuntul pe ambalaj 75	88363,26 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1577,91 Lei/plic
Prețul cu amănuntul pe ambalaj 150	87259,45 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1558,20 Lei/plic

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Kalydeco:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Kalydeco <u>comprimate</u> este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și	In monoterapie la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult doza	Tratament cronic.

peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult, cu fibroză chistică (FC) care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R.

Kalydeco granule este indicat pentru tratamentul copiilor cu fibroza chistica (FC) cu vârsta de 12 luni și peste și cu greutatea cuprinsă între 7 kg și sub 25 kg, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R

recomandată este de un comprimat de Kalydeco 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Pentru sugarii cu vârsta de cel puțin 12 luni, copiii mici și copiii doza recomandată este conform Tabelului 1.

Tabelul 1. Doze recomandate pentru pacienții cu vârsta de 6 luni și peste:

Greutate	Doză	Doză zilnică totală
≥ 5 kg și < 7 kg	25 mg granule administrate pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic	50 mg
≥ 7 kg și < 14 kg	50 mg granule administrate pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic	100 mg
≥ 14 kg și < 25 kg	75 mg granule administrate pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic	150 mg
≥ 25 kg	Vezi RCP pentru Kalydeco comprimate pentru detalii suplimentare	

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Sunt disponibile date foarte limitate de la pacienții vârstnici tratați cu ivacaftor (administrat în monoterapie sau într-o schemă în asociere cu tezacaftor/ivacaftor). Ajustarea dozei nu este considerată necesară, cu excepția cazurilor de insuficiență hepatică moderată. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

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), doza trebuie redusă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu există experiențe privind utilizarea Kalydeco în monoterapie sau în asociere cu tezacaftor/ivacaftor. Prin urmare, administrarea acestuia nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile.



2. GENERALITĂȚI PRIVIND FIBROZA CHISTICĂ

Fibroza chistică (CF) este o boală genetică rară și, totuși, este cea mai frecventă boală letală moștenită ce afectează rasa caucaziană. Fibroza chistică este cauzată de diferite defecte la nivelul genelor care codifică proteina de reglare a conductanței transmembranare (CFTR) care este responsabilă pentru transportul clorurii în celulele epiteliale exocrine de la suprafața mucoaselor. Scăderea hidratării are ca rezultat un mucus care este mai aderent la bacterii, ceea ce promovează infecția și inflamația. Secrețiile produse la nivelul tractului respirator, pancreasului, tractului GI, glandelor sudoripare și al altor țesuturi exocrine au de asemenea o vâscozitate crescută, ceea ce face ca eliminarea acestora să se facă cu dificultate. Majoritatea pacienților cu FC dezvoltă boli pulmonare cronice severe și insuficiență pancreatică exocrină. Alte manifestări includ diaree cronică, pancreatită, disfuncție hepatică, prolaps rectal, pansinuzită și polipi nazali. Pacienții suferă de tuse cronică și dispnee, infecții pulmonare, avitaminoză, diabet, infertilitate (bărbați) și multe alte simptome deranjante. Boala afectează copiii de la naștere, starea lor agravându-se rapid și conducând la deces prematur. Leziunile pulmonare și la nivelul altor organe progresează pe toată durata bolii. Exacerbările pulmonare sunt cauza declinului sever al funcției pulmonare. Acestea sunt corelate cu spitalizarea pacientului, utilizarea extensivă a antibioticelor și a altor medicamente și sunt unul dintre factorii ce conduc la mortalitate timpurie.

Potrivit datelor colectate în *Registrul Național de FC* gestionate de Asociația Națională de FC în cadrul Programului Național de FC, în România sunt 475 pacienți. Toate aceste cazuri au fost confirmate prin teste genetice. Începând cu luna aprilie 2019, au fost identificați 3 pacienți cu mutație de sincronizare care reprezintă indicația pentru utilizarea Kalydeco (Ivacaftor). Deoarece nu există un program de screening neonatal, este dificil de spus care este incidența FC în România. Este posibil ca Registrul Național de FC să nu includă toți pacienții cu FC care trăiesc în România, deși se preconizează că numărul pacienților cu mutații de sincronizare să fie foarte scăzut.

Fibroza chistică este corelată cu o povară semnificativă și deces prematur. Atât pacienții, cât și părinții/îngrijitorii acestora sunt afectați de această boala fatală. În țările europene, vârsta medie de deces la pacienții cu FC este de 30 ani, ceea ce reprezintă 51 de ani de viață pierduți comparativ cu populația sănătoasă. Fiecare exacerbare pulmonară este corelată cu 8,5-10 zile de spitalizare și reprezintă un factor de risc pentru transplant pulmonar sau deces. Boala în sine crește riscul de transplant pulmonar ceea ce implică un tratament imunosupresiv pe termen lung, conduce la costuri ridicate și comportă un risc de deces. Fibroza chistică are un impact negativ asupra calității vieții pacientului în multe dimensiuni: sănătatea mintală, familie productivitatea vieții sociale și finanțele personale, de exemplu, independența financiară.

Deoarece FC este o boală genetică, aceasta apare in utero, este prezentă la naștere și progresează de-a lungul vieții pacienților. În prezent, în România nu este disponibil niciun tratament care să se adreseze patologiei



subiacente a FC. Așa-numita "cea mai bună asistență medicală suportivă" include mai multe abordări care ajută la eliminarea mucusului din plămâni și bronhii, îmbunătățirea statusului nutrițional, managementul exacerbărilor pulmonare, tratarea altor morbidități și consecințe ale FC, dar nu poate trata cauza de fond a bolii. Chiar și țările din UE prezintă diferențe în ceea ce privește calitatea îngrijirii pacienților. În mod ideal, ar trebui alcătuită o echipă multidisciplinară care să abordeze diferitele probleme ale bolii.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT

ORFAN

Prin decizia nr. C (2008)3593 Comisiei din 8 iunie 2008, adoptată în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/200 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind medicamentele orfane „N- (2,4-di-terț-butil-5-hidroxifenil)-1, 4-dihidro-4-oxoquinoline-3-carboxamidă” a fost desemnat „medicament orfan”. Sponsorizarea a fost transferată de la Voisin Consulting SARL, Franța către Vertex Pharmaceuticals (UK) Limited, Marea Britanie, în august 2011 și către Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited, Marea Britanie, în august 2015. „N- (2,4-di-terț-butil-5-hidroxifenil) -1, 4-dihidro-4-oxoquinoline-3-carboxamidă” a fost autorizată în UE sub denumirea Kalydeco din 23 iulie 2012. Sponsorizarea a fost transferată către Vertex Pharmaceuticals (Irlanda) Limited, Irlanda, în noiembrie 2018⁴.

În cadrul reuniunii sale din 12 și 13 iunie 2012, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane (COMP) a examinat denumirea EU/3/08/556 pentru Kalydeco (ivacaftor)¹ ca medicament orfan pentru tratamentul fibrozei chistice. Comitetul a analizat gravitatea și prevalența afecțiunii și a existenței altor metode de tratament satisfăcătoare. Întrucât alte metode de tratament pentru pacienții cu această afecțiune sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE), COMP a analizat, de asemenea, beneficiile semnificative ale produsului asupra tratamentelor existente. COMP a recomandat ca desemnarea ca orfan a medicamentului să fie menținută.

COMP a concluzionat că revendicarea unui beneficiu semnificativ al medicamentului Kalydeco în fibroza chistică este justificată pe baza mecanismului său de acțiune. Spre deosebire de alte medicamente autorizate pentru utilizare în fibroza chistică și infecțiile asociate, Kalydeco vizează defectul de bază al funcționării regulatorului de conductanță a transmembranei fibrozei chistice (CFTR), o proteină implicată în producerea de mucus și sucrici digestive. Mecanismul său de acțiune s-a dovedit a se traduce în beneficii clinice, cum ar fi îmbunătățiri ale funcției pulmonare și o reducere a numărului de exacerbări pulmonare. Acest lucru constituie un avantaj terapeutic pentru ivacaftor la pacienții cu mutație CFTR G551D, atunci când este utilizat singur sau în combinație cu alte medicamente autorizate pentru tratamentul fibrozei chistice. Prin urmare, COMP a concluzionat că Kalydeco are un beneficiu semnificativ pentru pacienții afectați de fibroza chistică.



4. LOCUL KALYDECO ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Kalydeco a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 10 iulie 2019. Comisia a concluzionat că beneficiul terapeutic estimat (SMR) prezentat de medicamentul Kalydeco este important în tratamentul fibrozei chistice.

Ivacaftor a fost primul modulator al regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) care a demonstrat beneficii clinice la pacienții cu FC cu mutații de sincronizare. Ivacaftor este un medicament inovator, care țintește cauza de fond a FC prin modificarea proteinei CFTR defecte, în timp ce alte tratamente disponibile în prezent pentru utilizare la pacienții cu FC se adresează consecințelor activității reduse a CFTR¹.

Studiile clinice demonstrează că ivacaftor are proprietăți de modificare a bolii prin încetinirea progresiei FC și prelungirea vieții pacienților^{2,3}.

S-a demonstrat în studiile clinice și în studiile din viața reală că Kalydeco (ivacaftor) încetinește rata de declin al funcției pulmonare măsurată prin FEV1 27-32 și reduce riscul de exacerbări pulmonare cu 55% față de tratamentul standard în studiile clinice⁹ sau cu 71% pe baza studiilor din practica reală¹¹. Acesta a fost asociat cu reducerea numărului și a împovărării spitalizărilor⁸, reducerea utilizării antibioticelor sau a cazurilor de colonizare a țesutului pulmonar de agenți patogeni majori cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*⁵. Medicamentul îmbunătățește și poate conserva funcția pancreatică dacă este inițiat timpuriu ca parte a tratamentului FC¹¹. Studiile au arătat că medicamentul ameliorează statusul nutrițional al pacienților începând de la vârsta de 12 luni^{4-9,11}. Ivacaftor reduce semnificativ riscul de diabet zaharat asociat FC în comparație cu terapia standard⁶. Medicamentul îmbunătățește în mod semnificativ multe dimensiuni ale calității vieții pacientului: percepția sănătății în domeniul respirator, vitalitatea, greutatea corporală, funcționarea fizică și socială, problemele legate de alimentație și povara tratamentului la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste¹².

Studiile clinice și studiile din lumea reală confirmă faptul că Ivacaftor a fost în general bine tolerat în timpul tratamentului atât pe termen scurt cât și lung la pacienții din toate grupele de vârstă iar profilul său de siguranță nu a evidențiat nicio preocupare majoră¹. Cel mai amplu studiu cu durata de 5 ani desfășurat în context real, care a fost publicat foarte recent¹³ a arătat că pacienții tratați cu Ivacaftor prezentau o mai bună conservare a funcției pulmonare (modificarea medie a ppFEV1, -0,7% pentru ivacaftor față de -8,3% pentru tratamentul comparator) și un status nutrițional ameliorat comparativ cu pacienții din grupul de tratament cu comparator (modificare a IMC cu +2,4 kg/m² cu ivacaftor față de +1,6 kg/m² cu tratamentul comparator). Pacienții americani tratați cu Ivacaftor au prezentat o incidență semnificativ mai scăzută a exacerbărilor și spitalizărilor în fiecare din cei 5 ani din perioada de urmărire comparativ cu valorile inițiale înainte de tratament și cu tratamentul cu comparatori. Rezultatele din



registru de mai mici dimensiuni din Marea Britanie au fost direcțional similare și în concordanță cu constatările din SUA. Acest studiu observațional susține modificarea bolii prin modularea CFTR cu Ivacaftor¹³.

Ivacaftor prelungește durata vieții și îmbunătățește calitatea vieții pacienților afectați de FC cauzată de mutații de sincronizare.

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța și Marea Britanie pentru DCI **Ivacaftor** în indicația *fibroza chistică*, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Ivacaftor cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	10.07.2019		<p>1. pentru pacienții cu FC cu vârsta 6+ și cu alte mutații de sincronizare (comprimate):</p> <ul style="list-style-type: none">- SMR (important): "beneficiul real al KALYDECO este important pentru extensia indicației din APP „tratamentul fibrozei cistice la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, purtători ai uneia din următoarele mutații de tip defect de reglare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R".- ASMR II (important): "KALYDECO oferă un beneficiu semnificativ în ceea ce privește beneficiul real (ASMR II) în cadrul managementului terapeutic al fibrozei chistice la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste și care prezintă una din următoarele mutații de tip defect de reglare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R." <p>2. pentru pacienții cu vârsta între 2-5 ani și cu mutații de sincronizare (granule):</p> <ul style="list-style-type: none">- SMR (important): "Beneficiul real al KALYDECO (ivacaftor) este important pentru indicația din APP."



			ASMR II (important): "La fel ca pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, KALYDECO oferă un beneficiu semnificativ în ceea ce privește beneficiul real (nivel II) în cadrul managementului terapeutic al fibrozei chistice la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, cu o greutate corporală sub 25 kg și care sunt purtători ai uneia din următoarele mutații de tip defect de reglare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R."
SMC	08.04.2016	SMC No. 1134/16	Nu este acceptat ca opțiune terapeutică în indicația menționată la pct 1.9

6 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că **Ivacaftor** este rambursat în **16** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Marea Britanie, Slovenia, Spania, Suedia.

7. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI Ivacaftor în statele membre ale UE – 16 state	25
TOTAL PUNCTAJ	80

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Ivacaftor** pentru indicația: *pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult, cu fibroză chistică (FC) care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R* și pentru *"tratamentul copiilor cu fibroză chistică (FC) cu vârsta de 12 luni și peste și cu greutatea cuprinsă între 7 kg și sub 25 kg, care prezintă una dintre*



următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R” , întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Ivacaftor** pentru indicația: *“tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult, cu fibroză chistică (FC) care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R.”* și *„tratamentul copiilor cu fibroza chistică (FC) cu vârsta de 12 luni și peste și cu greutatea cuprinsă între 7 kg și sub 25 kg, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R”*.

9. REFERINTE

- 1- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_en.pdf
- 2- Vertex Pharmaceuticals Inc. An observational study to evaluate the long-term safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis. Final study report (Year 5), Boston, MA, 2017.
- 3- Volkova N et al. Poster presented at the 41st European Cystic Fibrosis Conference, Belgrade, Serbia, 6-9 June 2018.
- 4- Davies JC et al. Lancet Respir Med. 2016;4(2):107-115.
- 5- Ramsey BW et al. N Engl J Med. 2011;365(18):1663-1672.
- 6- Volkova N et al. Poster presented at the 41st European Cystic Fibrosis Conference, June 6-9, 2018, Belgrade, Serbia.
- 7- Castellani C et al. Poster presented at the 23rd Annual Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), May 19-23, 2018, Baltimore, MD, USA.
- 8- Castellani et al. An Observational Study of Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Selected Non-G551D Gating Mutations: Results From the First Interim Analysis of the VOCAL Study. Oral Presentation 2018
- 9- Hubert D et al. Poster presentation at 32nd North American Cystic Fibrosis Conference 2018, October 18-20, 2018, Denver, CO, USA.
- 10- Ramsey BW et al. N Engl J Med. 2011;365(18):1663-1672.
- 11- Rosenfeld M et al. Lancet Respir Med. 2018;6(7):545-553.
- 12- Quittner A et al. Health and Quality of Life Outcomes. 2015;13:93
- 13- N. Volkova, K. Moy, J. Evans, et al., Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. Journal of Cystic Fibrosis, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.015/>
- 14- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308556#key-facts-section>

Raport finalizat în data de: 15.05.2020

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