



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFITORUM+ IVACAFITORUM/TEZACAFITORUM/ELEXACAFITORUM

INDICAȚIILE:

- *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 F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)*
- *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 F508del la nivelul genei CFTR*

Data depunerii dosarului

07.07.2022

Număr dosar

10005

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: IVACAFTORUM/TEZACAFTORUM/ELEXACAFTORUM și IVACAFTORUM
1.2.1. DC: KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg și KALYDECO 75 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: R07AX32 pentru Kaftrio și R07AX02 pentru Kalydeco
1.4. Data eliberării APP: 7 ianuarie 2022 -Kaftrio și 29 martie-Kalydeco
1.5. Deținătorul APP : Vertex Pharmaceuticals (Irland) Limited reprezentat prin Medison Pharma S.R.L.
1.6. Tip DCI: cunoscută
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| Forma farmaceutică | |
|------------------------------|--|
| Comprimate filmate | |
| Concentrația KAFTRIO | 37,5 mg/25 mg/50 mg |
| Concentrația KALYDECO | 75 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului KAFTRIO | Cutie cu blist. PCTFE/PVC/hartie/Al x 56 (4x14) comprimate filmate |
| Mărimea ambalajului Kalydeco | Card cu blister PCTFE/Al x 28 comprimate |

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății actualizat:

| | |
|--|---------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj Kaftrio | 52.281,76 Lei |
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj Kalydeco | 29.315,02 Lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Kaftrio | 933,60 Lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Kalydeco | 1.046,96 Lei |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Kafrio în asociere cu Kalydeco

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului conform RCP |
|--|---|--|
| <p>KAFTRIO 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 F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR).</p> <p>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 F508del la nivelul genei CFTR</p> | <p>Doza recomandată trebuie să se administreze conform Tabelului 1.</p> | <p>Tratament cronic</p> |

Tabelul 1: Recomandări privind administrarea dozei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste

| Vârsta | Doza de dimineață | Doza de seară |
|--|---|---|
| Între 6 și <12 ani cu greutatea <30 kg | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg |
| Între 6 și <12 ani cu greutatea ≥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 |

1.10. Compensarea actuală

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*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentele cu DCI IVACAFTORUM/TEZACAFTORUM/ ELEXACAFTORUM și DCI IVACAFTORUM este menționată în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de



care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.4: Mucoviscidoză, poziția 5 și poziția 8.

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 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau care sunt heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 ani
- Test genetic care să confirme prezența mutațiilor menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 12 ani
- 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

- 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 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

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

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

| Vârsta | Doza de dimineață | Doza de seară |
|---------|--|---|
| ≥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.

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 | Un comprimat de IVA | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA |
| Doza de seară ^{^)} | Nicio 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 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 | Nicio doză | Nicio doză | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX |
| Doza de seară ^{^)} | Nicio 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 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) | 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 |
| Seara | Nicio ajustare a dozei (un comprimat de IVA) | Niciun comprimat 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 asocieră 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, Sunătoarea (Hypericum perforatum) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol | Cresc nivelul plasmatic | Inhibitori puternici ai CYP3A - vezi |



| | | |
|---|---|--|
| Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină | | 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, | frecvente |
| | hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară | |
| | Congestie auriculară | mai puțin frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Durere orofaringiană, congestie nazală*) | foarte frecvente |
| | Rinoree*), congestie sinusală, eritem faringian, | frecvente |
| | respirație anormală*) | |
| | Respirație șuierătoare*) | mai puțin frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree*), durere abdominală*) | foarte frecvente |
| | Greață, durere abdominală în cadranul superior*), | frecvente |
| | flatulență*) | |
| Tulburări hepatobiliare | Creșteri ale valorilor transaminazelor | foarte frecvente |
| | Alanin aminotransferază crescută*), aspartat | frecvente |
| | aminotransferază crescută*) | |
| | Leziune hepatică†) | cu frecvență necunoscută |
| | Creșteri ale bilirubinei totale†) | cu frecvență necunoscută |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului | Erupție cutanată tranzitorie*) | foarte frecvente |



| | | |
|---|---|---------------------|
| subcutanat | Acnee*), prurit*) | frecvente |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui | Formațiune mamară | frecvente |
| | Inflamația sânelui, 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.

‡) 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 IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM

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.

Anexa 1 va fi transmisă de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în vederea luării în evidență a pacienților, iar Anexa 3 la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului.

Anexa 2 va fi transmisă de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în situația deciziei de întrerupere definitivă a tratamentului

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 30/31 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

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



DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

- 1. Datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);*
- 2. 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 dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză și indicația de tratament.*
- 5. Buletin de testare genetică care să ateste mutațiile specificate 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*

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020,

- ◆ adăugarea reprezintă 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;
- ◆ 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;
- ◆ în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR pentru situația descrisă mai sus, trebuie îndeplinit doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1, respectiv analiza de impact financiar;
- ◆ analiza de impact financiar se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin;
- ◆ pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;
- ◆ costul terapiei reprezintă prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat .



Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI IVACAFTORUM/TEZACAFTORUM/ ELEXACAFTORUM în asociere cu DCI IVACAFTORUM prin includerea unui grup populațional nou, respectiv pentru tratamentul fibrozei chistice la pacienți cu vârstă de 6 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR și noi concentrații aferente DCI compensate, DCI IVACAFTORUM/TEZACAFTORUM/ ELEXACAFTORUM 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate și DCI IVACAFTORUM 75 mg comprimate filmate.

2.1. Creare adresabilității pacienți

Fibroza chistică (FC) / mucoviscidoza este o boală genetică rară, autozomală recesivă, provocată de mutații ale genei CFTR pe cromozomul șapte, cu evoluție progresivă și impact negativ asupra speranței de viață. Incidența FC variază la nivel global însă se estimează că afectează aproximativ 80.000 persoane la nivel mondial, în Europa prevalența fiind estimată între 1/8.000 și 1/10.000 de persoane.

În Europa, vârsta medie a tuturor pacienților cu FC este de 18,5 ani (cel mai tânăr pacient fiind diagnosticat imediat după naștere, iar cei mai în vârstă pacienți având 88,4 ani). În ciuda progreselor în tratament, vârsta medie actuală de deces la un pacient cu FC a fost de aproximativ 31 de ani în 2018, iar vârsta medie de supraviețuire estimată în viitor este de aproximativ 47 de ani.

Proteina CFTR este localizată pe suprafața apicală a celulelor epiteliale, specializate pentru absorbție, secreție sau cu rol de barieră. Proteina CFTR funcționează în principal ca un canal ionic care transportă ioni clorură și bicarbonat prin celulele epiteliale.

Prezența F508del, cea mai comună mutație CFTR la persoanele cu FC, determină o reducere atât a cantității cât și a funcției proteinei CFTR. Aproximativ 83-90% dintre persoanele cu FC prezintă cel puțin o copie a mutației F508del-CFTR, aproximativ 40-50% dintre pacienți având două copii.

Mutația F508del-CFTR afectează proteina CFTR prin împiedicarea procesării și a traficului celular, astfel reducându-se semnificativ cantitatea de proteină CFTR funcțională livrată la suprafața celulei epiteliale. Cantitatea redusă de proteină F508del-CFTR care ajunge la suprafața celulei poate prezenta, de asemenea, o zonă a canalului de ioni defectuoasă (cu funcție redusă), fiind expusă unui turnover crescut. Astfel se perturbă gradientul de concentrație ionică necesar pentru menținerea homeostaziei normale a fluidelor, provocând acumularea de mucus dens și secreții vâscoase în plămâni și în alte organe. În timp vor apărea o multitudine de complicații, cele mai grave fiind leziunile pulmonare, disfuncțiile pancreatice, anomalii intestinale sau hepatice și deficiențe nutriționale.

Leziunile pulmonare structurale ireversibile apar adesea la o vârstă foarte fragedă la pacienții cu FC, mulți sugari prezentând la momentul diagnosticului malformații structurale. Prezența și amploarea anomaliilor structurale



pulmonare în copilăria precoce par să prezică rata progresiei ulterioare a bolii pulmonare, anomaliile mai severe fiind asociate cu o funcție pulmonară semnificativ mai slabă în etapele ulterioare de viață.

Funcția pulmonară la persoanele cu FC este de obicei descrisă utilizând valoarea procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă (ppFEV1), iar severitatea bolii pulmonare este definită în funcție de intervalele ppFEV1: boală pulmonară ușoară (≥ 70 până la < 90), boală pulmonară moderată (≥ 40 până la $< 70\%$) sau boală pulmonară severă ($< 40\%$).

Exacerbările pulmonare (PEx) sunt frecvent experimentate de persoanele cu FC, acestea fiind caracterizate de agravarea periodică a statusului aparatului respirator, inclusiv o creștere acută a semnelor și simptomelor de infecție pulmonară, însoțită de agravarea funcției pulmonare. Unul dintre cei mai mari factori de risc pentru PEx la persoanele cu FC este istoricul de PEx anterior - afectarea progresivă a plămânilor, infecția și inflamația ducând la un ciclu repetitiv de progresie a bolii.

Insuficiența pancreatică se dezvoltă la 97-99% dintre persoanele cu cel puțin o alelă F508del-CFTR în plus, 85- 90% dintre sugarii cu FC dezvoltă insuficiența pancreatică în primul an de viață.

Din punct de vedere clinic, insuficiența pancreatică exocrină determină absorbția redusă a grăsimilor și un deficit de vitamine liposolubile, ceea ce duce la malnutriție și un proces de creștere diminuat.²⁸ După diagnosticare, pacienților cu insuficiență pancreatică trebuie să li se administreze în timpul meselor enzime pancreatice, pentru a ajuta la digestia alimentelor.

Mai mult, s-a stabilit că insuficiența pancreatică este și un factor predictiv al mortalității. Stephenson și colegii (2015) au raportat un risc crescut de mortalitate pentru acele persoane cu FC care prezintă insuficiență pancreatică față de cele cu suficiență pancreatică (raport de risc [HR] 2,19; 95% CI: 1,15, 4,17), în timp ce modelul dezvoltat de Liou și colegii (2001) cu privire la estimarea supraviețuirii a arătat că insuficiența pancreatică este echivalentul unei creșteri cu 12% a ppFEV1.

MANAGEMENTUL FIBROZEI CHISTICE

Modulatorii CFTR din portofoliul companiei Vertex, singurele tratamente existente care abordează cauza principală a FC, au fost cercetați și dezvoltați pe subseturi specifice de pacienți cu FC, grupați în funcție de mutațiile CFTR specifice și genotipurile ce răspund la fiecare dintre modulatori.

Fiind prima clasă de tratamente care modifică boala, aceste medicamente reprezintă un progres major în managementul FC. Rezultatele din studiile clinice derulate cu modulatorii CFTR actuali arată îmbunătățiri semnificative ale funcției pulmonare, ale simptomelor respiratorii, ale stării nutriționale și eliminării mucusului, precum și rate reduse de PEx.

IVACAFTOR/ TEZACAFTOR / ELEXACAFTOR (IVA / TEZ / ELX) este cel mai recent modulator CFTR adus pe piață de compania Vertex.



Tezacaftor, un corector CFTR, facilitează procesarea celulară și traficul CFTR (inclusiv F508del-CFTR) pentru a crește cantitatea de proteină CFTR funcțională livrată la suprafața celulei, rezultând un transport crescut de cloruri. Ivacaftor, un potențator CFTR, potențează canalul-probabilitatea deschisă (sau declanșarea) a CFTR la suprafața celulei pentru a crește transportul clorurii. Elexacaftor, fiind un corector CFTR de ultimă generație, facilitează, de asemenea, procesarea celulară și traficul CFTR.

Rezultatele studiilor pivot de fază trei arată că în cazul IVA / TEZ / ELX modularea F508del-CFTR derivată dintr-o singură alelă este suficientă pentru un răspuns clinic substanțial și fără precedent, terapia IVA / TEZ / ELX oferind îmbunătățiri rapide, semnificative clinic și statistic în ppFEV1 la pacienții cu cel puțin o mutație F508del-CFTR F508del CFTR, cu o amplitudine mai mare decât demonstrată în orice alt studiu anterior cu modulatori CFTR.

De asemenea, terapia IVA / TEZ / ELX a oferit pacienților cu cel puțin o mutație F508del-CFTR o îmbunătățire a calității vieții cu privire la sănătate dincolo de standardele actuale de îngrijire în FC.

Pentru a evalua siguranța, farmacocinetica și eficacitatea de ELX /TEZ /IVA + IVA la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei CFTR, DAPP a derulat studiul VX18-445-106 (studiul 106). Acest studiu de fază 3, deschis, multicentric cu IVA / TEZ / ELX a inclus copii cu vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani diagnosticați cu FC și genotipuri F/MF sau F/F.

Studiul a fost structurat în două părți: partea A a studiului a evaluat farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea IVA / TEZ / ELX pe o perioadă de tratament de 2 săptămâni; partea B a evaluat siguranța, tolerabilitatea, eficacitatea și farmacocinetica pe o perioadă de tratament de 24 de săptămâni. În partea A a studiului au fost înrolați 16 participanți toți încheind perioada de tratament de 2 săptămâni.

Partea B a studiului a fost desfășurată în 21 de locații din cinci țări. În total, au fost înscrși 66 de copii care au primit cel puțin o doză de IVA / TEZ / ELX; 64 de copii (97,0%) au încheiat perioada de tratament. Doi copii au întrerupt tratamentul datorita unui eveniment advers [AE] de erupție cutanată eritematoasă și o retragere a consimțământului. Vârsta medie a populației a fost de 9,3 ani, peste jumătate (59,1%) dintre subiecți fiind de sex feminin. Un total de 29 (43,9%) subiecți au avut un genotip F/F, iar 37 (56,1%) subiecți au avut genotipuri F/MF, cu 15 genotipuri distincte F/MF reprezentate. La momentul inițial, media ppFEV1 a fost de 88,8 și mean SwCl (sweat chloride concentration) a fost de 102,2 mmol/L.

În partea B a studiului 106 **obiectivele principale** au fost siguranța și tolerabilitatea. **Obiectivele secundare** au inclus modificarea absolută de la valoarea inițială până în săptămâna 24 a ppFEV1, concentrația de clorură în transpirație (SwCl) și scorul în domeniul respirator CFQ-R; modificarea absolută față de valoarea inițială în săptămâna 24 a indicelui de masă corporală (IMC), greutatea, înălțimea și scorurile z corespunzătoare pentru vârstă; numărul de exacerbări pulmonare și spitalizări legate de FC până în săptămâna 24; parametrii referitori la farmacocinetica ai ELX, TEZ și IVA, și modificarea absolută de la valoarea inițială până în săptămâna 24 a indicelui de



clearance pulmonar LCI. Proporția de pacienți care au atins concentrații de clorură în transpirație de 60 mmol/L și 30 mmol/L a fost evaluată ca analiză post-hoc.

În partea B, în vederea stabilirii dozajului s-a luat în calcul greutatea inițială a copiilor, cei cu greutatea de 30 kg primind 50% din doza zilnică pentru adulți i.e. două comprimate ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg (dimineata) + 1 comprimat conținând ivacaftor 75 mg (seara), în timp ce copiii cu greutatea > 30 kg au primit doza zilnică completă pentru adulți i.e. două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (dimineața) + 1 comprimat conținând ivacaftor 150 mg (seara).

OBIECTIVELE PRINCIPALE

În partea B a studiului 106, reacții adverse s-au înregistrat la 65 dintre copii (98,5%) însă majoritatea au fost ușoare (54,5%) sau moderate (42,4%) ca severitate, și în general s-au situat în categoria infecțiilor comune perioadei copilăriei, în concordanță cu manifestările FC. Evenimentele adverse (EA) raportate cel mai frecvent au fost tusea (n=28, 42,4%), cefaleea (n=16 (24,2%) și pirexia (n=14 (21,2%)). EA suplimentare raportate cu o frecvență > 10% au fost durerea orofaringiană (n=12, 18,2%), infecție a căilor respiratorii superioare (n=11, 6,7%), congestie nazală (n=10, 15,2%), dureri abdominale (n=8, 12,1%), erupție cutanată (n=8, 12,1). %, rinoree (n=8, 12,1%), infecție virală a căilor respiratorii superioare (n=8, 12,1%), creșterea ALT (n=7, 10,6%), diaree (n=7, 10,6%), gripă (n=7, 10,6%) și vărsături (n=7, 10,6%).

Un copil a prezentat reacții adverse grave în timpul studiului, acestea fiind evenimente concomitente de infecție cu rinovirus, metapneumovirus și pneumonie (care a fost rezolvate cu antibiotice intravenoase).

Considerând experiența anterioară cu IVA / TEZ / ELX, inclusiv studiile de fază 3 la copiii cu vârsta ≥ 12 ani, în cadrul acestui studiu au fost revizuite și datele referitoare la aminotransferaze, evenimente de tip erupții cutanate, creatinkinaza și tensiunea arterială. Similar cu pacienții cu vârsta ≥ 12 ani, erupția cutanată (un AESI - eveniment advers de interes special) a fost înregistrată foarte frecvent și a fost de severitate ușoară până la moderată, iar la marea majoritate a fost tranzitorie și s-au rezolvat prin continuarea tratamentului cu IVA / TEZ / ELX. 42 Creșterea transaminazelor a fost înregistrată puțin mai frecvent la populația pediatrică comparativ cu pacienții cu vârsta ≥ 12 ani (10,6% față de 7,9%). Hepatotoxicitatea era deja identificată ca un risc potențial important.

În mod similar cu pacienții cu vârsta ≥ 12 ani, profilul de siguranță a fost în general în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Kaftrio. În general, setul de date de siguranță furnizat a arătat că tratamentul pare a fi bine tolerat până la 24 de săptămâni în populația pediatrică cu vârsta între 6 și 11 ani, așa cum reiese din numărul scăzut de evenimente adverse grave raportate (1,5%), întreruperile de tratament (1,5%) și întreruperea tratamentului din cauza EA (1,5%).

Trebuie menționat că, în vederea colectării de date de siguranță suplimentare, în prezent se desfășoară un studiu deschis de extensie (studiul 107), care va colecta datele pe termen mai lung (până la 96 de săptămâni) la un număr de 64 pacienți copii și adolescenți.



EVALUAREA FARMACOCINETICĂ

Analiza preliminară a datelor de farmacocinetică din partea A a studiului 106 a confirmat schema de dozare planificată pentru partea B.

Analiza datelor finale de farmacocinetică din partea B a studiului 106 corespunzătoare grupului populațional cu FC cu vârsta între 6 și 11 ani a arătat că aria de sub valorile curbei concentrație față de timp (AUC) pentru ELX, TEZ și IVA se afla în intervalul expunerilor anterioare observate la cei cu vârsta ≥ 12 ani, la fel ca și media concentrațiilor minime și de vârf observate. Simulările ulterioare ale datelor de farmacocinetică practic au confirmat că, 30 kg a fost pragul optim de greutate pentru trecerea de la 50% din doza zilnică pentru adulți la doza zilnică completă pentru adulți de ELX/TEZ/IVA.

OBIECTIVE SECUNDARE

În partea B a studiului 106, copiii înrolați au prezentat o funcție pulmonară inițială medie substanțial mai mare (ppFEV1, 88,8 puncte procentuale) și un scor în domeniul respirator CFQ-R (80,3 puncte), față de cele observate în studiile pivot de fază 3 la adulți și adolescenți (ppFEV1, ~ 62 de puncte procentuale; scor în domeniul respirator CFQ-R, ~ 70 de puncte). Chiar dacă aceste valori de bază au fost mai mari, tratamentul timp de 24 de săptămâni cu IVA / TEZ / ELX la acest grup de copii a condus la o creștere cu 10,2 puncte procentuale a ppFEV1 mediu și cu 7,0 puncte a scorului mediu al domeniului respirator CFQ-R.

În plus, îmbunătățirile valorilor ppFEV1 au fost coroborate cu remedieri rapide și susținute ale valorilor LC12.5, o măsură a neomogenității ventilației care poate fi mai sensibilă decât spirometria în detectarea modificărilor funcției pulmonare în perioada copilăriei.

De asemenea, în timpul acestui studiu de 24 de săptămâni, s-au observat creșteri ale scorurilor z ale IMC-ului pentru vârstă și greutate-pentru vârstă, în timp ce scorul z al înălțimii pentru vârstă a fost menținut. Aceste rezultate se încadrează în concluzia că menținerea sau ameliorarea stării nutriționale este asociată cu o mai bună funcție pulmonară și cu rate crescute de supraviețuire la pacienții cu FC.

Dincolo de rezultatele din sfera respiratorie și nutrițională, modificările concentrației de clorură în transpirație oferă un indicator direct al funcției sistemice CFTR. În acest studiu, tratamentul cu IVA / TEZ / ELX la copiii cu FC cu vârsta între 6 și 11 ani a determinat ameliorări mai mari ale valorilor clorurii în transpirație decât cele observate anterior în studiile pivot ale adulților și adolescenților. Copiii homozigoți pentru F508del-CFTR au avut o scădere mai mare a clorurii în transpirație decât cei cu o singură alela F508del-CFTR, în concordanță cu diferențele legate de genotip observate la adolescenți și adulți și probabil atribuibile abundenței crescute a proteinei F508del-CFTR, care poate fi vizată pentru modularea CFTR la homozigoți.



CONCLUZII - STUDIU VX18-445-106

Datele de eficacitate și siguranță demonstrate de IVA / TEZ / ELX + IVA la acest subgrup de pacienți copii au fost în concordanță cu cele raportate în studiile controlate de faza trei la adulți și adolescenți cu FC și confirmă în continuare capacitatea IVA / TEZ / ELX de a modula un singură alelă F508del-CFTR la pacienții cu FC.

Datele furnizate de studiul VX18-445-106 au fost puse la dispoziția EMA și evaluate prin procedura Kafrio nr. EMEA/H/C/005269/X/0008/G și procedura Kalydeco nr. EMEA/H/C/002494/II/0096.

Rapoartele EPARcorespunzătoare au indicat faptul că extinderea indicației la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani s-a bazat pe principiul extrapolării parțiale de la adulți și adolescenți la copii și adolescenți.

Având în vedere că etiologia genetică și moleculară cât și patofiziologia de bază a FC este consecventă între pacienții mai tineri și cei mai în vârstă - manifestarea FC la toate grupele de vârstă decurgând dintr-o etiologie comună a proteinei CFTR disfuncționale - extrapolarea eficacității de la adulți la o populație mai tânără în baza datelor de farmacocinetică și siguranță comparabile este considerată adecvată atât de EMA, cât și de FDA. Această abordare are avantajul că folosește în mod optim dovezile clinice disponibile contribuind la reducerea numărului de studii necesare (sau modificări de design) și minimizează numărul de pacienți copii solicitați pentru cercetare.

Concluziile rapoartelor EPAR privind dozarea, eficacitatea și siguranța ELX / TEZ / IVA în regimul combinat cu IVA la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu cel puțin o mutație F508del-CFTR arată că metoda extrapolării datelor de eficacitate de la adulți la vârsta grupul de vârstă 6 - 11 ani este adecvată și acceptabilă, concluzionând că raportul beneficiu/risc general al regimului terapeutic este pozitiv.

Aceste concluzii completează profilul clasei modulatorilor CFTR, extrapolarea siguranței și eficacității pentru modulatorii CFTR fiind susținută de studii deschise și controlate efectuate anterior la pacienți cu FC cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani tratați cu IVA, LUM/IVA, sau TEZ/IVA. În aceste studii, îmbunătățirile funcției pulmonare și ale altor obiective de eficacitate au fost comparabile cu rezultatele observate în studiile la pacienți adulți și adolescenți, și au fost susținute pe un orizont lung de timp în studii de extensie deschise.

Eficiența intervenției timpurii cu modulatori CFTR la pacienți cu FC și capacitatea modulatorilor de a modifica evoluția fibrozei chistice, de asemenea, au fost indicate în studii anterioare.

Intervenția timpurie s-a dovedit că poate contribui la menținerea funcției pulmonare, la întârzierea leziunilor pulmonare suplimentare și poate oferi beneficii pe termen lung, dar și o creștere a supraviețuirii pentru această categorie de pacienți.

În acest sens, putem aminti rezultatele unei analize pe termen lung cu date reale înregistrate în Registrul Pacienților Fundației pentru Fibroză Chistică din SUA (US CFFPR). Această studiu (C. Merlo et al, 2022) a arătat că la copiii, adolescenții și adulții tineri care au inițiat tratamentul cu IVACAFTOR (IVA) mai timpuriu, funcția pulmonară măsurată prin ppFEV1 a fost mult mai bine conservată decât la cei care au inițiat IVA la vârste mai înaintate.

Folosind datele din Registrul US CFFPR, pacienții cu FC cu mutații de sincronizare la nivelul genei CFTR tratați cu IVA din 2012 până în 2018, au fost grupați în cohorte în funcție de vârsta la inițierea IVA (6-10, 11-15, 16-20 și 21-25 de ani). Caracteristicile inițiale (baseline) au fost evaluate luându-se în considerare date din cohorte comparative de inițiatori IVA mai tineri versus cei mai vârstnici, pe parcursul unei perioade de referință de 1 an înainte de inițierea IVA, rezultatele analizei putând fi observate mai jos:

S84

Oral Sessions / Journal of Cystic Fibrosis 21S1 (2022) S1-S42

Table. (abstract: WS17.03)

Association Between Age at IVA Initiation and Pulmonary Outcomes in Younger vs Older IVA Initiators.

| Age of Younger vs Older IVA Initiators, range, years | Age During Baseline Period, years ^c | Age During Outcome | ppFEV ₁ ^a | | | PEX ^b | | |
|--|--|--------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|--|--|
| | | | Assessment Period, range, years | Younger IVA Initiators, mean | Older IVA Initiators, mean | Adjusted Mean Difference in ppFEV ₁ During Outcome Assessment Period, mean ^d (95% CI) | Younger IVA Initiators, Incidence Rate (Per Person-Year) | Older IVA Initiators, Incidence Rate (Per Person-Year) |
| 6-10 (N = 130) ^g vs 11-15 (N = 131) | 5 | 11-15 | 101.82 | 96.09 | 6.31 (2.63, 9.78) ^h | 0.229 | 0.425 | 0.48 (0.28, 0.81) ^h |
| 11-15 (N = 122) vs 16-20 (N = 117) | 10 | 16-20 | 92.88 | 80.65 | 11.22 (6.96, 16.47) ^h | 0.466 | 0.622 | 0.79 (0.48, 1.30) |
| 16-20 (N = 113) vs 21-25 (N = 114) | 15 | 21-25 | 81.17 | 74.40 | 5.89 (0.75, 11.72) ^h | 0.496 | 0.521 | 0.96 (0.56, 1.71) |

IVA: ivacaftor; PEX: pulmonary exacerbation; pwCF: people with CF.

^aFor ppFEV₁ the average value for each pwCF was calculated as the average of the best available measurements of ppFEV₁ for 2 quarters over each 6-month period during the Outcome Assessment Period.

^bPEX included episodes requiring home intravenous antibiotic use or PEX-related hospitalisations.

^cOne-year age period prior to the starting age of the younger initiator age group.

^dGeneralised estimating equations models with normal distribution and autoregressive covariance structure while adjusting for follow-up time were used to estimate mean differences in ppFEV₁.

^eGeneralised linear models with negative binomial distribution were used to estimate incidence rate ratios for PEX.

^fTwo patients who initiated IVA at ages 6-10 years were dropped from the ppFEV₁ analysis because they did not have ppFEV₁ measurements available in the 5-year Outcome Assessment Period at ages 11-15 years.

^g95% CI does not include the null (ie, 0 for ppFEV₁ and 1 for PEX).

Analiza C. Merlo et al, 2022 a arătat că, inițierea IVA la pacienți cu vârsta între 6 și 10 ani, față de inițierea în intervalul de vârstă 11 până la 15 ani, a fost asociată cu o rată semnificativă statistic cu 50% mai mică de de exacerbări pulmonare (PEX) atunci când ajung la vârsta de 11 - 15 ani. De asemenea, s-a constatat că, inițierea timpurie a IVA a fost asociată cu o mai bună conservare a funcției pulmonare, care nu ar putea fi complet restaurată la o inițiere ulterioară a IVA.

Aceste rezultate susțin potențialul beneficiu de supraviețuire pe termen lung al tratamentului cu modulatori CFTR la pacienți cu vârsta ≥6 ani și demonstrează că inițierea terapiilor cu modulatori CFTR la vârsta cea mai devreme indicată este de așteptat să conducă la cel mai mare câștig de supraviețuire. Concluziile analizei vin în completarea datelor obținute prin modelarea pe termen lung a indicatorilor de sănătate în FC, care indică o extensie a supraviețuirii pacienților în cazul tratamentului cu modulatori CFTR în comparație cu administrarea de



medicamente simptomatologice, cele mai mari creșteri fiind estimate pentru pacienții care inițiază tratamentul la o vârstă fragedă.

Rezultatele studiilor VX18-445-106 și C. Merlo et al, 2022 susțin utilizarea IVA/TEZ/ELX în combinație cu IVA la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani care prezintă cel puțin o mutație F508del-CFTR, acest regim reprezentând o opțiune terapeutică eficientă încă dintr-un stadiu incipient al bolii, atunci când se pot evita complicațiile grave și pe termen lung ale fibrozei chistice.

2.2. Nivel de compensare actual pentru IVACAFITORUM și IVACAFITORUM/ TEZACAFITORUM /ELEXACAFITORUM

Indicația pentru DCI IVACAFITORUM: *KALYDECO comprimate este indicat în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă mutație F508del în stare homozigotă la nivelul genei CFTR sau mutație F508del în stare heterozigotă și mutație cu funcție minimă (FM) la nivelul genei CFTR - a fost acordată în urma deciziei CE nr.(2020)5846/ 21.08.2020 pentru medicamentul KALYDECO (DCI IVACAFITORUM).*

În baza Deciziei președintelui ANMDMR nr. 507/2020, DCI IVACAFITORUM 50mg granule în plic /75mg granule în plic /150mg comprimate filmate a primit decizie de compensare necondiționată, fiind inclus în Listă (prin completarea anexei la HG 720/2008 publicată în Monitorul Oficial nr. 1199/9.12.2020), în sub-lista C2/ program P6: Program național de diagnostic și tratament al bolilor rare și sepsis sever / subprogram P6.4 Mucoviscidoză.

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

În baza Deciziei președintelui ANMDMR nr. 1265/2021, DCI IVACAFITORUM+ TEZACAFITORUM+ELEXACAFITORUM 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate a primit decizie de compensare necondiționată, fiind inclus în Listă (prin completarea anexei la HG 720/2008 publicată în Monitorul Oficial nr. 1199/9.12.2020), în sub-lista C2/ program P6: Program național de diagnostic și tratament al bolilor rare și sepsis sever / subprogram P6.4 Mucoviscidoză.

De asemenea, condițiile de prescriere a DCI compensat IVACAFITORUM și IVACAFITORUM+ TEZACAFITORUM+ELEXACAFITORUM sunt prevăzute prin Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice .



3. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Ivacaftorum și DCI Ivacaftorum/Tezacaftorum/Elexacaftorum este compensat în 4 țări din UE: Austria, Danemarca, Germania, și Marea Britanie.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentele cu DCI Ivacaftorum în asociere cu DCI Ivacaftorum/Tezacaftorum/Elexacaftorum cu indicația „*tratamentul copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație F508del 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.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Ivacaftorum în asociere cu DCI Ivacaftorum/Tezacaftorum/Elexacaftorum cu adăugarea segmentului populațional pentru tratamentul *copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.*

Raport finalizat la data de: 28.09.2022

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