



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFITORUM

INDICAȚIA: *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*

Data depunerii dosarului

17.06.2021

Număr dosar

10979

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populational



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IVACAFTORUM

1.2.1. DC: Kalydeco 150 mg comprimate filmate

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: cunoscută

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

Forma farmaceutică	
Comprimate filmate	
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Comprimate filmate 150 mg – Card cu blist. PCTFE/Al x 28 comprimate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 1165/2020 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 150	29.315,02 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1.046.965 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Kalydeco

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adulților	Doza recomandată este de două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor	Tratament cronic

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

100 mg dimineața și seara un comprimat de ivacaftor 150 mg cu vârsta de 12 ani și peste.

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau doza de seară omisă, pacientul trebuie sfătuit să ia doza cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la ora la care este administrată de obicei doza, pacientul trebuie sfătuit să aștepte până la următoarea doză programată.

Pacienții cărora li se administrează Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice în asociere trebuie sfătuiți, să nu utilizeze mai mult de o doză din fiecare medicament în același timp.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A, fie în monoterapie, fie în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, doza trebuie redusă (vezi Tabelul A pentru doza recomandată). Intervalele de administrare a dozei trebuie modificate conform răspunsului clinic și tolerabilității.

Tabelul A: Recomandări de scheme terapeutice pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A

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

	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
12 ani și peste	Alternează în fiecare dimineață: - două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg în prima zi - un comprimat de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Se continuă alternarea comprimatelor în fiecare zi. Fără doză de seară	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doză de seară.

Insuficiență hepatică

Pentru utilizarea ca doză de seară în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu tezacaftor/ivacaftor sau cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, vezi Tabelul B pentru recomandări privind schema terapeutică.

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

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

	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
12 ani și peste	Administrarea nu este recomandată. Administrarea trebuie avută în vedere numai dacă există o nevoie medicală clară și beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează: alternează în fiecare zi între două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg și un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg. Fără doza de seară	Nu trebuie să se administreze. Fără doza de dimineață de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg. Fără doza de seară.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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.

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*



modificarile și completările ulterioare, medicamentul cu DCI IVACAFTORUM este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.4: Mucoviscidoză, poziția 5.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 324 cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM*)

***) Introdus prin O. nr. 140/127/2021 de la data de 12 februarie 2021.**

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

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

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

2. CRITERII DE INCLUDERE

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

3. CRITERII DE EXCLUDERE

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

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6 - 8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceluiași cerințe de eficiență și complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul este eficient dacă:

- *Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau*

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

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

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

b) Pacient necompliant la evaluările periodice

c) Renunțarea la tratament din partea pacientului

d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse

e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

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

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

Ivacaftor în monoterapie:

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

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

Administrare:

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

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

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

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

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

Administrarea Ivacaftor - tabel 1

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



Atenționări și precauții speciale:

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

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

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

Afectare hepatică	Doză
Ușoară (Child-Pugh Class A)	<u>Nu necesită ajustarea dozei!</u>
Moderată (Child-Pugh Class B)	• Greutate ? 7 kg și < 14 kg: 50 mg (granule) x 1/zi • Greutate ? 14 kg și < 25 kg: 75 mg (granule) x 1/zi • Greutate ? 25 kg: 150 mg (tablete) x 1/zi

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

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

Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (Hypericum perforatum)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază

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

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

Cât privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

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

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFITOR

La **inclusiunea în Programul de tratament** cu IVACAFITOR se documentează în dosarul pacientului:

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

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

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

- **Evaluarea eficienței tratamentului:**

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

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

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

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

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

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

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



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

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

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 30/31 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

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

Anexa Nr. 1

Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză



Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic - mutația	
Testul sudorii (valoare/tip de aparat)	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat	
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2 - 6 ani)	
Examen oftalmologic	

SE RECOMANDĂ:

Ivacaftor - forma farmaceutică doza: Perioada

Medic:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa Nr. 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor
Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză

.....

Tip evaluare

[] 6 luni; [] 12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor



Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice	
Date paraclinice	

Testul sudorii*) (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2 - 6 ani)**)	
Examen oftalmologic***)	

*) la 6 luni de la inițiere și ulterior anual

**) la 6 luni de la inițiere până la 6 ani

***) la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică - la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

|—| |—| Continuarea tratamentului cu Ivacaftor - forma farmaceutică doza: perioada
.....

|—| |—| Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic centru de expertiză:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa Nr. 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL
PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR

Subsemnatul(a), cu CI/BI pacient/părinte/tutore legal
al copilului cu CNP diagnosticat cu fibroză chistică și cu minim o
mutație (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R sau R117H



- pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de cătreprivind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kalydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă de comprimate filmate de 150 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică/mucoviscidoză.

- Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor, erupție cutanată, suprainfecții bacteriene.
- Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor.
- Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului.
- Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.
- Ivacaftor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.
- Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicină	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol, Voriconazol,	Tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină, Eritromicină	Tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină,	Tratament imunosupresiv specific posttransplant de organ,	
Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	antitumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate	
Parafină și derivați	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	



Aceste medicamente influențează eficiența Ivacaftor și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni și ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6 - 8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual în Centrul de Fibroză chistică și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de fibroză chistică.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de Fibroză chistică, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor. Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului în Centrul de Fibroză chistică, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/Tutore legal:

Semnătură:

Medic curant:

Semnătură:

Medic coordonator Centru:

Semnătură:

Data:

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

*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. la O 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ivacaftorum prin includerea unui grup populațional nou, respectiv 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.

2.1. Crearea adresabilității pacienți

Fibroza chistică (FC) / mucoviscidoza este o boală autozomală recesivă provocată de mutații ale genei CFTR pe cromozomul șapte. Persoanele cu FC prezintă două alele CFTR mutante (în majoritatea cazurilor, câte o genă primită de la fiecare părinte) ceea ce determină o cantitate foarte mică sau inexistentă de proteine CFTR, afectarea funcției proteinei CFTR, sau ambele. Proteina CFTR este localizată pe suprafața apicală a celulelor epiteliale, un tip de celule tisulare 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.

La persoanele cu FC, scăderea cantității și/sau a funcției proteinei CFTR duce la afectarea transportului ionic prin membranele epiteliale. Acest lucru perturbă gradientul de concentrație ionică necesar pentru menținerea homeostaziei normale a fluidelor, provocând acumularea de mucus dens în plămâni și secreții vâskoase care duc la blocaje la nivelul altor organe.

În timp, printre alte complicații grave, aceste blocaje au ca rezultat leziuni pulmonare severe, disfuncții pancreatice, anomalii intestinale și hepatice și deficiențe de nutrienți.

În prezent, au fost identificate peste 2.000 de mutații CFTR diferite. Din punct de vedere istoric, aceste mutații au fost clasificate în cinci sau șase clase¹⁰ în funcție de efectul lor asupra cantității și / sau funcției proteinei CFTR. Mutația F508del și mutațiile cu funcție minimă în gena CFTR sunt corelate cu activitatea proteinei CFTR și cu forma severă a fibrozei chistice.

Modulatorii CFTR aprobați în prezent de către EMA - IVA, LUM / IVA și TEZ / IVA - au fost cercetați și dezvoltați pe subseturi specifice de pacienți cu FC, grupați în funcție de mutații CFTR specifice și genotipuri ce răspund la fiecare dintre modulatori. Această abordare a condus la aprobarea regimurilor terapeutice de modulatori CFTR bazate pe mutații individuale multiple și genotipuri: de exemplu, mutații de sincronizare, mutații ale funcției reziduale, pacienți homozigoți pentru F508del.

Fiind prima clasă de tratamente modificatoare ale bolii, modulatorii CFTR reprezintă un progres major în managementul FC. Rezultatele studiilor clinice desfășurate cu modulatorii CFTR actuali au demonstrat îmbunătățiri



semnificative ale funcției pulmonare, ale simptomelor respiratorii, stării nutriționale și clearance-ului mucusului, precum și reducerea ratei de exacerbari pulmonare (PEX).

Cu toate acestea, în ciuda beneficiilor clinice oferite de aceste opțiuni terapeutice, a rămas o nevoie medical nesatisfăcută, deoarece niciunul dintre acești modulatori CFTR până în prezent nu este eficient pentru pacienții heterozigoți pentru F508del-CFTR cu o mutație MF-CFTR. Cel mai recent medicament, IVA / TEZ / ELX oferă însă un beneficiu clinic mai mare prin vizarea proteinei F508del-CFTR. Efectul crescut asupra F508del-CFTR in vitro a indicat posibilitatea obținerii unui beneficiu clinic semnificativ la pacienții cu F/MF, ceea ce a sugerat că vizarea F508del-CFTR derivată dintr-o singură alelă este suficientă pentru a obține un beneficiu clinic semnificativ. Foarte important, obținerea unui beneficiu clinic semnificativ prin vizarea F508del-CFTR dintr-o singură alelă, va permite în cele din urmă tratarea a până la 90% dintre pacienții cu FC.

Principalele dovezi ale eficacității și siguranței pentru acest regim combinat IVA + IVA / TEZ / ELX au fost obținute din trei studii clinice. Toate cele trei studii au investigat doza triplă de dimineață de 75 mg IVACAFOTOR / 50 mg TEZACAFOTOR / 100 mg ELEXACAFOTOR în combinație cu o doză de 150 mg IVACAFOTOR, seara.

Studiul 102 desfășurat cu pacienți cu FC cu vârsta de 12 ani, a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în grup paralel, la pacienți heterozigoți pentru mutația F508del-CFTR și o mutație cu funcție minimă. Un total de 403 pacienți au primit cel puțin o doză din medicamentul studiat. Placebo a fost utilizat ca tratament de control deoarece nu au fost aprobați modulatori CFTR. Obiectivul primar - modificarea absolută față de valoarea inițială în ppFEV1 - a fost urmărit alături de mai multe obiective secundare cheie (exacerbările pulmonare, clorura în transpirație, scorul CFQ-R RD, indicele IMC).

Studiul 103 la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani, a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat TEZ / IVA în grup paralel, la pacienți homozigoți pentru mutația F508del-CFTR. Un total de 107 pacienți au primit cel puțin o doză de medicament studiat. TEZ / IVA a fost utilizat ca terapie de control, deoarece acesta era o terapie aprobată la această populație de pacienți. Obiectivul primar - modificarea absolută față de valoarea inițială a ppFEV1 - a fost urmărit alături de obiective secundare cheie, clorura în transpirație și scorul CFQ-R RD.

Studiul 105 este un studiu continuu deschis, care include pacienți din studiul 102 (n = 400) și 103 (n = 107). Acest studiu este conceput, în principal, pentru a sprijini datele de siguranță pe termen lung și secundar, pentru susținerea datelor de eficacitate. Analiza intermediară 2 (IA2) permite evaluarea siguranței pe termen lung a pacienților F/F și F/MF. Datele privind eficacitatea pentru regimul terapeutic suplimentar de 36 săptămâni sau de 24 săptămâni, sunt avute în vedere pentru pacienții cu F/F care au fost înrolați în studiul 103 și respectiv, pentru pacienții cu F/MF înrolați în studiul 102. Per total, în aceste studii clinice, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor clinici multipli, inclusiv funcția pulmonară (exprimată prin ppFEV1 și rata exacerbărilor pulmonare), activitatea CFTR (exprimată prin concentrațiile de clorură în transpirație), calitatea vieții în ceea ce privește

simptomele respiratorii (CFQ-R RD) și starea nutrițională (exprimată prin IMC), aceasta contribuind la reducerea semnificativă a poverii bolii.

Pacienți cu FC cu vârsta de 12 ani sau peste cu genotipul F / MF (studiul 102)

IVACAFITOR în combinație cu IVA / TEZ / ELX a demonstrat o schimbare absolută a ppFEV1 până în săptămâna 24 între IVA + IVA / TEZ / ELX față de placebo, de 14,3% (CI 95%: 12,7 - 15,8; p <0,0001), în favoarea combinației triple cu IVACAFITOR. O diferență comparabilă s-a putut observa în săptămâna 4 (13,7; CI 95% 12,0 - 15,3; p <0,0001). Aproximativ 80% dintre pacienții tratați cu tripla combinație au avut o creștere a ppFEV1 > 5%, comparativ cu 15% dintre pacienți, în grupul placebo.

În ceea ce privește obiectivele secundare cheie, s-au obținut următoarele rezultate:

Pentru exacerbările pulmonare, rata coeficientului a fost de 0,37 (CI 95%: 0,25 - 0,55, p <0,0001) în favoarea IVA / TEZ / ELX în combinație cu IVACAFITOR, respectiv, o reducere de 63%. De asemenea, riscul relativ pentru timpul până la primele exacerbări pulmonare a fost în favoarea combinației triple (HR: 0,34; CI 95% 0,22, 0,52; p <0,0001).

Pentru modificările clorurii în transpirație de la momentul inițial, s-a observat o reducere stabilă de -41,8 mmol / L (CI 95%: -44,4 până la -39,3; p <0,0001) până în săptămâna 24, comparativ cu placebo.

Un scor CRQ-R RD25 mai mare a fost observat în brațul triplei combinații comparativ cu brațul placebo (20,2 puncte; CI 95% 17,5,23,0; p <0,0001). Toate celelalte domenii CFQ-R au indicat o îmbunătățire cu combinația triplă în comparație cu placebo.

În plus s-a observat o modificare absolută de 1,04 (CI 95%: 0,85, 1,23; p <0,0001) comparativ cu placebo în IMC. Toate celelalte obiective au arătat, de asemenea, un efect pozitiv pentru IVA / TEZ / ELX comparativ cu placebo. Creșteri consecvente și semnificative în ppFEV1 în favoarea IVACAFITOR în combinație cu IVA / TEZ / ELX au fost observate în toate subgrupurile pre-specificate: vârstă, sex, funcție pulmonară inițială, regiune, infecție cu P. aeruginosa și utilizarea inițială a medicamentelor comune pentru FC.

Pacienți cu FC cu vârsta de 12 ani sau peste cu genotipul F / F (studiul 103)

IVACAFITOR în combinație cu IVA / TEZ / ELX a demonstrat o schimbare absolută în ppFEV1 în săptămâna 4 între grupurile IVA / TEZ / ELX și TEZ / IVA de 10,0% (7,4 - 12,6; p <0,0001) în favoarea combinației triple cu ivacaftor. Aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu combinația triplă au avut o creștere a ppFEV1 > 5%, comparativ cu 13% dintre pacienții din grupul TEZ / IVA.

În ceea ce privește obiectivul secundar cheie, modificarea clorurii în transpirație față de momentul inițial, s-a observat o reducere de -45,1 mmol / L (CI 95%: -50,1 până la -40,1; p <0,0001) în săptămâna 4 după tratamentul cu IVA / TEZ / ELX comparativ la TEZ / IVA.

Scorul CRQ-R RD, un obiectiv secundar cheie, s-a îmbunătățit semnificativ în brațul combinației triple comparativ cu brațul TEZ / IVA (17,4 puncte; CI 95% 11,8,23,0; p <0,0001), toate celelalte domenii CFQ-R indicând o

îmbunătățire cu combinația triplă în comparație cu TEZ/IVA. De asemenea, analizele ad-hoc asupra IMC și greutateii corporale au demonstrat efectul benefic al combinației triple, comparativ cu TEZ / IVA.

Îmbunătățiri constante în ppFEV1 în favoarea IVACAFITOR în combinație cu IVA / TEZ / ELX au fost observate în toate subgrupurile prespecificate: vârstă, sex, funcția pulmonară inițială, regiune, infecție cu P. aeruginosa și utilizarea inițială a medicamentelor comune pentru FC.

Pacienții tratați cu IVACAFITOR în combinație cu IVA / TEZ / ELX în studiul de bază au continuat să înregistreze beneficii similare la 4 săptămâni (studiul 103), până la 36 de săptămâni (ppFEV1) sau 24 de săptămâni (clorura în transpirație și CFQ-R) (studiul 105) de tratament, respectiv (ppFEV1: 10,4 vs 11,9; clorura în transpirație: -43,4 vs -47,2; CFQ-R RD: 16 vs 14,3).

Pacienților cărora li s-a administrat placebo în studiul de bază au înregistrat îmbunătățiri comparabile în acești parametri după 36/24 săptămâni de tratament cu IVA / TEZ / ELX în combinație cu ivacaftor (ppFEV1: 12,8, clorura în transpirație: -49,4; CFQ-R: 13,8).

În ceea ce privește numărul de exacerbari pulmonare (PEX), s-a anticipat un nivel al ratei evenimentelor estimate pe an de 0,30 (95% CI: 0,20-0,45) și o probabilitate de supraviețuire fără evenimente de 0,859 (95% CI: 0,777-0,912).

În ceea ce privește starea nutrițională, s-a observat un beneficiu comparativ cu valoarea inițială pentru toți parametrii (modificarea IMC, scorurile z pentru greutate pentru vârstă).

Rezultatele analizei intermediare a studiului 105 confirmă persistența beneficiilor regimului combinat la pacienții (F/F) până la un total de 40 săptămâni, sau 48 săptămâni de tratament pentru pacienții (F/MF). Și în acest caz, IVACAFITOR în combinație cu IVA / TEZ / ELX a fost în general bine tolerat, fără a fi identificate probleme noi de siguranță.

2.2. Nivel de compensare actual pentru IVACAFITORUM

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.



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

Indicația terapeutică conform protocolului terapeutic în prezent este:

Ivacaftor este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg cât și adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R. Ivacaftor comprimate este de asemenea indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație R117H a genei CFTR.

3. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Ivacaftorum, indicat 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, este compensat în **19** țări din UE: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Malta, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Marea Britanie.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Ivacaftorum cu indicația „ *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*” 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 cu adăugarea segmentului populațional 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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

F508del în stare homozigotă la nivelul genei CFTR sau mutație F508del în stare heterozigotă și mutație cu funcție minimă (FM) la nivelul genei CFTR.

Raport finalizat la data de: 06.06.2022

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

