



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFTORUM

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

Data depunerii dosarului

22.03.2024

Numărul dosarului

9651



Recomandare: actualizare protocol terapeutic prin adăugarea unui segment populațional și a unei concentrații noi

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ivacaftorum
- 1.2. DC: Kalydeco 59,5 mg granule în plic și Kalydeco 75 mg granule în plic
- 1.3. Cod ATC: R07AX02
- 1.4. Data eliberării APP: 20 noiembrie 2023
- 1.5. Deținătorul de APP: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, Irlanda
- 1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	granule în plic
Concentrație	59,5 mg și 75 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Ambalaj cu 28 plicuri (conține 4 pliante individuale cu 7 plicuri per pliant)

1.1.1.8. Preț conform avizului intern de preț nr.405723/31.01.2024, aprobat de către Ministerul Sănătății

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj Kalydeco 59,5 mg	27.098,18 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj Kalydeco 75 mg	25.615,03 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică Kalydeco 59,5 mg	967,79 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică Kalydeco 75 mg	914,82 lei





1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Kalydeco granule în plic

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Kalydeco granule este indicat în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei CFTR .	Doza la pacienți copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani și peste trebuie să se administreze conform Tabelului 1.	Tratament cronic.

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

Tabelul 1. Doze recomandate pentru pacienții

Vârsta	Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor în monoterapie			
între 1 lună și sub 2 luni	≥ 3 kg	Un plic de ivacaftor 13,4 mg granule	Fără doza de seară
între 2 luni și sub 4 luni	≥ 3 kg	Un plic de ivacaftor 13,4 mg granule	Un plic de ivacaftor 13,4 mg granule
între 4 luni și sub 6 luni	≥ 5 kg	Un plic de ivacaftor 25 mg granule	Un plic de ivacaftor 25 mg granule
6 luni și peste	≥ 5 kg și < 7 kg	Un plic de ivacaftor 25 mg granule	Un plic de ivacaftor 25 mg granule
	≥ 7 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 50 mg granule	Un plic de ivacaftor 50 mg granule
	≥ 14 kg și < 25 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule
	≥ 25 kg	Vezi RCP pentru Kalydeco comprimate pentru detalii suplimentare	
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor			
între 2 ani și mai puțin de 6 ani	10 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule	Un plic de ivacaftor 59,5 mg granule
	≥ 14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor	Un plic de ivacaftor 75 mg granule



Vârstă	Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor în monoterapie			
		50 mg/elexacaftor 100 mg granule	

Doza de dimineață și de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore cu alimente cu conținut lipidic.

Alte informații din RCP Kalydeco

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child-Pugh Clasa A). Tratamentul cu ivacaftor nu este recomandat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 6 luni cu orice grad de insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C), doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în Tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandări de scheme terapeutice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă



Vârstă/Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
Ivacaftor în monoterapie		
între 1 lună și mai puțin de 6 luni	Administrarea nu este recomandată	Administrarea nu este recomandată
6 luni și peste, ≥ 5 kg și < 7 kg	Un plic de ivacaftor 25 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un plic de ivacaftor 25 mg granule o dată la două zile, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
6 luni și peste, ≥ 7 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 50 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un plic de ivacaftor 50 mg granule o dată la două zile, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.





Vârsta/Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
6 luni și peste, ≥ 14 kg și < 25 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un plic de ivacaftor 75 mg granule o dată la două zile, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 2 ani și mai puțin de 6 ani, 10 kg și < 14 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: <ul style="list-style-type: none"> • Zilele 1-3: un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule în fiecare zi • Ziua 4: fără doză • Zilele 5-6: un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule în fiecare zi • Ziua 7: fără doză Repetați programul de administrare a dozelor de mai sus în fiecare săptămână. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.





între 2 ani și mai puțin de 6 ani, ≥ 14 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: <ul style="list-style-type: none">• Zilele 1-3: un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule în fiecare zi• Ziua 4: fără doză• Zilele 5-6: un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule în fiecare zi• Ziua 7: fără doză Repețiți programul de administrare a dozelor de mai sus în fiecare săptămână. Fără doză de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
---	---	--------------------------------

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului în monoterapie nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 1 lună sau la copiii cu vârsta sub 6 luni născuți prematur (vârsta gestațională sub 37 săptămâni), nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu sunt disponibile date. Datele de la pacienții cu vârsta sub 6 ani cu o mutație R117H a genei CFTR sunt limitate.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

PRECIZĂRI DETM

Medison Pharma SRL, reprezentantul legal desemnat al DAPP Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited în România, a solicitat evaluarea documentației depuse, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1 „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru adăugarea în cadrul indicației



rambursate corespunzătoare DCI Ivacaftorum, a unui nou segment populațional reprezentat de pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, și a concentrației Kalydeco 59,5 mg și Kalydeco 75 mg granule în plic, necesare administrării la această populație de pacienți, conform indicației: „ *Kalydeco granule este indicat în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei CFTR* ”.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI Ivacaftorum este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, subprogramul P6.4: Mucoviscidoză poziția 5, și adnotat cu simbolul „**”, corespunzător tratamentelor cu medicamente ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Ivacaftorum aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este redat în cele ce urmează:

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

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

a. în monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg cat 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** .

b. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație **R117H** a genei CFTR (vezi specificații în tabel 1).

c. în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație **F508del** la nivelul genei CFTR.

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și greutatea ≥ 7 kg dar < 25 kg pentru preparatul sub formă de granule



- *Vârsta peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de comprimate*

- *Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului*
- *Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior*
- *Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- *Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior*
- *Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*
- *Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză*

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6 - 8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea 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 cu experiență în diagnosticarea, evaluarea și tratamentul fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate în criteriile de includere.

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

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule

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).

Ivacaftor în asociere: a se vedea protocolul R07AX32

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

<ul style="list-style-type: none"> Ivacaftor 	<ul style="list-style-type: none"> Oral 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 luni Greutate ≥ 7 kg și < 14 kg: 50 mg granule x 2/zi Greutate ≥ 14 kg și < 25kg: 75mg granule x 2/zi Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (sub formă de tablete) x 2/zi 	<ul style="list-style-type: none"> 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 Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32 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)	<ul style="list-style-type: none">• Greutate ≥ 7 kg și < 14 kg: 50mg (granule) x1 /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, Eritromicina	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 amețea, deci este necesară prudența în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFOTOR (monoterapie)

La **inclusiunea în Programul de tratament** cu IVACAFOTOR 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.

Nota. Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

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

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



Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

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

Notă:

„În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

2. Crearea adresabilității pentru pacienți

Fibroza chistică (FC)/mucoviscidoza este o boală rară, cronic debilitantă, autosomal recesivă, asociată cu morbiditate gravă și o rată ridicată a mortalității premature. Fibroza chistică este cauzată de mutații ale genei CFTR (regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice), care au ca rezultat o funcție absentă sau deficitară a proteinei CFTR la suprafața celulei. Proteina CFTR funcționează în principal ca un canal ionic care transportă ionii clorură și bicarbonat prin celulele epiteliale. Eșecul în reglarea transportului Cl⁻ la nivelul organelor are ca rezultat patologia multisistemică asociată cu FC.

Proteina CFTR este exprimată în principal în tractul respirator, tractul digestiv, ficat, glandele sudoripare și la nivel genital. La persoanele care suferă de FC, afectarea transportului de Cl⁻ (determinată de defecte ale proteinei CFTR) are ca rezultat acumularea de mucus dens și lipicios la nivelul bronhiilor, pierderea funcției pancreatice exocrine, afectarea absorbției intestinale, disfuncții la nivelul aparatului reproducător și creșterea concentrațiilor clorului din transpirație. De la un pacient la altul, există o mare diversitate de expresie clinică, atât pentru vârsta de apariție a primelor simptome, cât și pentru gravitatea evoluției. La nivel gastrointestinal, 80% dintre pacienții afectați



de fibroză chistică au funcția pancreatică exocrină anormală. Aceste tulburări gastrointestinale duc la tulburări de creștere în înălțime și greutate (întârzierea creșterii), în special la copiii mici.

Colonizarea bacteriană pulmonară se instalează rapid în evoluția bolii și este responsabilă de alterarea funcției pulmonare. Boala pulmonară este cauza principală de morbiditate și mortalitate în rândul persoanelor care suferă de FC.

FC afectează aproximativ 70.000 de persoane din întreaga lume, dintre care aproximativ 30.000 de persoane în Statele Unite (SUA), 32.000 de persoane în Uniunea Europeană (UE), 4.000 de persoane în Canada și 3.100 de persoane în Australia. Incidența și prevalența FC variază între grupurile rasiale: FC este considerabil mai frecventă în populațiile caucaziene din America de Nord și Europa decât în populațiile asiatice și africane.

În Europa, prevalența medie la naștere este de 1/5.000; prevalența medie în populația generală este de 1/9.000, dar există o mare variație în ambele rate în funcție de locația geografică. Prognosticul sever al bolii face ca aceasta să fie o problemă de sănătate publică pe plan mondial, impunându-se un diagnostic cât mai precoce și un tratament corect.

Boala debutează adesea devreme în copilărie, uneori încă de la naștere și este de obicei progresivă, **dar datorită screening-ului prenatal și în rândul nou-născuților, mulți pacienți cu FC sunt diagnosticați în primul an de viață.** Aproximativ 60% dintre pacienții cu FC din UE și 83% dintre pacienții cu FC din Marea Britanie sunt diagnosticați până la vârsta de 1 an. În SUA, mai mult de 80% dintre pacienții cu FC sunt diagnosticați până la vârsta de 2 ani. **FC afectează în mod clar populația pediatrică, deoarece aproximativ jumătate din populația totală de pacienți cu FC din SUA, UE, Australia și Canada are mai puțin de 18 ani.**

Au fost identificate peste 2000 de mutații ale genei CFTR până în prezent. Mutațiile CFTR pot fi clasificate în funcție de mecanismele prin care perturbă funcția CFTR. Mutațiile codonului stop (clasa I) au ca rezultat CFTR trunchiată și nefuncțională. Mutațiile de clasa II conduc la pliarea aberantă a proteinei CFTR și degradarea prematură de sistemul de control al calității celulare (reticulul endoplasmatic). Mutațiile de clasa III duc la reglarea defectuoasă a proteinei CFTR și, în consecință, la absența funcției CFTR. Aceste trei clase conduc de obicei la un fenotip clasic al FC caracterizat de prezența insuficienței pancreatice. Mutațiile CFTR care conduc la conductanța defectuoasă a clorului sunt grupate în clasa IV. Mutațiile de clasă V interferează cu transcripția normală, reducând astfel cantitatea de CFTR. Aceste ultime două clase sunt în mare parte asociate cu o expresie mai blândă a bolii.

Cea mai răspândită mutație este o deleție în cadrul genei CFTR, care are ca rezultat pierderea fenilalaninei de la poziția 508 a proteinei (F508del-CFTR) și este o mutație de clasă II: împiedică o mare cantitatea a proteinei CFTR să ajungă la suprafața celulară, rezultând un transport scăzut sau absent al clorului.

Pacienții cu genotip homozigot pentru mutația F508del-CFTR au o cantitate redusă a proteinei CFTR la suprafața celulei sau aceasta lipsește total, prin urmare, **suferă de o formă severă de boală.** Eșecul mutațiilor CFTR de a funcționa corect în plămâni are ca rezultat blocarea mucusului, apariția infecțiilor și a inflamației care conduc la



modificări structurale ireversibile ale plămânilor și în cele din urmă la insuficiență respiratorie, cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu FC.

În UE, aproximativ 80% dintre pacienții cu FC au mutația F508del pe cel puțin o alelă și 40% sunt homozigoți pentru F508del.

Tratamentele actuale pentru FC includ modulatori CFTR și suplimente de enzime, mucolitice, antibiotice și vitamine. Ghidurile de tratament recomandă medicamente modulatori și non-modulatori CFTR administrate concomitent pentru a menține și îmbunătăți funcția pulmonară, pentru a reduce exacerbările și riscul de infecții și pentru a îmbunătăți calitatea vieții.

Modulatorii CFTR, vizează defectele specifice cauzate de mutații ale genei CFTR și tratează astfel cauza de bază a bolii. Scopul principal al terapiei este reprezentat de menținerea și restabilirea funcției respiratorii. Există două tipuri principale de modulatori CFTR: potențatori și corectori. Potențatorii au rolul de a restaura sau păstra conductibilitatea canalului CFTR, cu menținerea sa deschisă pentru a permite transportul clorului. Corectorii restaurează împachetarea și procesarea corectă, precum și transportul adecvat al CFTR către membrana plasmatică.

Modulatorii CFTR aprobați în prezent pentru anumite grupe de vârstă ale pacienților cu FC cu mutații specifice sunt: ivacaftor ca și potențator în monoterapie și combinații fixe: lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor și elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (lumacaftor, tezacaftor și elexacaftor sunt corectori).

Eficacitate clinică - STUDIUL 111 (AURORA 2-5) [studiul VX20-445-111]

Extinderea indicației ELX/TEZ/IVA în asociere cu IVA (Ivacaftor), la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu cel puțin o mutație F508del în gena CFTR, este susținută de datele privind eficacitatea și siguranța clinică colectate în Studiul **111 (AURORA 2-5)**.

STUDIUL 111 (AURORA 2-5) [studiul VX20-445-111] este un studiu multicentric, deschis, de fază 3, în două părți (Partea A și Partea B) - a fost derulat în scopul de a evalua siguranța, tolerabilitatea, farmacocinetica, farmacodinamia (PD) și eficacitatea ELX/TEZ/IVA + IVA la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

Partea A: un studiu deschis, derulat timp de 15 zile, pentru evaluarea profilului farmacocinetic (PK) al regimului combinat ELX/TEZ/IVA + IVA.

Profilul PK corespunzător dozei unice de ELX/TEZ/IVA și IVA (ELX: 100 mg qd; TEZ: 50 mg qd; IVA: 75 mg qd /12h) a fost evaluat pentru a se confirma dozele adecvate și limita de greutate pentru partea B. Un total de 18 pacienți au fost înrolați în perioada de tratament alocată părții A, aceștia fiind eligibili pentru screening pentru Partea B.

Partea B: un studiu deschis, derulat timp de 24 de săptămâni, pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea, eficacitatea și profilul farmacocinetic (PK) și farmacodinamic (PD) în cazul ELX/TEZ/IVA și IVA la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.



Partea B a fost concepută pentru a oferi dovezi în sprijinul extrapolării datelor obținute anterior pentru ELX/TEZ/IVA și IVA la pacienții cu vârsta ≥ 12 și la cei cu vârsta 6 până la 11 ani, la pacienții cu vârsta între 2 și 5 ani cu ≥ 1 mutație F508del CFTR.

Deoarece etiologia de bază a FC este consecventă între grupele de vârstă, extrapolarea eficacității necesită confirmarea faptului că ELX/TEZ/IVA și IVA prezintă un profil farmacocinetic și de siguranță similar pentru grupele de pacienți avute în vedere.

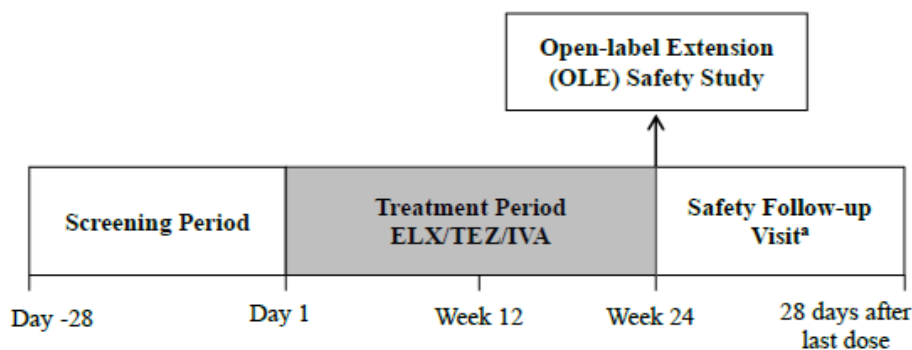
Pentru a fi eligibili să participe la Partea B, greutatea pacienților trebuia să fie ≥ 10 kg la vizita de screening și să prezinte ≥ 1 mutație F508del în gena CFTR sau altă mutație CFTR sensibilă la ELX/TEZ/IVA.

Un total de 75 de pacienți au fost înrolați în perioada de tratament din partea B și au primit ≥ 1 doză de ELX/TEZ/IVA și IVA.

Următoarele scheme de dozare în funcție de greutate au fost administrate în partea B: ELX 100 mg qd/TEZ 50 mg qd/IVA 75 mg qd/12h pentru pacienții care cântăreau ≥ 14 kg în ziua 1 și ELX 80 mg qd/TEZ 40 mg qd/IVA 60 mg qAM și IVA 59,5 mg qPM pentru pacienții care cântăreau ≥ 10 kg până la < 14 kg în ziua 1.

Pacienții care au încheiat perioada de tratament din partea B și nu au întrerupt definitiv utilizarea medicamentului de studiu s-au putut înscrie într-un studiu opțional de siguranță OLE.

STUDIUL 111 - Designul părții B



^aNotă: Vizita de monitorizare a siguranței a fost programată să aibă loc la 4 săptămâni (± 7 zile) după ultima doză de ELX/TEZ/IVA. Această vizită nu a fost necesară pentru pacienții care s-au înrolat într-un studiu opțional de siguranță OLE în decurs de 28 de zile de la ultima doză de medicament de studiu.

ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; OLE = extensie open-label.

Prezentare generală a obiectivelor primare, secundare și a altor obiective examinate în Studiul 111

(Partea)



Obiective primare	<ul style="list-style-type: none"> • Siguranță și tolerabilitate până în săptămâna 24
Obiective secundare^a	<ul style="list-style-type: none"> • Parametrii farmacocinetici (PK) ai ELX, TEZ, IVA, și metaboliți relevanți • Modificare absolută a nivelurilor SwCl de la momentul inițial până în săptămâna 24 • Modificare absolută a LCI_{2.5} de la momentul inițial până în săptămâna 24
Alte obiective^b	<ul style="list-style-type: none"> • Numărul de PEx și spitalizări legate de FC până în săptămâna 24 • Schimbarea absolută a scorurilor z greutate și greutate pentru vârstă față de valoarea inițială în săptămâna 24 • Modificarea absolută a scorurilor z înălțime și înălțime pentru vârstă față de valoarea inițială în săptămâna 24 • Modificare absolută a scorurilor z IMC și IMC pentru vârstă față de valoarea inițială în săptămâna 24 • Modificare absolută a nivelurilor FE-1 față de valoarea inițială în săptămâna 24 • Modificare absolută a nivelurilor de calprotectină fecală față de valoarea inițială în săptămâna 24 • Modificarea absolută a nivelurilor serice de tripsinogen imunoreactiv (IRT) față de valoarea inițială în săptămâna 24 • Acceptabilitatea și palatabilitatea granulelor ELX/TEZ/IVA în ziua 1 și în săptămâna 24

a PK parameters of ELX, TEZ, IVA, and relevant metabolites were examined as secondary endpoints; please refer to the CSR for PK results.

b Absolute change in fecal calprotectin and serum levels of IRT from baseline at Week 24 were examined as other endpoints; please refer to the CSR for these results. BMI = body mass index; CF = cystic fibrosis; CSR = clinical study report; ELX = elexacaftor; FE-1 = fecal elastase-1; IRT = immunoreactive trypsinogen; IVA = ivacaftor; LCI_{2.5} = number of lung turnovers required to reduce the end tidal inert gas concentration to 1/40th of its starting value; PEx = pulmonary exacerbations; PK = pharmacokinetic; SwCl = sweat chloride; TEZ = tezacaftor.

REZULTATELE STUDIUL 111

În **partea A**, valorile medii observate ale concentrațiilor de ELX, TEZ și IVA au fost comparabile cu cele observate în studiile controlate de fază 3 la pacienții adulți cu FC (Studiile 102 și 103).

În ziua 15, concentrațiile din sânge imediat înainte de administrarea următoarei doze ale ELX/TEZ/IVA și ale metaboliților săi (i.e. M23-ELX, M1-TEZ și M1-IVA), au fost în concordanță cu cele observate anterior la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, indicând un profil PK similar la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. În plus, analiza datelor de farmacocinetică din partea A a confirmat caracterul adecvat al regimului de dozare în funcție de greutate din partea B.

Concentrațiile medii ale analiților⁷⁴ medicamentoși pentru pacient în ziua 15 (partea A)

Parameter	Analytes					
	ELX	M23-ELX	TEZ	M1-TEZ	IVA	M1-IVA
C _{trough} (μg/mL)	3.69 (57.3)	2.47 (66.8)	1.85 (59.2)	7.68 (19.8)	0.746 (70.5)	1.91 (51.8)

CF = cystic fibrosis; CV = coefficient of variation; ELX = elexacaftor; IVA = ivacaftor; TEZ = tezacaftor

Partea B: Obiectiv principal - Siguranța

Regimul terapeutic ELX/TEZ/IVA + IVA a fost în general sigur și bine tolerat pe durata de 24 de săptămâni de tratament la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. Profilul de siguranță înregistrat a fost acceptabil și fără noi probleme de siguranță identificate.

Per total, 74 de pacienți (98,7%) au raportat că au prezentat ≥1 EA (evenimente adverse), toate fiind fie ușoare (62,7%), fie moderate (36,0%) ca severitate. EA frecvente (adică cele observate la ≥10% dintre pacienți) au fost în general în concordanță cu manifestările și complicațiile frecvente ale FC la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, precum și profilul de siguranță stabilit pentru ELX/TEZ/IVA și IVA. Doi pacienți (2,7%) au avut SAE, un pacient (1,3%) a întrerupt tratamentul din cauza unui EA de comportament anormal și 5 pacienți (6,7%) au întrerupt ELX/TEZ/IVA și IVA din cauza EA. Nu au avut loc decese pe durata monitorizării siguranței.

CONCLUZII - STUDIU 111

În studiul 111, regimul terapeutic combinat ELX/TEZ/IVA + IVA a fost în general sigur și bine tolerat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și nu au fost identificate noi probleme legate de siguranță.

În plus, datele colectate în studiul 111 indică faptul că, tratamentul cu ELX/TEZ/IVA + IVA la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu cel puțin o mutație F508del în gena CFTR, a dus la îmbunătățiri rapide și robuste în SwCl și LCI2.5. Acestea sunt asociate cu rezultate clinice îmbunătățite pe termen lung, fiind însoțite de îmbunătățiri ale funcției pulmonare, simptomelor respiratorii, IMC și PEx.

Datele din studiul 111 vin în completarea rezultatelor anterioare observate în studiile efectuate pe pacienți copii cu vârstă mai mare, confirmând eficiența intervenției timpurii cu modulatori CFTR, și capacitatea acestora de a modifica evoluția fibrozei chistice.

Intervenția timpurie a IVA/TEZ/ELX în combinație cu IVA - pentru tratamentul fibrozei chistice la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație F508del-CFTR - s-a dovedit că poate contribui la menținerea funcției pulmonare, la întârzierea leziunilor pulmonare suplimentare, dar și la o creștere a speranței de viață pentru această categorie de pacienți.

Astfel se indică un beneficiu pe termen lung al utilizării IVA/TEZ/ELX în combinație cu IVA la vârste mici, încă dintr-un stadiu incipient al bolii, atunci când complicațiile grave și pe termen lung ale bolii pot fi diminuate.



CONSIDERAȚII SUPLIMENTARE

Datele furnizate de Studiul 111 au fost puse la dispoziția EMA și evaluate prin procedura Kaftrio nr. EMEA/H/C/005269/X/0033 și procedura Kalydeco nr. EMEA/H/C/0002494/X/0114/G

Rapoartele EPAR corespunzătoare au indicat faptul că extinderea indicației la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani s-a bazat pe principiul extrapolării parțiale de la adulți și adolescenți la copii și adolescenți.

În concordanță cu principiile descrise în ICH88 E-16, extrapolarea eficacității de la adulți la o populație mai tânără pe baza expunerilor comparabile de farmacocinetica și a siguranței este acceptabilă, deoarece 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 decurge 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.

CHMP a acceptat să fie aplicat conceptul de extrapolare parțială pentru evaluarea datelor clinice la această grupă de vârstă.

Această abordare s-a bazat pe:

- 1) fiziopatologia de bază a adulților cu CF similară cu a pacienților pediatrici,
- 2) faptul că expunerile/observațiile farmacocinetice la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani au fost în general în intervalul observat la subiecții cu vârsta ≥ 18 ani,
- 3) efectul în SwCl a fost similar cu grupul de vârstă mai înaintată, eficacitatea la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani putând fi extrapolată parțial din datele din studiile de fază 3 la subiecții cu FC ≥ 6 ani.

În concordanță cu eficacitatea demonstrată la subiecții cu vârsta ≥ 6 ani, a fost observată o îmbunătățire clinică a SwCl. Ceilalți parametri clinici au susținut eficacitatea. Cumulativ, aceste date de eficacitate susțin beneficiul ELX/TEZ/IVA la subiecții cu FC cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

Simulările furnizate pentru subiecții cu o greutate de 7 kg au demonstrat că creșterea procentuală pentru toți analiții este de așteptat să fie cu aproximativ 30% mai mare (cu M1-TEZ fiind cu aproximativ 35% mai mare) decât expunerile simulate pentru copiii cu o greutate de 10 kg. Prin urmare, la solicitarea CHMP, a fost adăugată o limită inferioară de greutate de 10 kg în recomandarea de dozare de la punctul 4.2 din RCP.

Concluziile raportului EPAR privind dozarea, eficacitatea și siguranța ELX / TEZ / IVA în regimul combinat cu IVA la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu cel puțin o mutație F508del-CFTR arată că metoda extrapolării datelor de eficacitate de la adulți la vârstă grupul de vârstă 6 - 11 ani este adecvată și acceptabilă, concluzionând de asemenea că raportul beneficiu/risc general al regimului terapeutic analizat este pozitiv.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Ivacaftorum** și DC **Kalydeco 59,5 mg** și **Kalydeco 75 mg granule în plic** întrunește criteriile de adăugare în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, subprogramul P6.4: Mucoviscidoză.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Ivacaftorum** și DC **Kalydeco 59,5 mg** și **Kalydeco 75 mg granule în plic** pentru indicația „ **Kalydeco granule este indicat în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei CFTR** ”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KALYDECO (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240425162184/anx_162184_ro.pdf)
2. EPAR Kalydeco (https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0002-2023-ema-decision-6-january-2023-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-ivacaftor-kalydeco-emea-000335-pip01-08-m15_en.pdf)
3. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jul 1;208(1):59-67. doi: 10.1164/rccm.202301-0084OC. PMID: 36921081

Raport finalizat la data de: 17.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu