



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IVACAFTORUM+TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

INDICAȚIE: *în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)*

Data depunerii dosarului

22.03.2024

Numărul dosarului

9652

Recomandare: actualizare protocol terapeutic prin adăugarea unui segment populațional



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ivacaftorum+ Tezacaftorum+Elexacaftorum
- 1.2. DC: Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic și Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic
- 1.3. Cod ATC: R07AX32
- 1.4. Data eliberării APP: 22 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	60 mg/40 mg/80 mg și 75 mg/50 mg/100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Ambalaj de 28 plicuri din BOPET/PE//Foil/PE (4 portofele săptămânale, fiecare cu 7 plicuri)

- 1.1.1.8. Preț conform avizului intern de preț nr.405733/15.03.2024, aprobat de către Ministerul Sănătății

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg	48.524,48 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg	48.524,48 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg	1.733,01 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg	1.733,01 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic și Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Kaftrio granule este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (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.

Vârsta	Greutatea	Doza de dimineață	Doza de seară
Între 2 și mai puțin de 6 ani	10 kg și <14 kg	Un plic de de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule	Un plic de ivacaftor 59,5 mg granule
	≥14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule

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

Alte informații din RCP Kaftrio

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă .

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio.

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal .

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kaftrio în asociere cu ivacaftor la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

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

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+Tezacaftorum+Elexacaftorum, a unui nou segment



populațional reprezentat de pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, și a concentrației Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic și Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic, necesare administrării la această populație de pacienți, conform indicației: „Kaftrio granule este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (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+ Tezacaftorum+Elexacaftorum 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 8, și adnotat cu simbolul „**1”, corespunzător tratamentelor cu medicamente ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

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

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32) DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM

*)

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

5. INDICAȚII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 75 mg sau 150 mg comprimate la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.

6. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
- Vârsta de 6 ani și peste
- Test genetic care să confirme prezența mutației
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

7. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 6 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă mutația menționată anterior



• Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

• Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (componenta ivacaftor)

8. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

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

Se consideră că tratamentul este eficient dacă se constată:

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

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

9. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Forma de prezentare

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

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

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

Vârsta	Doza de dimineață	Doza de seară
6 ani și < 12 ani cu G < 30 kg	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg
6 ani și < 12 ani cu G ≥ 30 kg	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg
≥12 ani	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg

Administrare:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

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

Doză omisă

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

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

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



• doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

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

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

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

Atenționări și precauții speciale:

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

	Ușoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*)	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineața	Nicio ajustare a dozei (două comprimate de IVA/TEZ/ELX)	Nu se recomandă administrarea*) Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două	Nu trebuie utilizat



		comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX	
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat de IVA)	Niciun comprimat de IVA	Nu trebuie utilizat
*) La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.			

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

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

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra IVA/TEZ/ELX	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (<i>Hypericum perforatum</i>)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină	Cresc nivelul plasmatic	Inhibitori puternici ai CYP3A - vezi recomandări tabel 2
Fluconazol, eritromicină	Crește nivelul plasmatic	Inhibitori moderați ai CYP3A - vezi recomandări tabel 2
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Warfarină și derivați	crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

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

Cât privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. În ceea ce privește alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

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

Tabelul 5. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior*), rinofaringită	foarte frecvente



	Rinită*), gripă*)	frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie*)	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*), amețeală*)	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană, congestie nazală*)	foarte frecvente
	Rinoree*), congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*)	frecvente
	Respirație șuierătoare*)	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*), durere abdominală*)	foarte frecvente
	Greață, durere abdominală în cadranul superior*), flatulență*)	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*), aspartat aminotransferază crescută*)	frecvente
	Leziune hepatică‡)	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale‡)	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*) foarte frecvente Acnee*), prurit*)	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamația sânelui, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*)	frecvente
	Tensiune arterială crescută*)	mai puțin frecvente

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

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

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

La includerea în Programul de tratament cu IVA/TEZ/ELX se va completa Fișa de evaluare clinică inițială (anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX:

- Inițierea tratamentului (anexa 1)
- Luna a 1/3/6/9/ a de la inițierea tratamentului (anexa 2), datele fiind completate conform planului de monitorizare
- Luna a 12 - 1 și ulterior anual (anexa 3)
- Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.



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

7. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire.

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

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

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

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

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

2.1 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 ioni 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.

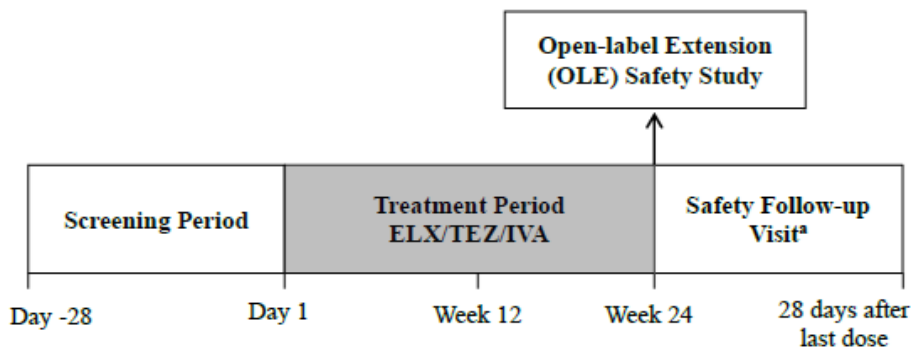
Pentru a fi eligibili să participe la Partea B, greutatea pacienților trebuia să fie ≥ 10 kg la vizita de screening și să prezinte ≥ 1 mutație F508del în gena CFTR sau altă mutație CFTR sensibilă la ELX/TEZ/IVA.

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 B)

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 $\geq 10\%$ 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.

2.2. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor este rambursat pentru indicația supusă evaluării în **3 state membre ale** Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Danemarca și Germania.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor și DC Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic și Kaftrio 75 mg/50 mg/100 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 **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor și DC Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic și Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic** pentru indicația „*Kaftrio granule este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)*”.



1. RCP KAFTRIO (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240216161550/anx_161550_ro.pdf)
2. EPAR Kaftrio (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>)
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

