



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LUMACAFITORUM+IVACAFITORUM

INDICAȚIE: Orkambi granule este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (CFTR)

Data depunerii dosarului

06.10.2023

Număr dosar

31247

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



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LUMACAFITORUM+IVACAFITORUM

1.2. DC: Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic

1.3. Cod ATC: R07AX30

1.4. Data eliberării APP: 19.11.2015

1.5. Deținătorul de APP: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	granule
Concentrația	75mg/94 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Ambalaj cu 56 plicuri (4x14) plicuri din BOPET/PE/folie aluminiu/PE)

1.8. Preț conform avizului intern de preț nr.366287/22.09.2023, aprobat de către Ministerul Sănătății

Medicament	Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	52150.27
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	931.25

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP ORKAMBI:

Indicație: Orkambi granule este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)”.

Doza recomandată

Orkambi trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul FC. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației F508del pe ambele alele ale genei CFTR.

Tabelul 1: Recomandări privind ajustarea dozei la la pacienții cu vârsta de 1 an și peste

Vârsta	Greutatea	Concentrație	Doză (administrare la interval de 12 ore)	
			Dimineata	Seara
Între 1 și <2 ani	Între 7 kg și <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 plic	1 plic
	Între 9 kg și <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
Între 2 și 5 ani	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
6 ani și peste	Vezi RCP pentru Orkambi comprimate pentru detalii suplimentare			

Pacienții pot începe tratamentul în orice zi din săptămână. Acest medicament trebuie administrat cu alimente cu conținut lipidic. Trebuie să se consume o masă sau o gustare cu conținut lipidic imediat înainte sau imediat după administrarea dozei.

Doză omisă

Dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la doza omisă, doza programată trebuie luată împreună cu alimente cu conținut lipidic. Dacă au trecut mai mult de 6 ore, pacientul trebuie instruit să aștepte până la următoarea doză programată. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) se recomandă reducerea dozei. Nu există experiență privind utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului, Orkambi trebuie să se utilizeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, la o doză redusă.

Pentru ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, vezi Tabelul 2.

Tabel nr.2: Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârsta	Greutatea	Concentrație	Moderată (Child-Pugh clasa B)		Severă (Child-Pugh clasa C)	
			Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
Între 1 și <2 ani	Între 7 kg și <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 plic de granule orale pe zi	1 plic de granule orale o dată la două zile	1 plic de granule orale pe zi sau mai puțin frecvent	Nicio doză
	Între 9 kg și <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				
Între 2 și 5 ani	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 plic de granule orale pe zi	1 plic de granule orale o dată la două zile	1 plic de granule orale pe zi sau mai puțin frecvent	Nicio doză
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				

* Intervalul de administrare a dozelor trebuie modificat în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Orkambi la copii cu vârsta mai mică de 1 an nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare - administrare orală.

Fiecare plic este de unică folosință. Întregul conținut al plicului de granule trebuie amestecat cu o linguriță (5 ml) de hrană moale sau lichide adecvate vârstei și amestecul trebuie consumat în întregime. Unele exemple de alimente moi sau lichide includ piure de fructe sau legume, iaurt cu arome, sos de mere, apă, lapte, lapte matern, formulă de hrană pentru sugari sau suc. Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei. S-a evidențiat că medicamentul este stabil timp de o oră după amestecare și, prin urmare, trebuie înghițit în această perioadă.

Mecanism de acțiune

Proteina CFTR este un canal de clor prezent la suprafața celulelor epiteliale ale mai multor organe. Mutația *F508del* afectează proteina CFTR în mai multe moduri, în principal cauzând un defect în procesarea și transportul celular, ceea ce reduce cantitatea de CFTR la suprafața celulei. Cantitatea mică de *F508del*-CFTR care ajunge la suprafața celulei are o probabilitate mică de canal deschis (sincronizare deficitară a canalului). Lumacaftor este un corector CFTR care acționează direct asupra *F508del*-CFTR pentru a-i îmbunătăți procesarea și transportul celular, crescând astfel cantitatea de CFTR funcțională la suprafața celulei. Ivacaftor este un potențator al CFTR care facilitează transportul sporit al clorului, prin creșterea probabilității de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei. Efectul combinat al lumacaftorului și ivacaftorului este cantitatea și funcționarea sporită a *F508del* CFTR la suprafața celulei, ceea ce duce la transportul ionic îmbunătățit al clorului. Mecanismele exacte prin care lumacaftorul îmbunătățește procesarea și transportul celular al *F508del*-CFTR și ivacaftorul potențează *F508del*-CFTR nu sunt cunoscute.



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 LUMACAFORUM + IVACAFORUM, a unui nou segment populațional reprezentat de pacienții cu vârsta între 1 și <2 ani și a concentrației Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic necesare administrării la această populație de pacienți, conform indicației: *„Orkambi granule este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator 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 LUMACAFOR/IVACAFOR 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 7, 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 LUMACAFOR/IVACAFOR aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2023 este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30) DCI LUMACAFORUM + IVACAFORUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Lumacaftor/ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 2 ani și peste cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
- Vârsta de 2 ani și peste
- 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.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 2 ani
- Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
- 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 (pentru componenta de ivacaftor)

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

1. Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)
2. Pacient necompliant la evaluările periodice
3. Renunțarea la tratament din partea pacientului
4. Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)
5. **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.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea și tratamentul fibrozei chistice și doar la pacienții cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

Vârsta	Doza	Doza zilnică totală
2 - 5 ani < 14 kg	1 plic de Lumacaftor 100mg/ivacaftor 125 mg la 12 ore	lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg
2 - 5 ani ≥ 14 kg	1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg la interval de 12 ore	lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg
Între 6 și 11 ani	2 comprimate de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 500 mg
12 ani și peste	2 comprimate de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore	lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg

.....”

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 redate 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:

1. „Pentru situațiile de **adăugare pentru o altă concentrație** sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, **raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.**”
2. „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.**”

2.1 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 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 cauziene 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 122 (VX16-809-122)

Evaluarea lumacaftor/ivacaftor la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 2 ani se bazează pe un studiu de fază III, necomparativ, multicentric, în două părți, al cărui obiectiv a fost evaluarea parametrilor farmacocinetici și a siguranței utilizării combinației lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu fibroză chistică cu vârsta cuprinsă între 1 și < 2 ani, homozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR: **Studiul 122 (VX16-809-122)**.

Structura Studiului 122:

- prima parte (partea A) a inclus 14 pacienți și a avut ca scop studierea parametrilor farmacocinetici (15 zile de tratament). Au fost incluse două cohorte succesive: o primă cohortă a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și <24 luni (7 pacienți) și a doua cohortă a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 luni (7 pacienți);
- partea a doua (partea B) a inclus 46 de pacienți a avut ca scop studierea siguranței tratamentului pe o perioadă de 24 de săptămâni;

Doza de lumacaftor/ivacaftor, sub formă de granule pentru administrare orală s-a administrat în funcție de greutate, după cum urmează:

- partea A Cohorta 1 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și <24 luni):
 - greutate de la 10 până la < 14 kg: lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg dimineața și seara;
 - greutate ≥ 14 kg: lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineața și seara;
- partea A Cohorta 2 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 luni):
 - greutate de la 7 la < 10 kg: lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg dimineața și seara;
 - greutate de la 10 până la < 14 kg: lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg dimineața și seara;
 - greutate ≥ 14 kg: lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineața și seara;
- Partea B (pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <24 luni):
 - greutate de la 7 la < 9 kg: lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg dimineața și seara;
 - greutate de la 9 până la < 14 kg: lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg dimineața și seara;
 - greutate ≥ 14 kg: lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineața și seara.



Obiectivele principale ale Studiului 122

Partea A: evaluarea parametrilor farmacocinetici (PK) ai LUM/IVA la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și <2 ani cu FC, homozigoți pentru F508del.

Partea B: evaluarea siguranței LUM/IVA la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și <2 ani cu FC, homozigoți pentru F508del.

Obiectivele secundare ale Studiului 122

Partea A: evaluarea siguranței LUM/IVA la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și <2 ani cu FC, homozigoți pentru F508del și evaluarea PK pentru metaboliții LUM și IVA la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și <2 ani cu FC, homozigoți pentru F508del.

Partea B: evaluarea farmacodinamiei (PD) pentru LUM/IVA la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și <2 ani cu FC, homozigoți pentru F508del și evaluarea PK pentru LUM și IVA și metaboliților lor la subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și <2 ani cu FC, homozigoți pentru F508del.

Rezultatele studiului

Analiza farmacocinetică în cadrul populației inclusă în studiu, a evidențiat o **expunere sistemică similară** la LUM/IVA cu cea înregistrată în **grupul copiilor mai mari și a adulților**. Datele PK colectate în timpul Studiului 122 au arătat că subiecții cu vârsta cuprinsă între 12 și <24 luni și cu greutatea > 9 kg au atins o expunere comparabilă cu valorile atinse la copiii mai mari incluși în studiile anterioare și cu valorile înregistrate la adulți, susținând recomandările de dozare propuse.

În ceea ce privește subiecții cu greutatea < de 9 kg datele de PK sunt limitate deoarece au fost înrolați în studiu doar 3 pacienți cu greutatea < de 9 kg. Cu toate acestea, având în vedere eficacitatea cunoscută a LUM/IVA, limitarea utilizării la acei copii cu greutatea peste 9 kg a fost considerată de Comitetul pentru medicamente de uz uman al EMA (CHMP) a fi prea precaută. DAPP va colecta date de PK în ceea ce privește sugarii într-un studiu ulterior, Studiul 19 și va transmite aceste date către CHMP pentru a reconfirma acuratețea modelului PK.

Extinderea **indicației la copiii foarte mici cu FC, cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani, se bazează astfel pe extrapolarea eficacității LUM/IVA de la copiii mai mari și adulți la copiii mai mici înrolați în studiul 122**. Prin urmare, markerii PD utilizați în mod obișnuit în studiile care au implicat pacienți cu FC au fost evaluați pentru a susține eficacitatea clinică.

Modificarea concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială:

În Studiul 122 la pacienți cu genotip homozigot pentru mutația *F508del-CFTR* cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 2 ani, tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor a demonstrat o reducere a concentrației clorului în transpirație în săptămâna 4, care a fost menținută până în săptămâna 24. Modificarea absolută medie în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație în săptămâna 24 față de valoarea inițială a fost de -29,1 mmol/l (ÎI 95%: - 34,8, - 23,4). În plus, modificarea medie absolută (AS) a concentrației de clor în transpirație din săptămâna 24 până în



săptămâna 26, după perioada de eliminare de 2 săptămâni, a fost de 27,3 (11,1) mmol/l (IÎ 95%: 22,3, 32,3). Această modificare reprezintă o revenire la valoarea inițială după eliminarea tratamentului.

În cadrul studiului au fost determinați markeri ai funcției pancreasului exocrin: elastaza-1 fecală (FE-1), tripsinogenul imunoreactiv (IRT), lipaza, amilaza totală, amilaza pancreatică și markeri ai inflamației intestinale: calprotectină fecală.

Modificări ale valorilor parametrilor observate în săptămâna 24 față de valorile inițiale:

În acest studiu, toți copiii au avut funcția pancreatică exocrină anormală la momentul inițial, având valori scăzute ale FE-1 (valoarea normală ≥ 200 $\mu\text{g/g}$). Tratamentul cu LUM/IVA a dus la îmbunătățiri ale valorilor FE-1 în comparație cu valoarea inițială, modificarea medie absolută în săptămâna 24 față de valoarea inițială fiind de 73,1 $\mu\text{g/g}$ în populația totală. Această creștere a concentrației FE-1 în săptămâna 24 este mai mare decât creșterea raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani după ce au primit tratament cu LUM/IVA 24 de săptămâni unde s-a înregistrat o modificare medie absolută de 52,6 $\mu\text{g/g}$, **sugerând că intervenția timpurie ar putea conduce la îmbunătățirea funcției pancreatice.** Această ipoteză a rezultatelor pancreatice îmbunătățite prin intervenția precoce a modulatorului CFTR este susținută și de studii care au înregistrat creșteri ale concentrației de FE-1 la sugari cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 1 an, aflați în cu tratament IVA (166 $\mu\text{g/g}$), la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și <2 ani (164,7 $\mu\text{g/g}$) și la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (99,8 $\mu\text{g/g}$).

De asemenea, s-au observat îmbunătățiri ale concentrațiilor serice de IRT în studiul de față, cu o scădere medie absolută a concentrației serice de IRT de 295,5 $\mu\text{g/L}$ în săptămâna 24 față de valoarea inițială.

Concentrațiile lipazei și ale amilazei au fost analizate ca parte a evaluărilor de siguranță și sunt indicatori ai inflamației și leziunilor pancreatice. Concentrațiile de lipază, care au fost crescute la momentul inițial, au arătat o modificare medie absolută față de valoarea inițială în săptămâna 24 de -26,77 U/L în urma tratamentului cu LUM/IVA. Concentrațiile amilazei totale și ale amilazei pancreatice au fost în general stabile în timpul celor 24 de săptămâni de tratament cu LUM/IVA (modificare medie absolută față de valoarea inițială -4,6 U/L pentru amilaza totală și respectiv -2,1 U/L pentru amilaza pancreatică în săptămâna 24).

Valoarea calprotectinei fecale s-a îmbunătățit de asemenea în timpul celor 24 de săptămâni de tratament cu LUM/IVA cu o modificare medie absolută a concentrației de -106,63 mg/kg. **Aceste rezultate sugerează că tratamentul LUM/IVA poate îmbunătăți funcția pancreatică la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 an și <2 ani, diagnosticați cu FC și care pot avea deja leziuni pancreatice substanțiale. Profilul de siguranță descris în studiul 122 este în general în concordanță cu cel raportat la subiecții cu FC de alte vârste; nu au fost identificate noi probleme de siguranță.**

În partea A a studiului, toate reacțiile adverse înregistrate au fost de severitate ușoară sau moderată. Nu au existat decese sau reacții adverse grave. Un singur subiect a întrerupt tratamentul cu LUM/IVA din cauza reacțiilor adverse apărute.



Au fost raportate 3 cazuri de erupție cutanată la 3 subiecți, dar nu au fost grave și nu au necesitat tratament.

În partea B, la 24 (52,2%) dintre subiecți au fost raportate reacții adverse ușoare, la 18 (39,1%) dintre subiecți reacțiile adverse au fost moderate și un număr de 2 (4,3%) subiecți au avut reacții adverse severe. Niciun subiect nu a avut reacții adverse care pun în pericol viața și nu s-a înregistrat niciun deces. La 5 (10,9%) dintre subiecți au fost raportate reacții adverse severe, dintre care 3 s-au datorat exacerbărilor pulmonare (PEX). Din cele 5 evenimente adverse severe, unul (reprezentat de obstrucție intestinală distală) a fost considerat că are legătură cu administrarea LUM/IVA.

În studiul de față, copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani tratați cu LUM/IVA au avut o rată de exacerbări pulmonare de 0,6 per pacient per an, mai mică față de valoarea înregistrată în studiile anterioare la copiii cu vârsta între 2 și 5 ani tratați LUM/IVA cu unde s-a înregistrat o valoare a ratei de exacerbare pulmonară per pacient per an de 0,9. Au fost raportate reacții adverse hepatobiliare: 8,7% dintre subiecți au prezentat valori crescute ale transaminazelor după cum urmează: 10,9% dintre subiecți au înregistrat valori ale ALT sau AST de 3 ori mai mari față de limita superioară a normalului (LSN), 4,3% dintre subiecți au avut valori ALT sau AST de 5 ori mai mari față de LSN și 2,2% dintre subiecți au avut valori așa ALT sau AST de 8 ori mai mari față de LSN. Un pacient a încetat tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor, din cauza creșterii valorilor transaminazelor.

O limitare a acestui studiu este lipsa unui grup de comparație directă, precum și dimensiunea mică a eșantionului, ceea ce limitează interpretarea datelor de siguranță și eficacitate. Este important de remarcat, totuși, că profilul de siguranță al LUM/IVA din acest studiu este în general în concordanță cu profilul de siguranță raportat în alte studii randomizate controlate ale tratamentului cu LUM/IVA la adolescenți și adulți.

Datele disponibile din studiul 122 arată o ameliorare a parametrilor PD (adică modificarea față de valoarea inițială a clorurii de transpirație, nivelul FE-1, IRT) după tratamentul cu LUM/IVA.

Pe baza analizelor datelor privind calitatea, siguranța și eficacitatea, **CHMP** consideră, că raportul beneficiu-risc al medicamentului cu DC Orkambi 75 mg /94 mg granule în plic este favorabil pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 1 an și <2 ani, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)” și **a recomandat extinderea indicației tratamentului cu LUM/ IVA la acest segment populațional.**

De asemenea, în urma evaluării făcută de către **HAS**, Comisia pentru Transparență prin avizul adoptat la data de 18 octombrie 2023 acordă un **beneficiu important** pentru terapia cu Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) pentru tratamentul fibrozei chistice la pacienții cu vârsta de 1 an și <2 ani, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)”.

2.2. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI Lumacaftor/Ivacaftor este rambursat pentru indicația supusă evaluării în **5 state membre** Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Danemarca, Germania, Suedia și Marea Britanie.

2.3. Analiza de impact financiar

Precizăm că în prezent medicamentul Orkambi granule în plic este rambursat în regim de compensare 100% pentru concentrațiile 100 mg/125 mg și 150 mg/188 mg. În acest caz, conform OMS 861/2014 actualizat, medicamentul Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic va avea drept comparatori pentru calculul terapiei Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic și Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic.

Tabel nr. 3 Prețul cu amănuntul cu TVA aprobat al medicamentului Orkambi în funcție de concentrație

Nr.crt.	Denumire comercială	Mărimea ambalajului	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe UT (lei)
1	Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic	56 plicuri	52.150,27	931,25
2	Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic	56 plicuri	52.150,27	931,25
3	Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic	56 plicuri	52.150,27	931,25

Conform RCP, modul de administrare al medicamentului cu DC Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic pentru copii între 2 și 5 ani și greutate ≥ 14 kg este: 1 plic de 2 ori pe zi, dimineața și seara. Costul anual al terapiei cu Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic este de 679.812,5 lei (931,25 lei/plic x2x365 zile).

Conform RCP, modul de administrare al medicamentului cu DC Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic pentru copii între 2 și 5 ani și greutate < 14 kg: este: 1 plic de 2 ori pe zi, dimineața și seara. Costul anual al terapiei cu Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic este de 679.812,5 lei (931,25 lei/plic x2x365 zile).

Conform RCP, modul de administrare al medicamentului cu DC Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic pentru copii între 1 și 2 ani și greutate între 7 kg și < 9 kg este: 1 plic de 2 ori pe zi, dimineața și seara. Costul anual al terapiei cu Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic este de 679.812,5 lei (931,25 lei/plic x2x365 zile).

Comparând costurile se observă că medicamentul evaluat produce un impact bugetar neutru, astfel că noua concentrație îndeplinește criteriile de adăugare conform Tabelului nr.1 din OMS nr.861/2014 actualizat. Noua concentrație evaluată se adresează unui segment populațional nou și anume copii cu vârsta cuprinsă între 1 și < 2 ani. Pentru acest segment nou populațional nu este disponibilă în prezent, în regim rambursat, o concentrație adecvată, astfel că pentru a asigura complianța la tratament a acestui segment populațional este necesară adăugarea acestei concentrații noi, adaptată vârstei.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Lumacaftor/Ivacaftor și DC ORKAMBI 75 mg/94 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 Lumacaftor/Ivacaftor și DC ORKAMBI 75 mg/94 mg granule în plic pentru indicația „*Orkambi granule este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR)”*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP ORKAMBI (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230704159460/anx_159460_ro.pdf)
2. EPAR ORKAMBI (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-q-epar-assessment-report-extension_en.pdf)
3. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20457_ORKAMBI_PIC_INS_EI_AvisDef_CT20457.pdf)
4. Am J Respir Crit Care Med 2022 9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9746849/0>)
5. ORPHANET ([https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cystic-fibrosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Cystic-fibrosis&title=Cystic%20fibrosis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cystic-fibrosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Cystic-fibrosis&title=Cystic%20fibrosis&search=Disease_Search_Simple))
6. RO J Pediatr 2021 (https://rjp.com.ro/articles/2021.1/RJP_2021_1_RO_Art-04.pdf)

Raport finalizat în data de:

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu