



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ORKAMBI**

**INDICAȚIE: indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR**

**Data depunerii dosarului**

**12.12.2019**

**Numărul dosarului**

**8471**

**PUNCTAJ: 75**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Lumacaftor/ivacaftor
- 1.2. DC: Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: R07AX30
- 1.4. Data eliberării APP Orkambi: 18.11.2015
- 1.5. Deținătorul de APP: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited reprezentat prin Medison Pharma SRL
- 1.6. Tip DCI: DCI nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimate filmate</b>
<b>Concentrații</b>	<b>200 mg/125 mg</b>
<b>Mărimea ambalajului pentru Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate</b>	<b>Cutie cu blist. Aclar/PVC/Al x 112 (4 x 28) compr. film. (ambalaj grupat) (4 ani)</b>

- 1.7. Preț conform Canamed actualizat :

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate</b>	<b>51461,85 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate</b>	<b>459.48 lei</b>

- 1.8. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Orkambi 200 mg/125 mg :

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Orkambi comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.	Doza recomandată de Orkambi, administrat este de două comprimate de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore.  Doza zilnică maxima de Orkambi este de două comprimate administrate oral la interval de 12 ore (doza zilnică totală de lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg).	Tratament cronic.

#### Grupe speciale de pacienți

- **Vârstnici:** Siguranța și eficacitatea Orkambi la pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste nu fost evaluate.
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență atunci când Orkambi este utilizat 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 pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) se recomandă o doză redusă. Nu există experiență privind utilizarea Orkambi 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. Prin urmare, după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului, Orkambi trebuie să se utilizeze cu prudență la o doză redusă

## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND FIBROZA CHISTICĂ

Fibroza chistică (FC) este o boală genetică rară cu transmitere autosomal recesivă, multisistemică, cu evoluție progresivă și impact negativ asupra speranței de viață, care afectează aproximativ 80000 persoane la nivel mondial<sup>1</sup>. Incidența FC variază la nivel global. În Europa prevalența este estimată între 1/8000 și 1/10000 de persoane<sup>2</sup>. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu FC din Europa sunt homozigoți pentru mutația F508del, în timp ce, prevalența și profilul mutațiilor FC variază în funcție de locația geografică și etnicitate<sup>3</sup>. Deși această mutație este cea mai frecventă în toate țările, are frecvență ridicată în sud-estul Europei, (Croatia -85,1%, Albania -81,4%), respectiv în nordul Europei (Danemarca -81,7%)<sup>4</sup>. Cu toate că în timp rata medie de supraviețuire a persoanelor cu FC a înregistrat îmbunătățiri substanțiale, aceasta rămâne scăzută. Conform Societății Europene de Fibroză Chistică, în 2016, vârsta medie de supraviețuire estimată a fost de 30 ani, bolnavii cu FC pierzând 51 ani din viață comparativ cu persoanele sănătoase<sup>4</sup>.

Fibroza chistică este cauzată de diferite defecte la nivelul genelor care codifică proteina de reglare a conductanței transmembranare (CFTR) care este responsabilă pentru transportul clorurii în celulele epiteliale exocrine de la suprafața mucoaselor. Scăderea hidratării are ca rezultat un mucus care este mai aderent la bacterii, ceea ce promovează infecția și inflamația. Un ciclu de infecție cronică și inflamație duce la distrugerea țesuturilor<sup>6</sup>. Secrețiile produse la nivelul tractului respirator, pancreasului, tractului GI, glandelor sudoripare și al altor țesuturi exocrine au de asemenea o vâscozitate crescută, ceea ce face ca eliminarea acestora să se facă cu dificultate. Majoritatea pacienților cu FC dezvoltă boli pulmonare cronice severe și insuficiență pancreatică exocrină. Alte manifestări includ diaree cronică, pancreatită, disfuncție hepatică, prolaps rectal, pansinuzită și polipi nazali. Pacienții suferă de tuse cronică și dispnee, infecții pulmonare, avitaminoză, diabet, infertilitate (bărbați) și multe alte simptome deranjante. Boala afectează copiii de la naștere, starea lor agravându-se rapid și conducând la deces prematur. Leziunile pulmonare și cele dezvoltate la nivelul altor organe progresează pe toată durata bolii. Exacerbările pulmonare sunt cauza declinului sever al funcției pulmonare. Acestea sunt corelate cu spitalizarea



pacientului, utilizarea extensivă a antibioticelor și a altor medicamente și sunt unul dintre factorii ce conduc la mortalitate timpurie.

Potrivit datelor colectate în Registrul Național de FC gestionate de Asociația Națională de FC în cadrul Programului Național de FC, în România sunt 475 pacienți. Toate aceste cazuri au fost confirmate prin teste genetice. Deoarece nu există un program de screening neonatal, este dificil de spus care este incidența FC în România. Este posibil ca Registrul Național de FC să nu includă toți pacienții cu FC care trăiesc în România, deși se preconizează că numărul pacienților cu mutații de sincronizare să fie foarte scăzut.

Fibroza chistică este corelată cu o povară semnificativă și deces prematur. Atât pacienții, cât și părinții/îngrijitorii acestora sunt afectați de această boala fatală. În țările europene, vârsta medie de deces la pacienții cu FC este de 30 ani, ceea ce reprezintă 51 de ani de viață pierduți comparativ cu populația sănătoasă. Fiecare exacerbare pulmonară este corelată cu 8,5-10 zile de spitalizare și reprezintă un factor de risc pentru transplant pulmonar sau deces. Boala în sine crește riscul de transplant pulmonar ceea ce implică un tratament imunosupresiv pe termen lung, conduce la costuri ridicate și comportă un risc de deces. Fibroza chistică are un impact negativ asupra calității vieții pacientului în multe dimensiuni: sănătatea mintală, familie productivitatea vieții sociale și finanțele personale, de exemplu, independența financiară.

Deoarece FC este o boală genetică, aceasta apare in utero, este prezentă la naștere și progresează de-a lungul vieții pacienților. Terapia standard de susținere („*best supportive care*”) reprezintă opțiunea actuală de tratament pentru FC, incluzând o abordare multidisciplinară care se concentrează pe eliminarea mucusului din plămâni și bronhii, îmbunătățirea statusului nutrițional, gestionarea exacerbărilor pulmonare, tratarea altor comorbidități și consecințe ale FC, fără însă a se trata cauza care stă la baza bolii. În prezent, în România nu este disponibil niciun tratament care să se adreseze patologiei subiacente a FC. Așa-numita „cea mai bună asistență medicală suportivă” include mai multe abordări care ajută la eliminarea mucusului din plămâni și bronhii, îmbunătățirea statusului nutrițional, managementul exacerbărilor pulmonare, tratarea altor morbidități și consecințe ale FC, dar nu poate trata cauza de fond a bolii. Chiar și țările din UE prezintă diferențe în ceea ce privește calitatea îngrijirii pacienților.

Societatea Europeană CF (ECFS) a susținut întotdeauna că furnizarea de asistență de înaltă calitate este esențială și a publicat standardele de documente de îngrijire în 2014<sup>11</sup>. Ultima versiune a introdus trei pachete de lucru distincte: cadrul necesar al centrului CF<sup>12</sup>, cele mai bune practici clinice<sup>13</sup> și managementul calității în îngrijirea CF<sup>14</sup>. Standardele au fost stabilite prin obținerea unui consens între un spectru larg de profesioniști în CF și părțile interesate, proiectul fiind proiectat și coordonat de un grup de lucru dedicat ECFS<sup>15</sup>.

Este de reținut faptul că ultimele studii în domeniul tratamentului FC se referă la terapia cu modulatori CFTR - care abordează defectul de bază al CF. Tratamentul actual abordează în mare măsură simptomele cauzate de gena defectă, în timp ce farmacoterapia CFTR are ca scop creșterea expresiei proteice la suprafața celulei sau a funcției

acesteia cu terapia medicamentoasă<sup>16</sup>. Este posibil ca această strategie de tratament să facă diferența în modificarea sau chiar stoparea procesului de boală. Sunt studiate în prezent mai multe medicamente care vizează clase specifice de defecte CFTR; până în prezent, două medicamente au demonstrat eficacitate clinică. Ivacaftor, un potențiator CFTR studiat inițial la pacienții cu mutație G551D, a dovedit măsuri clinice îmbunătățite, cum ar fi funcția pulmonară și frecvența PEX<sup>17</sup>. Un studiu ulterior, incluzând pacienți cu alte mutații de afecțiune a confirmat aceste rezultate pozitive<sup>18</sup>. S-a observat ca mărimea efectului modificărilor funcției pulmonare a depășit orice terapie medicamentoasă disponibilă până în prezent la pacienții cu CF. În timp ce mutațiile aferente se găsesc doar la <5% dintre pacienții din întreaga lume, ivacaftor este, de asemenea, o dovadă a principiului care demonstrează impactul potențial al farmacoterapiei CFTR. La pacienții cu mutații înrudite aprobate de agențiile de reglementare, ivacaftor ar trebui să fie considerat ca parte a standardului de îngrijire. Ivacaftor a arătat, de asemenea, eficacitatea mutațiilor cu funcție reziduală de CFTR<sup>19</sup>. Lumacaftor, corector al traficului intracelular de CFTR, atunci când este combinat cu ivacaftorul potențiator, s-a demonstrat că îmbunătățește funcția pulmonară și reduce PEX la pacienții homozigoți pentru mutația cea mai frecventă (508del)<sup>20</sup>. Studiile inițiale au inclus pacienți cu vârsta de 12 ani și mai mari, dar au fost raportate și efecte pozitive ale tratamentului la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani<sup>21</sup>. În timp ce mărimea efectului observat al tratamentului a fost mai mică decât la ivacaftor în cazul mutațiilor aferente, această terapie ar trebui să fie disponibilă ca opțiune de tratament pentru pacienții cu 508del / 508del CF.

Conform studiilor actuale pacienții cu FC care au anumite mutații genetice pot beneficia de:

- **Kalydeco** (Ivacaftor) - (doar pentru cei cu mutația G551D);
- **Orkambi** (Ivacaftor + lumicaftor) – pentru homozigoți pentru mutația F508del;
- **Trikafta**™, terapia cu triplă combinație (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), care a fost aprobată recent de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente pe 21 octombrie 2019, în vederea utilizării la persoanele cu FC cu vârsta de 12 ani și peste care prezintă cel puțin o copie a mutației F508del.

### 3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

#### 3.1 ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Sunt publicate trei rapoarte de evaluare tehnică a medicamentului Orkambi cu indicația de administrare în fibroză chistică cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

Orkambi a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar primul raportul de evaluare a fost publicat în data de 22 iunie 2016, în care s-a evaluat forma farmaceutică comprimate filmate 200mg/125mg.

Cel de-al doilea raport a fost publicat în data de 5 decembrie 2018 iar Comisia a evaluat comprimatele filmate cu concentrația de 100mg/125 mg.

Ultimul raport publicat pe site-ul Autorității Franceze a fost în data de 18 septembrie 2019.



În toate cele trei rapoarte prezente pe site, Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Orkambi a fost considerat **important** atunci când este administrat în fibroză chistică cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.
- În urma analizei studiilor clinice comparative s-a demonstrat că Orkambi prezintă un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) în indicația menționată la punctul 1.9.

#### 4.1 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Orkambi a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 27 iulie 2016.

Conform raportului NICE ta398, DCI Lumacaftor/lvacaftor **nu este recomandat** ca opțiune terapeutică în indicația *fibroză chistică cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR*.

#### 4.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Orkambi fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul 2182 este datat la 5 iulie 2019.

Conform raportului, medicamentul evaluat **nu este acceptat pentru utilizare** în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul *fibrozei chistice cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR*.

În data de 24 octombrie 2019 Vertex Pharmaceuticals a încheiat un acord cu NHS Anglia, obținând acces atât la tratamentul cu Orkambi pentru indicațiile autorizate la data respectivă, cât și pentru extinderile de indicație ulterioare.

#### 3.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul cu nr. G15-13, din data de 01.03.2016 cu privire la evaluarea în Germania a beneficiului adițional pentru lvacaftor. În acest raport sunt specificate următoarele: *“Metodologia propusă de IQWiG în conformitate cu metodele generale nu a fost aplicată în evaluarea beneficiilor pentru lumacaftor/ivacaftor”*.





#### 4.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

În conformitate cu articolul 35a(1) SGB V, Comitetul Federal (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA) a evaluat utilizarea Orkambi în tratamentul pacienților cu fibroză chistică, cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

Conform deciziei Comitetului Federal de modificare a Directive privind medicamentele pentru *tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR*, există dovezi că Lumacaflor/Ivacaftor aduce **un beneficiu important față de terapia comparativă corespunzătoare**. Terapia de comparație pentru Lumacaflor/Ivacaftor acceptată de G-BA a fost terapia standard de susținere (*Best Supportive Care-BSC*). Aceasta terapie reprezintă cel mai bun tratament simptomatic posibil pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții. BSC a inclus în special antibiotice pentru infecții pulmonare, mucolitice/soluții de NaCl hiperosmolare, manitol, enzime pancreatice pentru insuficiența pancreatică, fizioterapie și măsuri dietetice.

#### 5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că DCI Lumacaftor/Ivacaftor este rambursat în **15** de state membre ale UE. Acestea sunt: Austria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia și Marea Britanie.

#### 6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

**6.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni**

Conform prevederilor O.M.S/CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima revizuire din 01.06.2020, versiunea în vigoare la data evaluării, DCI Lumacaftor/Ivacaftor este singurul medicament adresat pacienților cu fibroză chistică cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

Conform Societății Europene de Fibroză Chistică, în anul 2016, vârsta medie de supraviețuire estimată a fost de 30 ani, bolnavii cu FC pierzând 51 ani din viață comparativ cu persoanele sănătoase<sup>4</sup>. Deși supraviețuirea s-a îmbunătățit la nivel de populație, mai mulți factori individuali continuă să afecteze supraviețuirea, cum ar fi sexul, vârsta diagnosticării, fondul etnic și funcția pulmonară. Estimările de supraviețuire, condiționate de supraviețuirea la o vârstă specificată, sunt mai relevante pentru persoanele care trăiesc cu FC astăzi și sunt mai mari decât vârsta



medie de supraviețuire raportată. Există unele dovezi care sugerează că screeningul nou-născutului (BNS) a dus la o supraviețuire prelungită în FC<sup>7</sup>.

Conform unui studiu bazat pe analiza datelor înscrise în Registrului de pacienți cu Fistică Chistică din SUA între 2000 și 2010, numărul de pacienți din înscriși a crescut de la 21.000 la 26.000, vârsta medie de supraviețuire a crescut de la 14,3 la 16,7 ani. Vârsta medie de supraviețuire a copiilor născuți și diagnosticați cu FC în 2010 a fost preconizată a fi de 37 de ani pentru femei și 40 de ani pentru bărbați, dacă mortalitatea rămâne la nivelul din 2010 și mai mult de 50 ani dacă mortalitatea continuă să scadă la rata observată între anii 2000 și 2010<sup>8</sup>.

### **6.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni**

Beneficiile clinice ale tratamentului cu ORKAMBI din studiile clinice au fost convertite în estimări predictive privind evoluția pe termen lung a stării de sănătate, printr-un model de simulare (modeling study) dezvoltat de Rubin et al. (2019)<sup>9</sup>.

Acest studiu a avut în vedere un model de simulare individuală a pacienților cu FC din SUA cu vârsta  $\geq 6$  ani, homozigoți pentru mutația 508del-CFTR. Pacienții din ambele grupuri - tratați cu LUMACAFITOR / IVACAFITOR + terapia standard de susținere (SC/supportive care) - din studiile pivotale, au fost corelați cu pacienții pe terapia SC, din registrul pacienților din SUA. Parametrii introduși în modelul de simulare al studiului au inclus vârsta pacienților, sexul, scorul Z pentru greutate-vârstă, ppFEV1, rata anuală de exacerbări pulmonare (PEX), gradul de insuficiență pancreatică, diabet zaharat, prevalența *Burkholderia cepacia* și infecția cu *Staphylococcus aureus*.<sup>3</sup> Obiectivul principal al studiului a fost vârsta preconizată de supraviețuire. Caracteristicile pacientului și parametrii modelului au fost obținute din studiile clinice: VX14-809-109, VX13-809-011B, TRAFIC / TRANSPORT și PROGRESS; literatură publicată și Registrul de pacienți al Fundației FC din SUA. Rezultatele acestei analize au arătat că terapia cu LUMACAFITOR / IVACAFITOR anticipează o creștere a vârstei de supraviețuire mediane cu 23.4 ani, dacă tratamentul se inițiază la vârsta de 6 ani și pacientul a fost 100% compliant cu tratamentul. Dacă tratamentul se inițiază la vârsta de 12 ani, mediana incrementală a vârstei de supraviețuire a ajuns la 18.2 ani, având în vedere complianța riguroasă la terapia medicamentoasă. Dacă tratamentul se inițiază la vârsta de 25 de ani, vârsta de supraviețuire incrementală este de așteptat să ajungă la 4.8 ani, având în vedere o complianță de 100%.

Rezultatele acestei analize arată că administrarea LUMACAFITOR / IVACAFITOR + SC (terapia standard de susținere) este de așteptat să crească vârsta mediană de supraviețuire cu 6.1 ani pe toate grupele de vârstă combinate comparativ cu utilizarea doar a terapiei standard, luând în considerare cazurile de întrerupere a tratamentului.





Considerând administrarea de a lungul întregii vieți a tratamentului LUMACFTOR / IVACFTOR + BSC (Best Supportive Care), supraviețuirea mediană a fost cu 7.8 ani mai lungă decât în cohorta în care s-a utilizat doar terapia BSC.

Considerând inițierea LUMACFTOR / IVACFTOR la vârsta de 6, 12, 18 și 25 de ani și o complianță la tratament de 100%, supraviețuirea mediană incrementală față de SC este de așteptat să ajungă la 23.4, 18.2, 11.0 și 4.8 ani (17.7, 12.6, 8.0, și respectiv 3.8 ani, dacă sunt luate în considerare întreruperile de tratament). Cu cât medicamentul este inițiat mai devreme, cu atât pacienții pot beneficia de mai mulți ani de viață câștigați.

Având în vedere rezultatele studiului evidențiat mai sus, ORKAMBI este singura opțiune terapeutică pentru pacienții cu fibroză chistică homozigoți pentru mutația F508del capabilă să crească supraviețuirea mediană, semnificativ mai mult decât limita de 3 luni prevăzută în secțiunile 4.1 și 4.2 corespunzătoare din Tabelul nr. 7 din Ordinul 861/201441.

Această analiză estimează că tratarea bolnavilor cu ORKAMBI va conduce la creșterea ratei de supraviețuire, la mai mulți ani de viață cu o funcție pulmonară mai bună și un risc mai scăzut de transplant pulmonar.

Inițierea timpurie a tratamentului cu ORKAMBI la pacienți cu vârste mici, atunci când boala este moderată iar afectarea pulmonară nu este încă extinsă, urmată de un tratament neîntrerupt, determină creșteri suplimentare ale vârstei preconizate de supraviețuire la pacienții cu FC.

Terapia standard de susținere (best supportive care) reprezintă opțiunea actuală de tratament pentru FC, incluzând o abordare multidisciplinară care se concentrează pe eliminarea mucusului din plămâni și bronhii, îmbunătățirea statusului nutrițional, gestionarea exacerbărilor pulmonare, tratarea altor comorbidități și consecințe ale FC, fără însă a se trata cauza care stă la baza bolii. În prezent, un nou grup de medicamente denumit modulatori CFTR este disponibil și capabil să corecteze deficiența de bază a bolii, adică, însăși funcția proteinei CFTR.

**6.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului :**

Un inventar complet al bolilor rare din Europa, este publicat pe site-ul Orphanet sub forma unei liste. La data de 13 mai 2020, documentul intitulat *List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order*, menționează fibroza chistică cu codul **ORPHA 586**.

În Europa, prevalența bolii este estimată între 1/8000 și 1/10000 de persoane<sup>2</sup>. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu FC din Europa sunt homozigoți pentru mutația F508del, în timp ce, prevalența și profilul mutațiilor FC variază în funcție de locația geografică și etnicitate<sup>3</sup>.



Conform datelor demografice prezentate de Institutul Național de Statistică și de Asociației Naționale de Fibroză Chistică în România, incidența FC este estimată până la 1: 2500, ceea ce se traduce în aproximativ 75 de nou născuți cu FC în fiecare an, cu un număr total estimat de pacienți de până la 1500, luând în considerare speranța de viață actuală a acestor pacienți de ~ 20 de ani.

## 6. PUNCTAJ

### Criterii de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică PUNCTAJ

<b>ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important – B1</b>	<b>15</b>
<b>ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>1.1. NICE - raport publicat, nu este recomandat ca opțiune terapeutică</b>	<b>0</b>
<b>1.2. SMC - raport publicat, nu este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scoția</b>	
<b>2. IQWIG/G-BA - aviz pozitiv, fără restricții fata de RCP</b>	<b>15</b>
<b>3. Statutul de compensare al DCI Lumacaftor/Ivacaftor în statele membre ale UE 15 - țări</b>	<b>25</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
<b>DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni</b>	<b>0</b>
<b>DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni</b>	<b>10</b>
<b>DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din U.E. sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>75</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC Orkambi** „administrat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR”, întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Orkambi** pentru indicația: *“tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR”*.

## 9. REFERINTE:

1. **Merk, D, Schubert Zsilavec, M.** *Repararea proteinelor care au suferit mutații - Dezvoltarea unor molecule mici care vizează defectele în regulatorul de conductanță transmembranară în cazul fibrozei chistice. Repairing mutated proteins development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* Expert Opin Drug Discov. 2013; 8(6):691-708;
2. [https://www.orpha.net/consor/cgi-in/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=49&MISSING%20CONTENT=Cystic-fibrosis&title=Cystic%20fibrosis&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-in/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=49&MISSING%20CONTENT=Cystic-fibrosis&title=Cystic%20fibrosis&search=Disease_Search_Simple) accesat iulie 2020;
3. **De Boeck, K, Zolin, A, Cuppens, H, Olesen, HV, Viviani, L.** *Frecvența relativă a claselor de mutație CFTR la pacienții europeni cu fibroză chistică (The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis)*. J Cyst Fibros. 2014; 13(4):403;
4. **Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J et al,** *Societatea Europeană de Fibroză Chistică. Raportul de date anual al Registrului Pacienților ECFS, 2017.* 2019;
5. **Gibson, R., Burns, J., Ramsey, B.** *Fiziopatologie și gestionarea infecțiilor pulmonare în fibroza chistică.* Am J Respir Crit Care Med (2003), 168: 918 – 951;
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** A20-05 - Ivacaftor - Addendum to Commission A19-70 - Version 1.0.
7. **Sophie Corriveau 1, Jenna Sykes 1, Anne L Stephenson** *Cystic Fibrosis Survival: The Changing Epidemiology* Curr Opin Pulm Med. 2018 Nov;24(6):574-578.
8. **Todd MacKenzie, Alex H Gifford, Kathryn A Sabadosa, Hebe B Quinton, Emily A Knapp, Christopher H Goss, Bruce C Marshall,** *Longevitatea pacienților cu fibroză chistică în 2000 până în 2010 și nu numai: Analiza de supraviețuire a Registrului de pacienți cu Fibroză Chistică,* Ann Intern Med. 2014 august 19; 161 (4): 233-41. doi: 10.7326 / M13-0636
9. **Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligrà C, et al.** *Rezultatele modelului de simulare privind sănătatea pe termen lung la pacienții cu fibroză chistică homozigoți pentru F508del-CFTR tratați cu lumacaftor/ivacaftor (Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor).* Ther Adv Respir Dis. 2019; 13:1753466618820186. doi:10.1177/1753466618820186;
10. **E. Kerem, S. Conway, S. Elborn, H. Heijerman,** *Consensus Committee, Standarde de îngrijire pentru pacienții cu fibroză chistică-un consens european (Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus)* J Cyst Fibros , 4 (2005), p. 7 - 26, 10.1016 / j.jcf.2004.12.002;



11. **C. Castellani, S. Conway, A.R. Smyth, M. Stern, J.S. Elborn** *Standards of care for cystic fibrosis ten years later* J Cyst Fibros, 13 (Suppl. 1) (2014), pp. S1-2, 10.1016/j.jcf.2014.03.008;
12. **S. Conway, I.M. Balfour-Lynn, K. De Rijcke, P. Drevinek, J. Foweraker, T. Havermans, et al.** *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the Cystic Fibrosis Centre* J Cyst Fibros, 13 (Suppl.1) (2014), pp.S3-22, 10.1016/j.jcf.2014.03.009;
13. **M. Stern, D.P. Bertrand, E. Bignamini, M. Corey, B. Dembski, C.H. Goss, et al.** *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: quality management in cystic fibrosis* J Cyst Fibros, 13 (Suppl. 1) (2014), pp. S43-59, 10.1016/j.jcf.2014.03.011;
14. **AR Smyth, SC Bell, S. Bojcin, M. Bryon, A. Duff, P. Flume, și colab.** *Standarde de îngrijire pentru societatea europeană a fibrozei chistice: orientări pentru cele mai bune practici*, J Cyst Fibros , 13 (supliment. 1 ) (2014) , p. S23 - 42, 10.1016/j.jcf.2014.03.010;
15. **Carlo Castellani, Alistair J.A.Duff, Scott C.Bell, Harry G.M.Heijerman, AnneMunck et. al**, *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*, Journal of Cystic Fibrosis Volume 17, Issue 2, March 2018, Pages 153-178;
16. **PJ Mogayzel, ET Naureckas, KA Robinson, G. Mueller, D. Hadjiliadis, JB Hoag, și colab.** *Linii directe pulmonare cu fibroză chistică*, Am J Respir Crit Care Med , 187 ( 2013 ) , p. 680 - 689 , 10.1164 / rccm.201207-1160OE;
17. **BW Ramsey, J. Davies, NG McElvaney, E. Tullis, SC Bell, P. Dřevínek, și colab.** *Un potențiator CFTR la pacienții cu fibroză chistică și mutația G551D*, N Engl J Med , 365 ( 2011 ) , p. 1663 - 1672 , 10.1056 / NEJMoa1105185;
18. **K. De Boeck, A. Munck, S. Walker, A. Faro, P. Hiatt, G. Gilmartin, și colab.** *Eficacitatea și siguranța ivacaftorului la pacienții cu fibroză chistică și mutație non-G551D*, J Cyst Fibros , 13 ( 2014 ) , p. 674 - 680 , 10.1016 / j.jcf.2014.09.005;
19. **RB Moss, PA Flume, JS Elborn, J. Cooke, SM Rowe, SA McColley, și colab.** *Eficacitatea și siguranța ivacaftorului la pacienții cu fibroză chistică care au o mutație Arg117His-CFTR: un studiu controlat randomizat dublu-orb*, Lancet Respir Med, 3 (2015) , p. 524 - 533 , 10.1016 / S2213-2600 (15) 00201-5;
20. **CE Wainwright, JS Elborn, BW Ramsey, G. Marigowda, X. Huang, M. Cipolli, și colab.** *Lumacaftor-ivacaftor la pacienții cu fibroză chistică homozigotă pentru Phe508del CFTR*, N Engl J Med , 373 (2015) , p. 220 - 231 , 10.1056 / NEJMoa1409547;
21. **CE Milla , F. Ratjen , G. Marigowda , F. Liu , D. Waltz , M. Rosenfeld**, *Lumacaftor / ivacaftor la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani cu fibroză chistică și homozigot pentru F508del-CFTR*, Am J Respir Crit Care Med , 195 (2017) , p. 912 - 920, 10.1164 / rccm.201608-1754OC.

Raport finalizat în data: 02.07.2020

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**