



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: LUMACAFITOR/IVACAFITOR

**INDICAȚIE:** *tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (CFTR)”*

Data depunerii dosarului

05.05.2022

Număr dosar

6592

**Recomandare:** actualizare protocol terapeutic prin adăugare segment populațional



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lumacaftor/Ivacaftor

1.2.1. DC: Orkambi 100 mg/125 mg granule

1.2.2. DC: Orkambi 150 mg/188 mg granule

1.3. Cod ATC: R07AX30

1.4. Data eliberării APP: 22.05.2014

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

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	granule	
Concentrație	100 mg/125 mg	150 mg/188 mg
Calea de administrare	Orală	
Mărimea ambalajului	Ambalaj cu 56 plicuri (4 x 14) plicuri din BOPET/PE/foleie aluminiu/PE) (3 ani)	Ambalaj cu 56 plicuri (4 x 14) plicuri din BOPET/PE/foleie aluminiu/PE) (3 ani)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 07.10.2022:

Medicament	Orkambi 100 mg/125 mg granule	150 mg/188 mg granule
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	52414,64 lei	52414,64 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	935,97 lei	935,97 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Lumacaftor/Ivacaftor:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Orkambi granule este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (CFTR)	<i>Între 2 și 5 ani și cu greutate corporală sub 14 kg:</i> - Un plic de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore <i>Între 2 și 5 ani și cu greutate corporală de 14 kg și peste</i> - Un plic de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg la interval de 12 ore <i>6 ani și peste (Vezi RCP pentru Orkambi comprimate pentru detalii suplimentare)</i>	Nu se menționează.



### 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, vezi Tabelul 1.

**Tabel nr. 1 Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică**

Insuficiență hepatică	Ajustarea dozei	Doza zilnică totală
<b>Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A)</b>	Nicio ajustare a dozei	Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și < 14 kg lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg
		Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și ≥ 14 kg lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg
<b>Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B)</b>	1 plic în fiecare dimineață și 1 plic seara la interval de două zile.	Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și < 14 kg ziua 1: lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg ziua 2: lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg
		Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și ≥ 14 kg ziua 1: lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg ziua 2: lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg
<b>Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C)</b>	1 plic pe zi sau mai frecvent	Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și < 14 kg lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg
		Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și ≥ 14 kg lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea Orkambi la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date

## 2. PRECIZARI DETM

Medison Pharma SRL, reprezentantul legal desemnat al DAPP Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, a solicitat evaluarea documentatiei depuse, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 "Criterii de adăugare a unei DCI compensate", din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru evaluarea cererii pentru adăugarea în cadrul aceleiași indicații corespunzătoare DCI compensat LUMACAFITORUM + IVACAFITORUM, a unui nou segment populațional, după cum urmează: „Orkambi granule este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 2 ani 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, republicată în Monitorul Oficial Nr. 1267/29.12.2022, medicamentul cu DCI LUMACAFITOR/IVACAFITOR este menționat la 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, subprodramul P6.4: Mucoviscidoză pozitia 7, și adnotat cu \*\*1, corespunzător tratamentelelor cu medicamente ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Condițiile de rambursare respectiv protocolul terapeutic corespunzătoare DCI Lumacaftor/Ivacaftor (DC Orkambi) indicat „pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR,, sunt prevăzute în **Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 720/133/2022 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora.**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30):**

**DCI LUMACAFITORUM + IVACAFITORUM**

**I. INDICAȚII TERAPEUTICE**

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 6 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 6 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



inclusiune, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

### III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 6 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. **Înteruperea 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 care își desfășoară activitatea în centre destinate evaluării și tratamentului 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
<b>Între 6 și 11 ani</b>	2 comprimate de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 500 mg
<b>12 ani și peste</b>	2 comprimate de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore	lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg

#### **Administrare:**

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



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

**Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.**

**Atenționări și precauții speciale:**

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

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

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

**Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică**

<b>Afectare hepatică</b>	<b>Ajustare doză</b>	<b>Doza zilnică totală</b>
<b>Afectare ușoară (Child-Pugh Class A)</b>	<u>Nu necesită ajustarea dozei!</u>	<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor <u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor
<b>Afectare moderată (Child-Pugh Class B)</b>	<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)	<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
	<u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)	<u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
<b>Afectare hepatică severă (Child-Pugh clasa C)</b>	<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă	<u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă
	<u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă	<u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă



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

### **Reacții adverse respiratorii**

Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă.

Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40% este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

### **Efect asupra tensiunii arteriale**

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

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

**Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase**

<b>Medicament</b>	<b>Efect asupra LUM/IVA și respectiv a medicamentului</b>	<b>Recomandare</b>
<b>montelukast</b>	↔ LUM, IVA ↓ montelukast	Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast.
<b>fexofenadină</b>	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ fexofenadină	Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.
<b>eritromicină</b>	↔ LUM ↑ IVA ↓ eritromicină	Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei
<b>claritromicină, telitromicină</b>	↔ LUM ↑ IVA telitromicină ↓ claritromicină ↓	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice. Alternativă = azitromicină. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice



<b>carbamazepină, fenobarbital, fenitoină</b>	↔ LUM ↓ IVA ↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată.
<b>itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol</b>	↔ LUM ↑ IVA ↓ itraconazol, ketoconazol ↓ posaconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice. Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice
<b>fluconazol</b>	↔ LUM ↑ IVA ↓ fluconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol. Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol
<b>ibuprofen</b>	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen	Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen
<b>rifabutină, rifampicină, rifapentină</b>	↔ LUM ↓ IVA ↓ rifabutină ↔ rifampicină, rifapentină	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA. Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei.
<b>midazolam, triazolam</b>	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam	Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora
<b>Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni</b>	↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea.
<b>ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe)</b>	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată
<b>Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol</b>	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.



<b>Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum)</b>	↔ LUM ↓ IVA	Utilizarea concomitentă nu este recomandată.
<b>digoxină</b>	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ digoxină	Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit.
<b>dabigatran</b>	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ dabigatran	Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran
<b>Warfarină și derivați</b>	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ warfarină	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei
<b>Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină</b>	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralină	Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
<b>bupropionă</b>	↔ LUM, IVA ↓ bupropionă	Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.
<b>Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison</b>	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolon, prednison	Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
<b>Blocante ale receptorilor H2: ranitidină</b>	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ ranitidină	Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit.
<b>Hipoglicemizante orale: repaglinidă</b>	↔ LUM, IVA ↓ repaglinidă	Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.
<b>Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.</b>		

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

Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețelă, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

#### **VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFITOR/IVACAFITOR**

La **inclusiunea în tratamentul** cu LUMACAFITOR/IVACAFITOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
- Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)
- Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) (**anexa 4**)

**Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:**

- Evaluarea la inițierea tratamentului (**anexa 1**)
- Monitorizarea inițierii tratamentului (**anexa 2**)
- Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului în primul an și apoi anual (**anexa 3**)



Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare - (anexa 3). Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

Anexa 1 și Anexa 3 vor fi transmise de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în vederea luării în evidență a pacienților sau excluderii acestora din evidență, după caz.

#### **VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durată diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care inițiază tratamentul să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți.

După inițierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale din Centrul de fibroză chistică.

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

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorei legale), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4)
3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
5. **Evaluarea inițială** - clinică și paraclinică (**anexa 1**)
6. **Monitorizarea inițierii tratamentului** (**anexa 2**)
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)



**Anexa 1**

**Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză**

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor**

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic	
Testul sudorii (valoare/tip de aparat) - opțional	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Tensiune arterială	
Examen oftalmologic	
Test de sarcină (dacă e cazul)	

**SE RECOMANDĂ:**

Lumacaftor/Ivacaftor - doza: .....

Perioada .....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:



**Anexa 2**

**Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză**

**Fișa de monitorizarea a inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor**

<b>EVALUARE INIȚIALĂ</b>		
<i>Workup</i>	<i>Bifați</i>	<i>Observații</i>
TGO, TGP, bilirubină		
Examen oftalmologic		
<b>TRATAMENT</b>		
<b>ZIUA 1 ( INIȚIERE)</b>		
Spirometrie		
Evaluare clinică		
Salbutamol (nebulizare) cu 15 min anterior administrării		
Fizioterapie (dacă este necesară)		
Administrare LUM/IVA 1 tb (200 mg/125 mg*) *) jumătate din doza recomandată		
Jumătate de oră - observare (puls, frecvență respiratorie, saturație oxigen, tensiune arterială)		
Spirometrie la 4 ore de la administrare Administrare salbutamol*) în prezența declinului semnificativ a FEV1 și evaluarea reversibilității - la decizia medicului curant *) 5 mg în nebulizare la vârstă peste 12 ani și 2,5 mg între 6 și 11 ani		
Recomandări ulterioare: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuă tratamentul cu 1 tb x 2/zi 7 zile</li> <li>• Oprește tratamentul până în ziua 2 pentru a repeta spirometria și reevaluare</li> </ul>		
Programare pentru spirometrie la 3 luni		
<b>ZIUA 2 (dacă este necesară)</b>		
Spirometrie	<i>Bifați</i>	<i>Comentarii</i>
Istoricul manifestărilor respiratorii în ultimele 24 ore		
Decizia clinică de a continua tratamentul cu LUM/IVA		
<b>ZIUA 7</b>		
Telefon pentru a verifica dacă pacientul a prezentat reacții adverse		
Creșteți doza la 2 tb x 2/zi (doza recomandată) dacă tratamentul este bine tolerat		
<b>ZIUA 14</b>		
Telefon pentru a verifica dacă pacientul a prezentat reacții adverse		
Continuați cu doza recomandată (întreagă) dacă este bine tolerată		



**Anexa 3**

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

.....  
Tip evaluare

[ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ] 12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor: .....

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresă	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mamă/tată/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice: Greutate, Talie, Examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#)	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Examen oftalmologic*)	

\*) la 12 luni

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

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

- forma farmaceutică.....

- doza: ..... perioada.....

Întreruperea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

Medic centru de expertiză :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:





#### Anexa 4

### FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFTOR/IVACAFTOR

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu CNP ..... diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele substanțe (Erată G&G: substanțe) active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

**Reacții adverse mai rar întâlnite:** hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoree, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicină	tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale	
Corticoizi doze mari	tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate	
Warfarină și derivați	profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

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



*Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică conform recomandărilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.*

*Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în Centrul de Fibroză chistică și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Fibroză chistică.*

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

*În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.*

*Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Orkambi.*

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

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

*Pacient:*

*Semnătura:*

*Părinte/Tutore legal:*

*Semnătura:*

*Medic curant:*

*Semnătură:*

*Medic coordonator Centru :*

*Semnătură:*

*Data:*

### **3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, **adăugarea** este definită ca *includerea 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[...]* 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.*

## **2.1 Creare adresabilitate pacienți**

Crearea adresabilității pentru pacienții cu fibrozei chistică prin adăugarea unui nou segment populațional: pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice, conform Rezumatului caracteristicilor produsului.

Fibroza chistică (FC)/mucoviscidoza este o boală genetică rară, autozomală recesivă, provocată de mutații ale genei CFTR pe cromozomul șapte,<sup>3</sup> cu evoluție progresivă și impact negativ asupra speranței de viață. Incidența FC variază la nivel global însă se estimează că afectează aproximativ 80 000 persoane la nivel mondial<sup>3</sup>. În Europa prevalența este estimată între 1/8 000 și 1/10 000 de persoane.<sup>4</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>5</sup>. Proteina CFTR este localizată pe suprafața apicală a celulelor epiteliale, specializate pentru absorbție, secreție sau cu rol de barieră.<sup>6</sup> Proteina CFTR funcționează în principal ca un canal ionic care transportă ioni clorură și bicarbonat prin celulele epiteliale. Persoanele cu FC prezintă două alele mutante CFTR (în majoritatea cazurilor, câte o genă primită de la fiecare părinte) fapt care determină afectarea funcției normale a proteinei CFTR, prezența unei cantități foarte mici/ inexistența CFTR, sau ambele.<sup>7, 8, 9, 10</sup> Astfel se perturbă gradientul de concentrație ionică necesar pentru menținerea homeostaziei normale a fluidelor, provocând acumularea de mucus dens și secreții vâscoase în plămâni și în alte organe. În timp vor apare o multitudine de complicații, cele mai grave fiind leziunile pulmonare, disfuncțiile pancreatice, anomalii intestinale sau hepatice și deficiențe nutriționale,<sup>11</sup> Boala pulmonară progresivă este cauza principală atât a morbidității cât și a mortalității la persoanele cu FC, 80% dintre decesele asociate FC fiind provocate de pierderea funcției pulmonare și insuficiență pulmonară.<sup>3</sup> Pacienții cu FC suferă de exacerbări pulmonare frecvente care duc la afectarea progresivă a funcției pulmonare și insuficiență respiratorie. Evitarea modificărilor structurale în plămâni și a exacerbărilor frecvente este obiectivul principal al tratamentului FC, deoarece frecvența exacerbărilor este corelată cu declinul funcției pulmonare (măsurată ca VEMS), riscul de exacerbări ulterioare, nevoia de transplant și creșterea mortalității. Anomaliile structurale pulmonare încep în copilărie și sunt predominante în rândul copiilor de vârstă preșcolară cu FC. Dovezile de leziuni pulmonare potențial ireversibile sunt prezente încă de la vârsta de 2 ani. Anomaliile severe ale structurii pulmonare la o vârstă fragedă sunt asociate cu o funcție pulmonară semnificativ mai proastă mai târziu în viață. Intervenția susținută timpurie este esențială pentru îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung, iar intervenția cu modulatori CFTR la populațiile mai tinere s-a dovedit că îmbunătățește funcția pulmonară și oferă oportunitatea de a încetini declinul funcției pulmonare în timp.





Principalele dovezi ale eficacității și siguranței ORKAMBI granule în tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani s-au obținut în cadrul a trei studii clinice: **Studiul 115 Partea B, extensia Studiului 116 și Studiul 121.**

**Studiul 115 (VX15- 809-115)**<sup>12</sup> este un studiu pivot, deschis, de fază 3, multicentric, în două părți (A și B) care a urmărit și demonstrat utilizarea LUM/IVA la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR. În acest studiu pacienții înrolați cu greutate corporală <14 kg au primit LUM 100 mg și IVA 125 mg, iar cei cu greutate corporală >14 kg, LUM 150 mg și IVA 188 mg. Doza de LUM/IVA a fost administrată pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 15 zile în partea A (pentru a evalua farmacocinetica și siguranța), și timp de 24 de săptămâni în partea B (pentru a evalua siguranța, farmacocinetica, farmacodinamia și eficacitatea).

*Obiectivele principale* ale acestui studiu au fost farmacocinetica LUM/ IVA (partea A) și siguranța LUM/ IVA (partea B); toate analizele au fost făcute copiilor cărora li s-a administrat cel puțin o doză de LUM/IVA.

*Obiectivele secundare* în partea A au fost siguranța și farmacocinetica metaboliților lumacaftor și ivacaftor, iar în partea B au inclus farmacocinetica la copiii cărora li s-a administrat cel puțin o doză de LUM /IVA și modificările absolute față de valoarea inițială a concentrației clorurii în transpirație, a parametrilor de creștere și a markerilor funcției pancreatice.

În populația studiată, după 24 de săptămâni de tratament cu LUM/IVA s-au înregistrat îmbunătățiri ai parametrilor de eficacitate stabiliți conform designului studiului<sup>12</sup>, respectiv, în concentrația clorurii în transpirație, markerilor funcției pancreatice (elastaza-1 fecală și tripsinogen imunoreactiv), parametrilor de creștere și  $LCI_{2.5}$ .

Concentrațiile inițiale de clorură în transpirație erau crescute așa cum era de așteptat la acest grup de copii cu disfuncție CFTR severă, iar natura progresivă multisistemică a bolii era deja evidentă la momentul inițial, cu valori medii anormale de elastază fecală I, IRT și  $LCI_{2.5}$ .

*Modificările observate în săptămâna 24 față de valorile inițiale:*

- Tratamentul cu LUM/IVA a demonstrat în săptămâna 24 o îmbunătățire semnificativă statistic a concentrației clorurii în transpirație în comparație cu valoarea inițială, respectiv, reducerea cu o modificare medie absolută de -31,7 mmol/L ( $P < 0,0001$ ) în populația totală;
- Tratamentul cu LUM/IVA a produs la o îmbunătățire a IMC, scorului z al IMC pentru vârstă, scorului z al greutății și a greutății pentru vârstă comparativ cu valoarea inițială;
- În rândul celor 17 pacienți care au finalizat substudiul LCI din Studiul 115 a fost observată o reducere a  $LCI_{2.5}$ .
- Modificarea absolută medie globală a acestui parametru în săptămâna 24 față de valoarea inițială a fost de -0,58 ( $P=0,06$ )
- Tratamentul cu LUM/IVA a dus la îmbunătățiri ale FE-1 în comparație cu valoarea inițială, cu o modificare medie absolută de 52,6 pg/g ( $P=0,0012$ ) în populația totală. În timp ce toți pacienții prezentau insuficiență



pancreatică la momentul inițial ( FE- 1 <200 pg/g), 4 pacienți (9,5%) au avut niveluri FE- 1 peste pragul de 200 țig/g pentru insuficiența pancreatică în săptămâna 24.

- Tratatamentul cu LUM/IVA a dus la o îmbunătățire ( i.e. reducere) a IRT seric în comparație cu valoarea inițială, cu o modificare medie absolută de -130,2 ng/ mL (P<0,0001 ) în populația totală în săptămâna 24.

La majoritatea copiilor din acest studiu, la momentul inițial (baseline) s-au înregistrat concentrații crescute de IRT seric (un marker nespecific al leziunii pancreatice) care au fost reduse rapid și susținut cu terapia LUM/IVA.<sup>12</sup> Scăderi numerice similare ale concentrației IRT ca urmare a tratamentului cu modulator CFTR au fost observate și în alte studii clinice.<sup>13</sup> De și relevanța clinică precisă a acestui efect nu este încă cunoscută, rezultatele coroborate privind concentrația de elastază fecală I și IRT sugerează că există o fereastră de oportunitate pentru îmbunătățirea funcției pancreatice cu terapia LUM/IVA la copiii cu vârsta cuprinsă între 2- 5 ani.

În studiul 115. un total de 18 pacienți (30%) au prezentat exacerbări pulmonare (PEX) până în săptămâna 24. Rata PEX a fost de 0,90 pe pacient-an, iar rata spitalizărilor legate de fibroza chistică a fost de 0,20 pe pacient-an.

Tratatamentul LUM/IVA au fost în general sigur și bine tolerat timp de 24 de săptămâni la copiii din acest segment de vârstă, cu date de siguranță comparabile cu profilul de siguranță bine definit al lumacaftor și al ivacaftor.<sup>14</sup> Farmacocinetica LUM/IVA a fost similară cu cea observată în cazul adolescenților și adulților cu fibroză chistică cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR, confirmându-se caracterul adecvat și gradul de siguranță al dozelor evaluate la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani înrolați

#### **Studiul 116 ( VX 16-809-116)<sup>15</sup>**

Studiu de fază 3, deschis, multicentric. de siguranță pe termen lung al LUM/IVA la pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR, care au participat în partea B a Studiul 115 . Populația de studiu a primit tratament timp de până la 96 de săptămâni, de la începutul studiului 115 până la finalizarea studiului 116, echivalentul a până la 120 de săptămâni de tratament în total.

*Obiectivul principal* a fost siguranța și tolerabilitatea medicamentului de studiu la toți participanții care au primit LUM/IVA timp de 24 de săptămâni în studiul 115 și cel puțin o doză în studiul 116.

*Obiectivele secundare* au inclus modificarea față de valoarea inițială în studiul 115, însă până la 96 de săptămâni de studiu în studiul 116, a concentrației de clorură în transpirație, a parametrilor de creștere, a markerilor funcției pancreatice și ai indicelui clearanceului pulmonar (LCI2.5) la toți copiii care au primit cel puțin o doză de LUM/IVA în studiul 116.

Determinarea concentrației de clorură în transpirație este gold-standard utilizat pentru a diagnostica fibroza chistică și un biomarker in vivo al funcției CFTR<sup>16</sup>. În comparație cu studiul 115 , au existat îmbunătățiri susținute ale concentrațiilor de clorură de transpirație și ai parametrilor de creștere, și o incidență scăzută continuă a exacerbărilor pulmonare și a internărilor în spital legate de fibroza chistică în studiul 116 .



O îmbunătățire semnificativă (i.e. scădere ) a concentrației clorurii în transpirație a fost observată în săptămâna 96 în Studiul 116 , respectiv, o modificare medie absolută față de valoarea inițială în Studiul 115 de 29,6 mmol /L ( IC 95%: - 33,7 la -25,5, P<0,0001).

Pe parcursul celor 96 de săptămâni ale studiului 116, funcția pulmonară măsurată prin procentul estimat FEV 1 și LCI2 5 a rămas stabilă. În fibroza chistică, copiii mici sunt mai susceptibili a avea valori normale ale procentului estimat FEV 1 decât copiii cu vârsta de 6 ani și peste<sup>17</sup>, de aceea, LCI2 5 este o măsură mai sensibilă a bolii pulmonare decât procentul estimat FEV1 la copiii cu vârsta mai mică de 6 ani<sup>18</sup>. Reducerile numerice ale valorilor medii ale LCI2 5 (i.e. îmbunătățirea) au rămas mai mici decât valorile inițiale ale studiului 115 pe durata studiului 116. Modificarea medie absolută pentru LCI<sub>2.5</sub> în săptămâna 96 față de valoarea inițială în studiul 115 a fost -0,20 (IC 95%: -0,99 până la 0,60).

LCI<sub>2.5</sub> crește progresiv odată cu vârsta la copiii cu fibroză chistică care nu primesc modulatori CFTR din cauza agravării afectării căilor respiratorii mici<sup>19</sup>. Astfel, rezultatele LCI 2.5 din acest studiu ar putea reflecta combinația de creșteri legate de vârstă și îmbunătățiri datorate terapiei (i.e. scăderi), așa cum s-a observat la copiii cu vârste între 6 și 11 ani cu fibroză chistică tratați cu modulatorii CFTR<sup>20</sup>.

Susținerea procesului de creștere normal pe tot parcursul copilăriei este un obiectiv principal în managementul clinic al copiilor cu fibroză chistică, deoarece afectarea procesului de creștere în intervalul de vârstă 3-5 ani este un factor de risc cunoscut pentru creșterea mortalității în copilărie. Pacienții din studiul 115 au avut scoruri normale pentru indicele IMC, greutate și scor Z statură-vârstă în raport cu populația pediatrică generală la momentul inițial, care s-au menținut până în săptămâna 96 a studiului 116. Scorul Z greutate- vârstă s-a îmbunătățit de la valoarea inițială -0,08 în studiul 115, la valoarea 0,18 în săptămâna 96 în studiul 116. Modificările scorurilor Z statură-vârstă între momentul inițial în studiul 115 și săptămâna 96 din studiul 116 au fost similare cu cele observate pentru scorurile Z greutate/vârstă.

Majoritatea evenimentelor adverse (EA ) au fost ușoare (33,3%) sau moderate (50,9%) ca severitate, iar 68,4% au fost considerate neînrudite sau puțin probabil să fie legate de LUM/IVA. Tușea, congestia nazală, febra și rinoreea au fost cele mai frecvente patru reacții adverse care au apărut la >20% dintre pacienți, ceea ce le-a reflectat pe cele observate de obicei la pacienții tineri cu FC. Rata evenimentelor adverse ajustată în funcție de expunere pentru EA respiratorii a fost mai mică în Studiul 116 în comparație cu studiul Studiul 115. În studiile 115 și 116, reprezentând până la 120 de săptămâni de terapie, LUM/IVA a fost în general bine tolerat, fără noi semnale de siguranță identificate.

Aceste rezultate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al LUM/IVA observat la copiii mai mari (i.e. cei cu vârsta de 6 ani și peste).<sup>21, 22, 23</sup>



### **Studiul 121 ( 809-121)<sup>23</sup>**

Studiu exploratoriu de fază 2, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a investigat efectul tratamentului LUM/IVA asupra progresiei bolii în rândul pacienților cu FC cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

Acest studiu a fost structurat în două părți:

- Partea 1 : o perioadă inițială de 48 de săptămâni controlată cu placebo (ziua 1 până în săptămâna 48)
- Partea 2-a: o perioadă deschisă de 48 de săptămâni (săptămânile 48-96) - în desfășurare

*Obiectivul principal* al studiului 121 Partea 1 a fost modificarea absolută față de valoarea inițială în scorul global de imagistica prin rezonanță magnetică ( RMN) toracică la săptămâna 48. Obiectivul primar a fost analizat folosind metode bayesiene și analize suplimentare folosind statistici descriptive.

*Obiectivele secundare* au urmărit modificările indicelui clearance-ului pulmonar,

Pe parcursul celor 96 de săptămâni ale studiului 116, funcția pulmonară măsurată prin procentul estimat FEV 1

În acest studiu, diferența medie dintre LUM/IVA și placebo a fost -1,5 (95% CI -5,5, 2,6) datele indicând o probabilitate de 76% ca LUM/IVA să fie mai bun decât placebo, pe baza metodei probabilității bayesiene anterioare.

Față de valorile inițiale, până în săptămâna 48 s-au obținut următoarele îmbunătățiri numerice cu tratamentul LUM/IVA:

- LCI2.5 (medie LUM/IVA: -0.37; IC 95% -0.85, 0.10; medie placebo: 0.32; IC 95% -0.20, 0.84)
- Scorul z greutate-pentru-vârstă (medie LUM/IVA : 0.13; IC 95% -0.01, 0.27; medie placebo: -0.07; IC 95% -0.24, 0.11 )
- Scorul z al IMC-pentru-vârstă (medie LUM/IVA: 0.20, IC 95% -0.02, 0,41; medie placebo: -0.24; IC 95% -0.55, 0.07)
- Scorul z statură-pentru-vârstă (medie LUM/IVA 0.09; IC 95% -0.05, 0,22; placebo medie 0.10; IC 95% -0.04, 0.24)

Rezultatele studiului 121 susțin datele anterioare de eficacitate și siguranță înregistrate cu LUM/IVA la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, și oferă dovezi suplimentare obținute folosind imagistica prin rezonanță magnetică, care sugerează că inițierea precoce a terapiei țintite LUM/IVA are potențialul de a modifica progresia bolii. Rezultatele studiilor prezentate indică un profil de eficacitate și siguranță pentru LUM/IVA la pacienții cu vârsta între 2 și 5 ani cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR comparabil cu cel demonstrat anterior în cazul populației similare cu vârsta de 6 ani și peste .

În plus, potențialul intervenției timpurii cu LUM/IVA de a îmbunătăți obiectivele clinice relevante recomandă utilizarea terapiei combinate cu LUM/IVA la copiii cu vârsta între 2 și 5 ani cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.



## 2.2. Nivel de compensare similar

În prezent, medicamentul cu DCI Lumacaftor/Ivacaftor conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 este menționat în *Lista 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*, republicată în Monitorul Oficial Nr. 1267/29.12.2022, la 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 pozitia 7 și adnotat cu \*\*1 , corespunzător tratamenteleor 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.

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

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI Lumacaftor/Ivacaftor este rambursat în **23 state** membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cyprus, Republica Ceha, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

## 4. Concluzie

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, DCI Lumacaftor/Ivacaftor întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

## 5. Recomandari

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al DCI Lumacaftor/Ivacaftor.

### Referințe

1. Agency EM. "Summary of product characteristics Jardiance" Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152140/anx\\_152140\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152140/anx_152140_ro.pdf) accesat iunie 2021;
2. ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau exclusiunea



medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune 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, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicat în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

3. **Ellaffi M, et al.** One-year Outcome after Severe Pulmonary `Exacerbation in Adults with Cystic Fibrosis` Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(2), 158–164. doi:10.1164/rccm.200405-667OC;

4. **Orphanet**, Fibroza chistică [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=49&MISSING%20CONTENT=Cysticfibrosis&title=Cystic%20fibrosis&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=49&MISSING%20CONTENT=Cysticfibrosis&title=Cystic%20fibrosis&search=Disease_Search_Simple)

5. **De Boeck, K, Zolin, A, Cuppens, H, Olesen, HV, Viviani, L.** Frecvența relativă a claselor de mutații CFTR la bolnavii de fibroză chistică din Europa [The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis]. J Cyst Fibros. 2014; 13(4):403-9.

6. **Lowe, J. S., & Anderson, P. G. (2015).** Chapter 3 - Epithelial Cells. In J. S. Lowe & P. G. Anderson (Eds.), Stevens & Lowe's Human Histology (Fourth Edition) (Fourth Edition) (pp. 37-54). Philadelphia: Mosby.

7. **CFF. (2019c).** United States Cystic Fibrosis Foundation (CFF). CF Genetics: The Basics. Accessed on: November 11 2019. Available at: <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/CF-Genetics-The-Basics/>.

8. **O'Sullivan, B. P., & Freedman, S. D. (2009).** „Cystic fibrosis,„. Lancet, 373(9678), 1891-1904. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403164>. doi:10.1016/S0140-6736(09)60327-5

9. **Ratjen, F., & Grasemann, H. (2012).** *New therapies in cys*

10. **Paranjape, S. M., & Mogayzel, P. J., Jr. (2018).** *Cystic fibrosis* in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372929>. doi:10.1016/j.prrv.2017.03.001

11. **Paranjape, S. M., & Mogayzel, P. J., Jr. (2018).** „Cystic fibrosis in the era of precision medicine,„ Paediatr Respir Rev, 25, 64-72. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372929>. doi:10.1016/j.prrv.2017.03.001

12. **McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, Stiles D, Li C, Waltz D, Wang LT, Sawicki GS.** „Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study,„. Lancet Respir Med. 2019 Apr; 7(4):325-335. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0 . Epub 2019 Jan 24. PMID: 30686767.

13. **Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al.** „Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study,„. Lancet Respir Med 2016;4: 107-15.

14. **Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al.** Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR. N Engl J Med 2015; 373: 220-31.26 see Table 2: Adverse events in part B of the study- in documentul 115 Study manuscript

15. **Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Corneli AG, Owen CA, Ratjen F.** „Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study,„. Lancet Respir Med. 2021 Jul;9(7):721-732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8. Epub 2021 Jan 28. Erratum in: Lancet Respir Med. 2021 Apr;9(4):e38. PMID: 33516285.

16. **Elborn JS.** *Cystic fibrosis.* Lancet 2016; 388 : 2519-31. 29 Cystic Fibrosis Foundation. 2018 patient registry: annual data report. 2019. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-report.Pdf> (accessed Dec 4, 2020).

17. **Shaw M, Khan U, Clancy JP, et al.** *Changes in LC1 in F508del/ F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: results from the prospect study.* J Cyst Fibros 2020; 19: 931-33.

18. **Stanojevic S, Davis SD, Retsch -Bogart G, et al.** Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195:1216-25.

19. **Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, et al.** Lumacaftor/ ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 912-20.

20. **Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al.** Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2017; 5: 557-67

21. **Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al.** Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med 2017; 5: 107-18.



22. **Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al.** *Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study.* *Lancet Respir Med* 2021; published Online Jan 28. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30517-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30517-8).

23. **M. Stahl, J. Roehmel, M. Eichinger, F. Doellinger, L. Naehrlich, M.V. Kopp, A.-M. Dittrich, C. Lee, O. Sommerburg, S. Tian, T. Xu, P. Wu, A. Joshi, M. Duncan, M.O. Wielputz, M. Mall.** *An exploratory study to determine the impact of lumacaftor/ ivacaftor (LUM /IVA) on disease progression in children 2 through 5 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR (F/F)*

24. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;

25. **ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021** pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;

*Raport finalizat la data de: 23.02.2023*

**Director DETM**

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