

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**ORKAMBI 100mg/125 mg ir 200 mg/125 mg, tabletės
ORKAMBI 100mg/125 mg, 150 mg/188 mg ir 75 mg/94 mg granulės pakėtyje**

(Lumakaftoras/ivakaftoras)

STV-185

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Medison Pharma Lithuania, UAB
1.2	Registracijos data	2015 m. lapkričio 19 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os)	Cistinei fibrozei gydyti 1 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra homozigotiniai CFTR geno <i>F508del</i> mutacijos atžvilgiu.

	Kodas pagal TLK-10 AM	TLK-10: E84 - Cistinė fibrozė
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas <input type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas <input checked="" type="checkbox"/> Vienos šakos tyrimas

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2024 m. liepos 24 d.	Lumakaftoras–ivakaftoras (LUM–IVA) rekomenduojamas gydyti pacientus nuo 1 metų ir vyresnius, kuriems nustatytos 2 CFTR geno kopijos F508del mutacijomis	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2018 m. spalio 12 d.	CADTH nerekomenduoja kompensuoti lumakaftoro ir ivakaftoro derinį gydymui vaikams nuo 6 metų ir vyresniems, kurie yra homozigotiniai pagal F508del mutaciją CFTR gene (serga cistine fibroze).	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2016 m. birželio 1 d.	Nerekomenduoja kompensuoti pagal pateiktą kainą.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Cistinė fibrozė (CF) yra reta genetinė liga, kuri pasireiškia, kai asmuo paveldi cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) geno su defektu dvi kopijas. CFTR geno mutacijos gali sutrikdyti normalią CFTR baltymo, kuris yra atsakingas už druskos ir skysčių srauto į ląsteles ir iš jų reguliavimą įvairiose kūno dalyse, gamybą ir (arba) funkciją. Dėl sutrikusios CFTR baltymų funkcijos plaučiuose pradeda kauptis tirštos gleivės ir sutrinka kepenų, kasos ir kitų organų funkcija.

CF sukelta žala prasideda gimdoje ir progresuoja ankstyvoje vaikystėje. Simptomai tarp skirtingų žmonių gali labai skirtis, ir paveikti plaučius, kasą ir virškinimo sistemą. Tačiau progresuojanti plaučių liga yra pagrindinė sergančiųjų CF sergamumo ir mirtingumo priežastis. Plaučių struktūriniai pakitimai yra akivaizdūs nuo ankstyvo amžiaus, o galimai negrįžtami plaučių pažeidimų požymiai stebimi jau nuo 2 metų. CF sergantiems asmenims ankstyvoje vaikystėje palaiptamsiui prastėja plaučių funkcija, o prastėjimo tempas smarkiai pagreitėja paauglystėje ir ankstyvoje pilnametystėje.

Kitos dažnos su CF susijusios lydinčios ligos ir komplikacijos yra maistinių medžiagų trūkumas ir prastas augimas (pvz., mažas kūno svoris), kepenų liga, su CF susijęs diabetas (CFRD), lėtinė kaulų liga (t.y. osteopenija ir osteoporozė), su CF susijusi artropatija ir pablogėjęs vaisingumas. Nepaisant naujausių palaikomojo gydymo pasiekimų, pusė žmonių, sergančių CF, miršta nesulaukę trisdešimties metų.

Apskaičiuota, kad Europoje sergamumas CF yra 1 iš 2 500 – 3 500 gimusių gyvų kūdikių. Šiuo metu CF nėra išgydoma, tačiau ankstyva intervencija yra labai svarbi, siekiant sulėtinti ligos progresavimą ir užkirsti kelią tolimesniems pažeidimams. Esami gydymo būdai yra suskirstyti į dvi grupes, atsižvelgiant į tikėtiną jų klinikinę naudą, įskaitant 1) simptominių gydymą (pvz., antibiotikai, mukolitikai, pakaitinė kasos fermentų terapija) ir 2) CFTR modulatoriai, kurie nukreipti į pagrindinę ligos priežastį.

Remiantis Europos cistinės fibrozės draugijos (angl. ECFS, 2018) geriausios klinikinės praktikos gairėmis, pacientų gydymas turi būti pradėtas nedelsiant, nustatius cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno su defektu dvi kopijas (F508del). Galimi šio geno mutacijos 4 versijos: F/F, F/MF, F/RF ir F/G. Esant F/F ir F/MF mutacijoms cistinės fibrozės eiga sunkesnė. Gydymas nukreiptas į plaučių ligą, taip pat lygiagrečiai valdomos virškinimo sistemos ir antibakterinio gydymo komplikacijos. Esant pablogėjusiai plaučių funkcijai ($FEV_1 < 30$ proc.) rekomenduojama plaučių transplantacija ir gydymas taikomas gyvenimo pabaigoje (angl. *end of life treatment*).

Sveikatos technologijų vertinimui pateiktas vaistinis preparatas Orkambi (lumakaftoras/ivakaftoras) yra cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) modulatorius, kurio poveikis susideda iš lumakaftoro - CFTR korektoriaus bei ivakaftoro - CFTR stipriklio. Šio vaistinio preparato paskirtis – padidinti CFTR kiekį ląstelių paviršiuje ir chlorido jonų pernašą. Šiuo metu cistinė fibrozė nėra išgydoma, tačiau ankstyva intervencija yra labai svarbi, siekiant sulėtinti ligos progresavimą ir užkirsti kelią tolimesniems pažeidimams. Esami gydymo būdai yra simptominis gydymas ir gydymas CFTR modulatoriais. Lietuvoje nėra kompensuojamų CFTR moduliatorių, todėl pacientams taikomas simptominis gydymas: antibiotikai, mukolitikai, pakaitinė kasos fermentų terapija ir bronchus plečiantys vaistai.

Pareiškėjas pateikia 5 pagrindinius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo skirtingo amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji. Taip pat pateikti šių klinikinių tyrimų tęstiniai stebėjimai ilgalaikiam saugumui ir efektyvumui nustatyti.

Pacientai nuo 12 metų

Klinikiniuose tyrimuose TRAFFIC, TRANSPORT (pacientų amžius nuo 12 metų) bei VX14-809-109 (pacientų amžius nuo 6 iki 11 metų) palyginamasis gydymas – geriausias palaikomasis gydymas - atitinka paraiškos įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių, patvirtintų Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 116.1, 116.2 ir 119 punktus. Tačiau klinikiniame tyrime VX15–

809–115 (pacientų amžius nuo 2 iki 5 metų) yra vienos šakos, t. y. be palyginamojo gydymo.-. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti vaistinio preparato saugumą, todėl palyginamojo veiksmingumo, lyginant su įprastine klinicine praktika, neįmanoma įvertinti sveikatos technologijų vertinimo kontekste.

Klinikinio tyrimo TRAFFIC ir TRANSPORT tyrimo populiaciją sudarė pacientai nuo 12 metų ir vyresni, kuriems buvo nustatyta cistinė fibrozė. Visi pacientai buvo homozigotiniai pagal membranų laidumą reguliuojančio baltymo mutaciją (F508del). Įtraukimo kriterijai atitiko vertinimo indikaciją. Atrankos metu pacientų plaučių funkcijos vertinimas (FEV_1) turėjo būti nuo 40 proc. iki 90 proc. (lengvas plaučių funkcijos sumažėjimas - $ppFEV_1 \geq 70$ to ≤ 90 ir vidutinio sunkumo funkcijos - $ppFEV_1 \geq 40$ to < 69 sumažėjimas). Pacientai ($n=81$), kuriems per atrankos laikotarpį FEV_1 buvo mažiau 40 proc., pateko į iš anksto numatytą pogrupį įvertinti vaistinio preparato efektyvumą ir saugumą, esant sunkaus laipsnio plaučių funkcijos sumažėjimui. Bendrai įvertinus, pacientų populiacija pasirinkta tinkamai.

Pirminė vertinamoji baigtis (TRAFFIC ir TRANSPORT)

Vertinant absoliutų $ppFEV_1$ pokytį nuo gydymo pradžios iki 24 tyrimo savaitės, buvo pasiektas reikšmingas pagerėjimas nepriklausomai nuo lumakaftoro dozės derinyje su ivakaftoru (LUM/IVA), palyginus su placebo grupe, skirtinguose pogrupiuose. Nepriklausomai nuo pradinės $ppFEV_1$ reikšmės ir LUM/IVA vartojamos dozės, absoliutus pokytis buvo 2,7 procentinio punkto – 3,7 procentinio punkto ir tai buvo statistiškai reikšminga, palyginus su placebo grupe. Tačiau šio sumažėjimo klinikinė reikšmė yra neaiški, nes nėra nustatytas minimalaus kliniškai reikšmingo skirtumo pagal procentinius punktus, kuris gydant sergančius CF pacientus, būtų svarbus vertinat tolimesnę ligos eigą ir prognozę.

Antrinės vertinamosios baigtys (TRAFFIC ir TRANSPORT)

Santykinio FEV_1 pokyčio padidėjimą 5 proc. ir 10 proc. pavyko pasiekti dvigubai daugiau pacientų LUM/IVA vartojusių pacientų nepriklausomai nuo derinio dozės ir palyginus su placebo vartojusiais pacientais: 39- 46 proc. vs. 22 proc. bei 24 -27 proc. vs. 13 proc., atitinkamai. KMI padidėjo visose pacientų grupėse, vartojant 600 mg ir 400 mg lumakaftoro derinyje su ivakaftoru, nepriklausomai nuo pradinės plaučių funkcijos sutrikimo sunkumo (pagal FEV_1). Vertinant pacientų praneštas baigtis po 24 gydymo savaitių statistiškai reikšmingi pakeitimai pagal gyvenimo kokybės įverčius buvo nustatyti tik didesnės LUM/IVA dozės grupėje (600 mg) palyginus su placebo grupe.

Pacientai nuo 6 iki 11 metų

VX14-809-109 yra atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas daugiacentris klinikinis tyrimas. Šio tyrimo populiaciją sudarė 6-11 metų vaikai, kurie serga cistine fibroze ir kurie yra homozigotiniai pagal F508del- CFTR mutaciją.

Pirminė baigtis (VX14-809-109)

Absoliutus $LCI_{2,5}$ pokytis nuo gydymo pradžios iki 24 tyrimo savaitės pabaigos statistiškai reikšmingai pagerėjo: -1,01 ($p < 0,0001$). Placebo grupėje $LCI_{2,5}$ rodiklis nereikšmingai pasikeitė nuo gydymo pradžios iki 24 tyrimo savaitės pabaigos: + 0,08 ($p < 0,539$). Absoliutus $LCI_{2,5}$ pokyčio skirtumas tarp LUM/IVA grupės ir placebo grupės tyrimo pabaigoje buvo 2,4 ($p < 0,0182$). Absoliutus $LCI_{2,5}$ teigiamas pokytis LUM/IVA grupėje buvo pastebėtas jau pradėdant nuo 15 tyrimo dienos ir išsilaikė iki 24 tyrimo savaitės pabaigos. Tačiau šio sumažėjimo klinikinis reikšmingumas lieka neaiškus, nes nėra nustatytas minimalus kliniškai svarbus skirtumas gydant sergančius CF pacientus tolimesnei ligos prognozei.

Antrinės vertinamosios baigtys (VX14-809-109)

Vidutinis absoliutus chlorido jonų koncentracijos pokytis buvo pastebėtas jau 15 tyrimo dieną. Vertinant šio rodiklio pokytį nuo gydymo pradžios kiekvienoje grupėje, reikšmingai geresni rezultatai buvo LUM/IVA grupėje, palyginus su placebo grupe: -20,0 ($p < 0,0001$) ir +0,8 ($p < 0,04208$), statistiškai reikšmingas pokytis taip pat buvo pastebėtas lyginant šį rodiklį tarp tiriamųjų grupių ($p < 0,0001$). Absoliutus KMI pokytis bei pacientų gyvenimo kokybės vertinimai, pagal CFQ-R klausimyną, tyrimo pabaigoje (24 savaitę) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Pacientai nuo 2 metų iki 5 metų

VX15-809-115 yra daugiacentris, 3 fazės, atviro dizaino klinikinis tyrimas. Šio tyrimo populiaciją sudarė 2-5 metų vaikai, sergantieji cistine fibroze ir kuriems buvo nustatyta F508del-CFTR mutacija abiejuose aleliuose. Tyrimas buvo padalintas į dvi dalis. A dalies tikslas buvo ištirti LUM/IVA farmakokinetiką ir farmakodinamiką 2-5 metų amžiaus populiacijoje, B dalies tikslas nustatyti šio derinio saugumą ir efektyvumą šioje vaikų populiacijoje. Priklausomai nuo paciento kūno pasės, LUM/IVA dozė buvo 100 mg/125 mg esant < 14 kg bei 150 mg/188 mg esant ≥ 14 kg. Pažymėtina, kad B tyrimo dalyje pacientų skaičius nebuvo iš anksto statistiškai apskaičiuotas ir pagrįstas, efektyvumo baigčių (antrinės vertinamosios baigtys) rezultatai vertinami kaip žvalgomieji. Stebėjimo duomenys buvo apibendrinti, naudojant aprašomąją statistiką. Pirminė baigtis buvo įvertinti šio derinio saugumą 2-5 metų amžiaus vaikų grupėje.

Pirminė vertinamoji baigtis (VX15-809-115)

Iš 60 pacientų B dalyje, 59 pacientams buvo nustatytos nepageidaujamos reakcijos (NR). Dažniausiai nustatyta NR buvo kosulys (63 proc., $n=38$). Dauguma NR buvo priskirti lengvos arba vidutinio sunkumo, 7 proc. pacientų buvo nustatyti sunkios NR: plaučių funkcijos pablogėjimas dėl infekcijos, virusinis gastroenteritas ir vidurių užkietėjimas. Vidurių užkietėjimas galimai buvo susijęs su vaistinių preparatų derinio vartojimu. Su kvėpavimo funkcija susijusios NR – dusulys, švokštimas ir sutrikęs kvėpavimas buvo diagnozuoti 10 proc. pacientų. Laiko iki NR pasireiškimo, mediana buvo 9 dienos ir NR trukmės mediana buvo 4,5 dienos. Tačiau visos NR, susiję su plaučių funkcijos sutrikimu, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dėl jų tyrimo metu taikytas gydymas nebuvo nutrauktas.

Antrinės vertinamosios baigtys

LCI_{2,5} pokytis buvo statistiškai nereikšmingas nuo gydymo pradžios iki gydymo pabaigos (24 savaitę). Taip pat neaišku, kaip vertinti šio rodiklio absoliutaus arba santykinio pokyčio reikšmę klinikinio veiksmingumo atžvilgiu. Absoliutus chlorido jonų koncentracijos pokytis nuo gydymo pradžios iki 24 tyrimo savaitės sumažėjo apie 30 mmol/l. Vertinant pacientų praneštų baigčių rezultatus, nebuvo statistiškai reikšmingų skirtumų, lyginant gydymo pradžios ir gydymo pabaigos rezultatus. Absoliutus KMI pokytis buvo 0,29 kg/m². Kūno masė vidutiniškai padidėjo apie 1,4 kg nuo gydymo pradžios, o absoliutus kūno masės pokytis pagal amžiaus kreivę buvo 0,26 ($p < 0,0001$). Ūgis pailgėjo vidutiniškai 3,6 cm, o absoliutus ūgio pokytis buvo 0,09 ($p < 0,0104$). Rodikliai kasos funkcijai įvertinti: išmatų elastazės-1 ir imunoreaktyvaus tripsinogeno (sIRT) serume rodmėnų pokyčių skirtumai vertinant 24 savaitę buvo statistiškai reikšmingi, rodantys teigiamą gydymo LUM/IVA poveikį. Tačiau be palyginamosios grupės ir dėl nenustatytų viršutinės ir apatinės šių rodiklių normų šios amžiaus grupės pacientams, gautus rezultatus sunku interpretuoti.

Tęstinių tyrimų rezultatai

Pažymėtina, kad visų tęstinių tyrimų (nepriklausomai nuo pacientų amžiaus) pirminė baigtis buvo vaistinio preparato saugumas ir toleravimas.

Tęstinis, 3 fazės, ilgalaikio stebėjimo tyrimas PROGRESS (vaikai nuo 12 metų)

Bendrai 1030 pacientų, dalyvavusių TRAFFIC ir TRANSPORT tyrimuose, pagal įtraukimo kriterijus pateko į PROGRESS tyrimą.

Pirminė baigtis

Dažniausiai nustatyti NR buvo plaučių funkcijos paūmėjimai susiję su infekcija, kosulys, padidėjęs gleivių formavimasis ir hemoptizė. Nedidelis kraujospūdžio padidėjimas, pastebėtas pacientams pagrindiniuose tyrimuose, taip pat buvo dokumentuotas PROGRESS tyrimo pacientams.

Antrinės baigtys

Remiantis PROGRESS tyrimo duomenimis, absoliutus teigiamas plaučių funkcijos pokytis buvo nustatytas 72 savaitę nuo gydymo pradžios pacientams, kurie perėjo iš placebo grupių ir vartojo lumakaftoro 400 mg/ivakaftoro 250 mg 2 kartus per parą, tačiau 96 tyrimo savaitę šis pokytis nebuvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginus su pradiniu FEV₁. Pacientams, kurie tęsė derinio vartojimą, plaučių funkcijos pokytis vertinant pagal FEV₁ buvo nedidelis ir statistiškai nereikšmingas palyginus su pradiniu FEV₁ 72 savaitę ir 96 savaitę. Metinis plaučių funkcijos pablogėjimo dažnis buvo mažesnis vartojusiems tiriamąjį derinį pacientams pasiekus 96 tyrimo savaitę, lyginant su placebo grupės rezultatais iš TRAFFIC ir TRANSPORT tyrimų. Taip pat buvo nustatyta, kad metinis plaučių funkcijos blogėjimo greitis buvo lėtesnis, vartojant tiriamąjį derinį, palyginus su registro kohortos pacientų duomenimis, tačiau pacientams, kurių amžius buvo nuo 12 iki 17 metų, jis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės pacientų.

Tęstinis, 3 fazės, ilgalaikio stebėjimo tyrimas (vaikai nuo 6 iki 11 metų).

Pirminė baigtis

Beveik visi tyrimo dalyvavę pacientai patyrė NR – 99 proc. (236 iš 239 vaikų). Didžioji NR dalis pateko į lengvo arba vidutinio sunkumo NR kategorijas, 21 proc. ir 62 proc. atitinkamai. Nors vieną sunkų NR patyrė 30 proc. (70 iš 239) vaikų. Stebėjimo metu mirties atvejų nebuvo. Dauguma sunkių NR buvo susiję su cistinės fibrozės komplikacijomis: kosulys ir plaučių funkcijos pablogėjimas (paūmėjimai) dėl infekcinių ligų. Pacientai, kurie nutraukė savo dalyvavimą ilgalaikiame stebėjime dėl NR, turėjo padidėjusią ALT/AST koncentraciją, kepenų ligą dėl cistinės fibrozės progresavimo, išsivysčiusį autoimuninį hepatitą, virškinimo trakto sutrikimus, karščiavimą ir urtikariją bei pablogėjusią plaučių funkciją. Kvėpavimo funkcijos pablogėjimo NR pasireiškė 44 iš 239 pacientų, visi buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Vidutiniškai NR pasireiškė per 11,5 dienų (mediana) ir vidutiniškai truko 4 dienas.

Antrinės baigtys

Bendras pradinis ppFEV₁ rodmuo buvo 89,9 (SN=12,5). Bendrai, LCI_{2,5} buvo nenormalus – 10,2 (2,3) palyginus su sveikų vaikų viršutinės normos riba – 7,91 (žr. paraišką ir protokolą), kas rodo plaučių hiperventiliacijos požymius. Stebėjimo tyrimo rezultatai rodo, kad, gydant LUM/IVA deriniu, LCI_{2,5} sumažėjo pacientams kurie pagrindiniame tyrimo vartojo placebo. LCI_{2,5} sumažėjimo dydis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas pagrindiniame tyrimo tiriamojo vaisto grupėje. Pacientų, kurie tęsė LUM/IVA vartojimą, LCI_{2,5} išliko tame pačiame lygmenyje, t.y. jis nepadidėjo palyginus su pagrindiniame tyrimo pasiektu sumažėjimu nuo gydymo pradžios (24 savaitę). Chlorido jonų koncentracija sumažėjo taikant gydymą LUM/IVA, ir sumažėjimas buvo išlaikomas visą stebėjimo laikotarpį. Gyvenimo kokybės įvertinimas (pagal CFQ-R klausimyną) parodė, kad pacientų

gyvenimo kokybė pagerėjo $>4,0$, kas atitinka minimalų kliniškai reikšmingą skirtumą (*angl. minimum clinically important difference, MCID*). KMI vidutiniškai padidėjo kiekvienoje grupėje, įvertinus 96 savaitę, pažymėtina, KMI padidėjimas buvo išlaikytas visą stebėjimo laikotarpį.

Tęstinis, 3 fazės, ilgalaikio stebėjimo, atviras, daugiacentris tyrimas (vaikai nuo 2 iki 5 metų)

Pirminė baigtis: Iš 57 pacientų 47 pacientai (82 proc.) dalyvavo iki tyrimo pabaigos ir pabaigė stebėjimą 96 tyrimo savaitę. Sunkūs NR – infekcinis plaučių funkcijos paūmėjimas ir plaučių uždegimas – buvo nustatyti 8 pacientams (11 proc. ir 4 proc., atitinkamai). Penki pacientai turėjo nutraukti tyrimo gydymą dėl NR. Vienas pacientas nutraukė gydymą dėl metabolinės acidozės bei virusinio gastrito, vienas pacientas nutraukė tyrimo gydymą dėl pankreatito, kuris pasižymėjo kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu (tikėtinas ryšis su tyrimo gydymu). Dar vienas pacientas nutraukė tyrimo gydymą dėl padidėjusios AST koncentracijos, taip pat tikėtinas ryšys su tiriamuoju deriniu.

Šio ilgalaikio stebėjimo tikslas buvo įvertinti plaučių funkcijos sutrikimų ir plaučių infekcijos dažnius. Plaučių funkcijos sutrikimai buvo nustatyti 9 proc. pacientų (9 iš 57): dispnėja (5 proc.), švokštimas (5 proc.), diskomforto jausmas krūtinėje (2 proc.) ir patologinis kvėpavimas (2 proc.). Visi NR, susiję su kvėpavimo funkcija, buvo priskirti vidutinio sunkumo ir sunkiai kategorijai. Kepenų funkcijos analizė bei biocheminių rodiklių saugumo vertinimas parodė, kad 19 proc. pacientų padidėjo ALT arba AST koncentracijos (3 kartus viršijo viršutinę ribos normą). Pacientų akių apžiūra stebėjimo metu neparodė kataraktos arba lęšiuko pakitimų požymių, taip pat nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingų nukrypimų. Plaučių funkcija po 96 savaičių stebėjimo praktiškai nesiskyrė nuo pagrindinio tyrimo pradinio lygio, nepaisant ilgalaikio gydymo LUM/IVA deriniu. Pažymėtina, kad LCI_{2,5} reikšmė sumažėjo po pirmų 24 gydymo savaičių, tačiau per likusias 72 savaites šis rodiklis lėtai grįžo į pradinį lygį buvusį iki gydymo. LCI_{2,5} minimalus kliniškai reikšmingas skirtumas vaikams nuo 2 iki 5 metų nenustatytas, todėl neįmanoma įvertinti, ar vaistinio preparato poveikis lemiantis LCI_{2,5} pokytį yra kliniškai reikšmingas pokyčio. Metiniai plaučių funkcijos pablogėjimo ir hospitalizavimų dėl cistinės fibrozės dažniai buvo nedideli. Remiantis *Kaplan-Meier* analize, laikas iki pirmo plaučių funkcijos paūmėjimo buvo 600 dienų kartu paėmus *pagrindinio ir tęstinio tyrimų* rezultatus. Tikimybė išgyventi be plaučių funkcijos pablogėjimo 120 savaitę buvo 0,33 (95 proc. PI: 0,21-0,46).

Kadangi pagrindinis ir tęstinis tyrimai buvo be palyginamosios šakos, sunku vertinti, ar gydytų pacientų grupės metinis paūmėjimų dažnis skyrėsi nuo placebo pacientų grupės. KMI pokytis buvo nedidelis ir jo klinikinio reikšmingumo neįmanoma įvertinti nesant pacientų grupės su palaikomuoju simptominiu gydymu.

Tyrimas 122 (vaikai nuo 1 iki 2 metų)

Tyrimas 122 yra atvirasis, 2 dalių, daugiacentris, 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo vaikai nuo 12 iki 24 mėnesių amžiaus. Pacientams genetiniu tyrimu buvo patvirtinta *F508del*-CFTR geno variacija abiejuose aleliuose. Tyrimo 122 A dalies tikslas buvo įvertinti LUM/IVA derinio farmakokinetiką ir nustatyti tinkamiausią LUM/IVA derinio dozę šioje vaikų populiacijoje. Tyrimo 122 dalyje B buvo vertinamas derinio saugumas ir toleravimas, papildomai buvo vertinami chloridų jonų koncentracijos sumažėjimas, kiti biocheminiai rodikliai bei plaučių funkcijos pablogėjimo skaičius ir hospitalizacijų skaičius stebėjimo metu. Pareiškėjas grindžia LUM/IVA derinio veiksmingumą tyrimo 122 B dalies rezultatais.

Pirminė baigtis

Tyrimo metu iš viso buvo užregistruota 95,7 proc. (44 iš 46) NR. Iš jų, galimai susiję su gydymu LUM/IVA buvo 35 proc. Sunkių NR buvo 4,3 proc. ir vidutinio sunkumo 39 proc., likusieji 52,2 proc. NR buvo įvertinti kaip lengvi NR. Dažniausi NR buvo kosulys, plaučių funkcijos pablogėjimas dėl infekcijos bei karščiavimo. Teigiamas *Ps. aeruginosa* testas buvo nustatytas 10,9 proc. visų NR atvejų. Mirties atvejų nebuvo užfiksuota tyrimo ir saugumo stebėjimo metu. Bendrai, NR atspindi šio derinio saugumo duomenis vyresnėse pacientų populiacijose.

Antrinės baigtys

Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad biocheminių rodiklių pokytis, vertintas 24 tyrimo savaitę, parodė egzokrininės kasos funkcijos pagerėjimą bei žarnyno infekcijos sumažėjimą. Augimo parametrai gydymo pradžioje buvo normos ribose, jie liko be pakitimų tyrimo metu ir jam pasibaigus. Pasibaigus pagrindinio tyrimo 122 B daliai, plaučių funkcijos pablogėjimo ir hospitalizacijų skaičius stebėjimo metu nebuvo pateiktas.

Papildomi klinikiniai duomenys

Poregistracinio saugumo tyrimo trečios tarpinės analizės rezultatai buvo pateikti remiantis JAV populiacijos duomenimis. Saugumo stebėjimo rezultatai buvo pateikti bendroje pacientų populiacijoje, pogrupių pagal amžiaus grupes analizės nebuvo pateikta. Apibendrinant pateiktus klinikinis duomenis, galima teigti, kad LUM/IVA saugumas atitinka registracinių tyrimų duomenis, naujų NR nebuvo pastebėta. Vis dėlto pateikti klinikinio veiksmingumo duomenys neleidžia padaryti išvadų apie kliniškai reikšmingą naudą pacientams, vartojantiems LUM/IVA, vertinant plaučių funkcijos pokyčius atskirose pacientų pagal amžiaus grupes pogrupiuose ir atliktų plaučių transplantacijų skaičių.

Apibendrinant, pateikti klinikiniai įrodymai dėl LUM/IVA derinio palyginamojo efektyvumo turi neapibrėžtumų vertinant gydymo poveikį plaučių funkcijos pagerinimui ir/arba palaikymui ilgalaikėje perspektyvoje (metus ir ilgiau). Tačiau atsižvelgiant į įprastą klinikinę praktiką Lietuvoje ir tai, kad šiuo metu Kaftrio ir Kalydeco derinys yra kompensuojamas vaikams nuo 2 metų, o CF sergantiems vaikams nuo 1 iki 2 metų taikomas simptominis gydymas, o etiopatogenetinio gydymo nėra, šiuo vaistiniu preparatu galėtų būti gydomi vaikai nuo 1 metų iki 2 metų, kurie turi homozigotinę CFTR geno F508del mutaciją (F/F cistinės fibrozės tipas) ir kuriems būtina nedelsiant pradėti gydymą.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, nagrinėjanti Orkambi (lumakaftoras ir ivakaftoras) vaistinio preparato kaštų naudingumą, 1 metų ir vyresniems pacientams, turintiems cistinės fibrozės (CF) diagnozę bei F7508del mutacijos homozigotinę atmainą CFTR gene. Tarnyba atliko analizės rezultato perskaičiavimą, pakoregavus šias prielaidas:

1. Taikant Paraiškos taisyklių reikalavimus diskontavimui – vienodas diskontavimas taikomas ir kaštams, ir naudai (3,5 proc.), kaip ir numatyta paraiškos rengimo taisyklių reikalavimuose (kuriuose dabartiniu metu nenustatytos išskirtys). Pareiškėjas analizėje taikė skirtingo diskontavimo metodą kaštams ir naudai (5 proc. diskontavimas taikomas kaštams ir 3,5 proc. diskontavimas taikomas naudai). Tarnyba pabrėžia, jog diskontavimas ir naudojamas tam, kad ateities kaštus ir naudą galėtume įvertinti dabartiniais kaštais ir nauda, laikant, kad dabar patiriami kaštai ar gaunama nauda yra reikšmingesnė nei galimai ateityje generuojami kaštai ir nauda. Taip pat, Paraiškos rengimo

taisyklių reikalavimuose yra nurodyta, jog analizėje turi būti taikomas vienodas diskontavimas tiek kaštams, tiek naudai ir taisyklėse nenumatytos išskirtys, todėl analizės rezultatas pateikiamas taikant vienodą diskontavimą.

2. Pareiškėjo Paraiškos teikimo metu siūloma kaina taikoma visoje laiko perspektyvoje, nes nėra aišku, kiek ir kada sumažės vaistinio preparato orkambi kaina, pasibaigus patentiniam orkambi vaistinio preparato laikotarpiui. Pareiškėjas analizėje taiko prielaidą, jog CFTR moduliatorių kaina mažėja tuo metu, kai pasibaigia patentinės apsaugos laikotarpis. Paraiškos teikimo metu siūloma vaistinių preparatų kaina taikoma visame analizuojamame laikotarpyje.

3. Taikomas 100 proc. nurodymų laikymasis. Tarnyba sutinka, jog egzistuoja galimybė, kad vaistus vartojant ilgą laiką gali pablogėti pacientų gydymo nurodymų laikymasis, tačiau gydymo nurodymų laikymasis gali ir nepablogėti, susiformuojant įpročiui bei turint didelę motyvaciją brangiam gydymui gauti. Dėl nurodytų priežasčių ir Lietuvos populiacijos gydymo nurodymų laikymosi informacijos trūkumo, taikoma PSDF biudžetui konservatyvi prielaida – 100 proc. nurodymų laikymasis.

Įvertinus analizės rezultatą nustatyta, jog Orkambi nėra kaštais efektyvus, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu. Reikalinga papildoma bent *** proc. nuolaidą, kad inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas atitiktų referencinę kaštų naudingumo vertę.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	*** eur.
Papildomi gyvenimo metai (LY)	***
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	***
ICER už LY	*** eur/LY
ICER už QALY	*** eur/QALY
Referentinė kaštų naudingumo vertė	*** eur/QALY

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Palyginamasis veiksmingumas

<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiene praktika <input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiene praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiene praktika <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiene praktika <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS <input type="checkbox"/> 29.2.2 gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant arba netaikant PGS	<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS <input type="checkbox"/> 29.2.4 gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam veiksmingumui, taikant arba netaikant PGS <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, 30¹.4. papunkčiu rekomenduojama nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant arba netaikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.2.3 papunktyje numatytą sąlygą.

Tarnyba vadovaudamasi Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 35 punktu siūlo komisijai atsižvelgti į tai, jog *įprasta klinikinė praktika Lietuvoje nuo paraiškos pateikimo datos pasikeitė ir šiuo metu vaikams nuo 2 metų yra kompensuojamas Kaftrio ir Kalydeco derinys, o CF sergantiems vaikams nuo 1 iki 2 metų taikomas simptominis gydymas, todėl esant nepatenkintam etiopatogenezinio gydymo poreikiui, pateikus papildomą bent *** proc. nuolaidą Orkambi (lumakaftoras, ivakaftoras) vaistiniam preparatui, Orkambi galėtų būti skiriamas vaikams nuo 1 iki 2 metų, kurie turi homozigotinę CFTR geno F508del mutaciją (F/F cistinės fibrozės tipas) ir kuriems būtina nedelsiant pradėti gydymą CFTR modulatoriais.*