

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 ir 150 mg/188 mg, granulės paketėlyje**

(Lumakaftoras/ivakaftoras)

Paraiškos numeris STV85

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 straipsniuose)	<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) Kodas pagal TLK-10 AM	Cistinei fibrozei gydyti 2 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu. E84 - Cistinė fibrozė

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: pacientai nuo 12 metų - placebo pacientai nuo 6 iki 11 metų - placebo pacientai nuo 2 iki 5 metų – palyginamojo gydymo nėra	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas

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 2019 m. lapkričio 5 d.	<p>NICE nerekomenduoja kompensuoti lumakaftoro ir ivakaftoro derinį dėl nepakankamų medicinos pagrįstų įrodymų apie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ilgalaikio (> 1metus) gydymo efektyvumą vertinant pagal ppFEV₁ - Gydymo poveikio į plaučių funkcijos pablogėjimą; - Gydymo nutraukimo Rinkodaros teisės turėtojo (RTT) vaistinių preparatų terapijos dažnį bei gydymo nutraukymo priežastis; - Pacientų paskirto RTT vaistinių preparatų gydymo laikomojo dažnį; - Palyginamuosius gydymo rezultatus skirtingose pagal ligos sunkumo grupėse; - Palyginamojo gydymo kaštų būdus; - Poveikius į pacientų gyvenimo kokybę; - Plaučių funkcijos paūmėjimo dažnius. <p>NICE ir RTT sudarė sutartį dėl klinikinių duomenų rinkimo iki vasario 2022, vėliau prasidės naujas duomenų vertinimas. Šiuo metu pacientai gali būti gydomi individualiai – remiami iš Nacionaline sveikatos sistemos.</p>	

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 homozigotos 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 pateikta kainą.

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Cistinė fibrozė (CF) yra reta genetinė liga, kuri pasireiškia, kai asmuo paveldi cistinės fibrozės transmembraninio laidumo regulatoriaus (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 gali labai skirtis tarp skirtingų žmonių, 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 negrįžtamo plaučių pažeidimo požymiai stebimi jau nuo 2 metų. CF sergantiems asmenims ankstyvoje vaikystėje palaipsniui prastėja plaučių funkcija, o prastėjimo tempas smarkiai pagreitinėja 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 vidurio.

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

Remiantis Europos cistinės fibrozės draugijos (angl. ECFS, 2018) geriausios klinikinės praktikos gairėmis, pacientų gydymas turi būti pradėtas nedelsiant, nustatčius cistinės fibrozės transmembraninio laidumo regulatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) geno su defektu dvi kopijas (F508del). Galiosi šio geno mutacijos 4 versijos: F/F, F/MF, F/RF ir F/G (1 lentelė). 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 suprastėjusiai plaučių funkcijai (FEV₁ <30 proc.)

rekomenduojama plaučių transplantacija ir paskutinių gyvenimo metų gydymas (*angl. end of life treatment*).

Sveikatos technologijos 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 tolesniam pažeidimui. 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 4 pagrindinius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo skirtingų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji. Taip pat patekti 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 klinikinis tyrimas VX15–809–115 (pacientų amžius nuo 2 iki 5 metų) yra be palyginamojo gydymo, tai vienos šakos tyrimas, kuriame buvo pagrindinis pirminis tikslas įvertinti vaistinio preparato saugumą, todėl palyginamąjį efektyvumą bei veiksmingumą, lyginant su įprastine klinicine praktika, neįmanoma įvertinti sveikatos technologijos vertinimo kontekste.

Klinikinio tyrimo TRAFFIC ir TRANSPORT tyrimo populiaciją sudarė pacientai nuo 12 metų ir vyresni, kuriems buvo nustatyta cistinė fibrozė. Visi pacientai buvo homozigotos pagal membranų laidumą reguliuojančio baltymo mutaciją (F508del). Įtraukimo kriterijai atitiko vertinimo indikaciją. Atrankos metu pacientų plaučių funkcijos vertinimas (FEV₁) turėjo būti nuo 40 proc. iki 90 proc. (lengvas plaučių funkcijos sumažėjimas - ppFEV₁ ≥70 to ≤90 ir vidutinio sunkumo funkcijos - ppFEV₁ ≥40 to < 69 sumažėjimas). Pacientai (n=81), kuriems per atrankos laikotarpį FEV₁ sumažėjo žymiau 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 ppFEV₁ 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 ppFEV₁ reikšmės ir LUM/IVA vartojamos dozės absoliutus pokytis buvo 2,7 proc. taškų – 3,7 proc. taškų ir statistiškai reikšmingas, palyginus su placebo grupe. Tačiau šio sumažėjimo klinikinis reikšmingumas lieka neaiškus, nes nėra nustatyta minimaliai kliniškai svarbus skirtumas pagal proc. taškus, gydant sergančius CF pacientus, tolimesnei ligos prognozei.

Antrinės vertinamosios baigtys (TRAFFIC ir TRANSPORT)

Santykinio FEV₁ pokyčio padidėjimas 5 proc. ir 10 proc. pavyko pasiekti dvigubai daugiau pacientų LUM/IVA vartojusiems pacientams 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 visuose pacientų grupėse, vartojant 600 ir 400 mg lumakaftoro derinyje su ivakaftoru, nepriklausomai nuo pradinės plaučių funkcijos sunkumo (pagal FEV₁). 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

Klinikinis tyrimas VX14-809-109 buvo atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas daugiacentris tyrimas. Šio tyrimo populiacija sudarė 6-11 metų vaikai, kurie serga cistine fibroze ir kurie yra homozigotos 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 tyrimo pabaigos, 24 savaitės. Tačiau šio sumažėjimo klinikinis reikšmingumas lieka neaiškus, nes nėra nustatyta 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 buvo taip pat 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

Klinikinis tyrimas VX15–809–115 buvo daugiacentris, 3 fazės, atviro dizaino tyrimas. Šio tyrimo populiacija sudarė 2-5 metų vaikai, sergantieji cistine fibroze ir kuriems buvo nustatyta F508del-CFTR mutacija abejose 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 buvo LUM/IVA 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 statiškai 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 vaikų grupėje.

Pirminė vertinamoji baigtis (VX15–809–115)

Iš 60 pacientų B dalyje, 59 pacientams buvo dokumentuotas NR. Dažniausias NR buvo kosulys (63 proc. (n=38)). Dauguma NR buvo priskirti lengvo arba vidutinio sunkumo laipsnio NR, 7 proc. pacientų buvo nustatyti sunkūs NR: plaučių funkcijos paūmėjimas dėl infekcijos, virusinis gastroenteritas ir vidurių užkietėjimas. Vidurių užkietėjimas galimai buvo susijęs su vaistinių preparatų derinio vartojimu. Respiratoriniai 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 visi NR, susiję su plaučių funkcijos sutrikimu, buvo lengvo arba vidutinio sunkumo ir dėl jų tyrimo 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 pastebėta statistiškai reikšmingų skirtumų, lyginant gydymo pradžios ir gydymo pabaigos rezultatus. KMI absoliutus pokytis buvo 0,29 kg/m². Kūno masė vidutiniškai padidėjo apie 1,4 kg nuo gydymo pradžios, o absoliutus kūno masės pokytis pagal amžių 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 imunoreaktyvus tripsinogenas (sIRT) serume pokyčiai vertinant 24 savaitę buvo statistiškai reikšmingi, rodant teigiamą gydymo LUM/IVA poveikį. Tačiau be palyginamosios grupės ir dėl nenustatytų viršutinės ir apatinės šių rodiklių normų šios amžiaus grupėje 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 formavimas 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 pradiniu FEV₁ (7 lentelė) 72 savaitę ir 96 savaitę. Metinis plaučių funkcijos paūmėjimų dažnis nuosekliai 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 prastėjimo 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 tyrime vartojo placebo. LCI_{2,5} sumažėjimo dydis buvo panašus į tą, kuris buvo pastabėtas pagrindiniame tyrime tiriamojo vaisto grupėje. Pacientų, kurie tęsė LUM/IVA vartojimą, LCI_{2,5} išliko tame pačiame lygmenyje, t.y. jis nepadidėjo palyginus su pagrindiniame tyrime 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 (10 lentelė).

Šio ilgalaikio stebėjimo ypatingas tikslas buvo įvertinti plaučių funkcijos sutrikimų ir plaučių infekcijos dažnius. Plaučių funkcijos sutrikimai buvo nustatyti 9 proc. pacientams (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 turėjo padidėjusias ALT arba AST koncentracijas, 3 kartus viršijančias 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 nesiskiria 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 iki gydymo. LCI_{2,5} minimalus klininis svarbumo skirtumas nėra nustatytas vaikams nuo 2 iki 5 metų, todėl neįmanoma įvertinti klinikinės šio vaistinio preparato reikšmės LCI_{2,5} rodikliui. Metinis plaučių funkcijos paūmėjimų ir hospitalizavimų dėl cistinės fibrozės dažniai buvo nedideli. Remiantis *Kaplan-Meier* analize, laikas iki pirmos plaučių funkcijos paūmėjimo buvo 600 dienų kartu paėmus *pagrindinio ir tęstinio tyrimų* rezultatus. Tikimybė išgyventi be plaučių funkcijos paūmėjimo 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 klinikinį reikšmingumą neįmanoma įvertinti nesant pacientų grupes su palaikomuoju simptominiu gydymu.

Apibendrinant, Tarnyba mano, kad pateikti klinikiniai įrodymai dėl LUM/IVA derinio efektyvumo turi neapibrėžtumą vertinant gydymo poveikį plaučių funkcijos pagerinimui ir/arba palaikymui ilgalaikėje perspektyvoje (metai ir ilgiau). Tačiau atsižvelgiant į įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje, kai pacientams taikomas simptominis gydymas, o etiopatogenetinio gydymo nėra, šis vaistinis preparatas tikėtina būtų gydymo pasirinkimas vaikams nuo 2 metų, kurie turi homozigotinę CFTR geno F508del mutaciją (F/F cistinės fibrozės tipas). Todėl Tarnyba mano, kad šis vaistinis preparatas gali suteikti papildomą klinikinę naudą, nepaisant šiuo metu esamo klinikinių įrodymų neapibrėžtumo ilgalaikėje ligos perspektyvoje.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, nagrinėjanti Orkambi (lumakaftoras ir ivakaftoras) vaistinio preparato kaštų naudingumą, 2 metų ir vyresniems pacientams, turintiems cistinės fibrozės (CF) diagnozę bei F7508del mutacijos homozigotinę atmainą CFTR gene. Tarnyba atliko analizės rezultato perskaiciavimą, 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 kreipėsi į Pareiškėją, nurodydama, jog analizė turi būti atliekama taikant vienodą diskontavimo procentą kaštams ir naudai, tačiau Pareiškėjas su vienodu diskontavimu nesutiko, prieštaraudamas, jog šiuo atveju turėtų būti taikomas diferencinio diskontavimo metodas, nes nauda sveikatai pasireiškia daug vėliau (kaštams ir naudai, atsiradusiems ankstesnėje stadijoje yra suteikiama daugiau reikšmės, nei toms, kurios atsiranda vėliau). 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 modulatorių kaina mažėja tuo metu, kai pasibaigia patentinės apsaugos laikotarpis. Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją nurodydama, jog ši prielaida yra nepriimtina, nes Pareiškėjo analizėje taikomi kainos pokyčiai yra hipotetiniai ir nėra aišku kada tiksliai Lietuvos rinką pasieks generiniai vaistiniai preparatai ir kokios bus jų kainos, todėl Paraiškos teikimo metu siūloma vaistinių preparatų kaina taikoma visame analizuojamame laikotarpyje.

3. Taikomas 100 proc. nurodymų laikymasis. Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją, nurodydama, jog nėra aišku, koks būtų Lietuvos pacientų gydytojo nurodymų laikymasis, todėl taikoma PSDF biudžetui

konservatyvi prielaida dėl 100 proc. nurodymų laikymosi. Pareiškėjas su šia prielaida nesutiko nurodydamas, jog per ilgesnį laiką sumažės pacientų, kurie laikosi gydymo nurodymų. 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.

4. Skaičiavimas atliktas taikant bazinę Orkambi kainą.

Įvertinus analizės rezultatą nustatyta, jog Orkambi nėra kaštais efektyvus, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	*****
Papildomi gyvenimo metai (LY)	2,20
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	1,78
ICER už LY	*****
ICER už QALY	*****
Referentinė kaštų naudingumo vertė	60 012

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

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis
<input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat

	<input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input checked="" type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.3. 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“, punktu

34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, taikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje (žr. 6 skyrių), neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.

Papildomos pastabos ir pasiūlymai

Atsižvelgiant į nepatenkintą CF etiopatogenetinio gydymo poreikį (šiuo metu taikomas tik simptominis gydymas), 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 **kompensuoti** vaistinį preparatą Orkambi (lumakaftoras ir

ivakaftoras) 8 skyriuje nurodytoms indikacijoms, su sąlyga, jog vaistinio preparato kaštų naudingumas bus pagerintas *****.

Tarnyba rekomenduoja sukurti CF gydymo tvarkos aprašą, kuriame būtų apibrėžta pacientų populiacija, kuriai tinka farmakoterapinis gydymas bei skyrimo sąlygos pradedant gydymą; gydymo veiksmingumo vertinimo kriterijai bei gydymo nutraukimo kriterijai.

8. Indikacijos ir skyrimo sąlygos.

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Cistinei fibrozei gydyti 2 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos skyrimo sąlygos:

- Liga yra stabili, t.y. nėra nustatytos aktyvios ūminės viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos bei nėra simptominio gydymo korekcijos poreikio;
- Nustatyta homozigotinė F508del-CFTR (F508del/F508del – F/F genotipas) mutacija;
- Esant stabiliai ligai, spirometrijos metu nustatytas forsutas iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV_1) < 70% norminio dydžio;
- 6 – 11 metų pacientams spirometrijos metu nustatytas $FEV_1 \geq 70\%$ norminio dydžio, inertinių dujų iškvėpimo metodu nustatomas plaučių klirenso indeksas ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$.
- Vaikams nuo 2 metų rekomenduojama skirti, įvertinus paciento sveikatos būklę, t.y. inertinių dujų iškvėpimo metodu nustatomas plaučių klirenso indeksas ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$; chloridų jonų koncentracija praikaite >100 mmol/l; KMI < 18 kg/m².