

Rekomendacja nr 105/2018

z dnia 9 listopada 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Orkambi (*Lumacaftor+Ivacaftor*), tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz wytyczne, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na dwóch badaniach randomizowanych porównujących zastosowanie terapii skojarzonej lumakaftoru (LUM) i iwakaftoru (IVA) z placebo (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz badaniu oceniającym ich przedłużone stosowanie (PROGRESS).

W metaanalizie badań randomizowanych (TRAFFIC i TRANSPORT) w grupie ocenianej terapii w porównaniu z placebo (PLC) wykazano istotną statystycznie przewagę odnośnie średniej bezwzględnej i względnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV1 (ppFEV1), bezwzględnej zmiany BMI, odsetka pacjentów z względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV1 oraz liczby zaostrzeń płucnych. Nie wykazano jednak istotnie statystycznych różnic między porównywanymi technologiami odnośnie bezwzględnej zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem CFQ-R w domenie objawów ze strony układu oddechowego. Natomiast w badaniu PROGRESS różnice istotne statystycznie wykazano w bezwzględnej i względnej zmianie ppFEV1, bezwzględnej zmianie BMI oraz bezwzględnej zmianie jakości życia mierzonej kwestionariuszem CFQ-R w domenie objawów ze strony układu oddechowego.

W uwzględnionych badaniach TRAFFIC i TRANSPORT ciężkie działania niepożądane raportowano u ok. 11% pacjentów leczonych LUM + IVA i u ok. 24% pacjentów w grupie PLC. Natomiast w badaniu PROGRESS ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 45% pacjentów.

Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie wyników analizy klinicznej jest ograniczone z uwagi na fakt, że m.in. włączone badania dotyczą populacji węższej niż określona w przedmiotowym zleceniu, ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych.

Znakomita większość wytycznych klinicznych rekomenduje stosowanie leczenia objawowego we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie najnowsze rekomendacje ECFS 2018 oraz NICE 2017 wskazują, że u pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją 508del może być stosowana terapia lumakaftorem + iwakaftorem.

Oszacowania Agencji wskazują, że roczny koszt terapii jednego pacjenta może wynosić 727,15 tys. PLN, co przy uwzględnieniu szacunków dot. liczby chorych w Polsce, będzie się wiązało z rocznym kosztem dla płatnika publicznego w wysokości 319,95 mln PLN. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że przyjęte założenia są niepewne m.in. ze względu na brak możliwości wskazania jednoznacznej ceny leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Orkambi (*Lumacaftor+Ivacaftor*), tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. *cystic fibrosis*, CF) to genetycznie uwarunkowana choroba o autosomalnym typie dziedziczenia, której przyczyną jest mutacja genu kodującego białko CFTR (ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), położonego na długim ramieniu 7. chromosomu. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panegzokrynopatia). Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita). W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów).

Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmu prowadzącego do zmniejszenia ilości i/lub sprawności białka. Najczęstszą (ok. 66% alleli) anomalią genu CFTR jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 – F508del.

Częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi ok. 1 na 5 000 urodzeń. Szacuje się, że 43% chorych na CF ma homozygotyczną mutację F508del.

Najczęstszą przyczyną zgonu w ocenianym wskazaniu (>90%) jest niewydolność oddechowa, dlatego wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) mają największą wartość rokowniczą. Postępujące pogorszenie wydolności oddechowej ogranicza aktywność chorych, w tym możliwość nauki i pracy, natomiast utrzymywanie aktywności poprawia jakość życia. Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA

(*S. aureus* odporne na metycylinę), zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwioplucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

W Polsce średnia wieku w momencie zgonu pacjenta wynosi 22 lata.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że w leczeniu objawowym mukowiscydozy rekomendowane jest stosowanie leków mukolitycznych (dornazy alfa, hipertonicznego roztworu chlorku sodu), leków rozszerzających oskrzela (najczęściej beta2-mimetyków), leków przeciwzapalnych (makrolidów, niesterydowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów), antybiotyków (doustnych, wziewnych i domięśniowych) oraz leków przeciwgrzybiczych, a także immunoterapii. Ponadto w części wytycznych odniesiono się do stosowania iwakaftoru w monoterapii – u dzieci ze specyficznymi mutacjami bramkowania genu (CFF 2016) oraz u dzieci powyżej 6 r.ż. z mukowiscydozą z mutacją G551D (CPIC 2014).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych nie ma terapii alternatywnej wobec ocenianej technologii leczenia przyczynowego, która byłaby aktualnie refundowana w Polsce. Podkreślono, że aktualnie w leczeniu mukowiscydozy stosowane są terapie objawowe (dornaza alfa, tobramycyn, kwas ursodeoksycholowy, azytromycyna, enzym pancreatis, sól hipertoniczna, preparaty witamin A, D, E, K).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 67) we wnioskowanym wskazaniu w Polsce aktualnie refundowane są:

- antybiotyki: azytromycyna – off-label (Azimycin, AzitroLek, Azycyna, CanbioX, Nobaxin, Sumamed, Zetamax), kolistyna (Colistin TZF);
- leki mukolityczne: karbocysteina (Mukolina), domaza alfa (Pulmozyme);
- wziewne lekileki antycholinergiczne o krótkim działaniu: fenoterol+bromek ipratropium – off-label (Berodual, Berodual N), bromek ipratropium – off-label (Atrodil, Atrovent, Atrovent N);
- enzymy trzustkowe: Kreon, Lipancrea;
- dieta eliminacyjna z MCT: Milupa Cystillac oraz dieta wysokoenergetyczna: Fortimel Max.

Ponadto ze środków publicznych finansowane są: kwas ursodeoksycholowy (Prousan) w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz tobramycyna (Bramitob, Tobramycyn Via pharma) w programie lekowym: leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Orkambi zawiera substancje czynne lumakaftor (LUM) i iwakaftor (IVA).

Lumakaftor jest substancją korygującą białko CFTR, która działa bezpośrednio na białko F508del-CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki.

Iwakaftor jest substancją wzmacniającą działanie białka CFTR, która nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki.

Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy działania, za pomocą których lumakaftor usprawnia

przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały do końca poznane.

Oceniany lek został zarejestrowany centralnie przez Europejską Agencję Leków (EMA), jednak jest niedostępny na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Lek Orkambi został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Wnioskowane wskazanie (mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne ocenianego leku, gdyż nie precyzuje wieku pacjenta.

Produkt leczniczy Orkambi podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu oparto na dwóch badaniach RCT – TRAFFIC i TRANSPORT (opublikowane w jednej publikacji Wainwright 2015) oraz ich faz przedłużonych (PROGRESS – opisane w publikacji Konstan 2017):

- TRAFFIC / TRANSPORT – wielośrodkowe, prospektywne badania III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo:
 - do badań włączono pacjentów powyżej 12 r.ż. ze zdiagnozowaną mukowiscydozą homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR o przewidywanej wartości FEV1 w przedziale 40-90%. Liczba pacjentów włączona do badań:
 - TRAFFIC:
 - 185 pacjentów - LUM (lumacaftor) 600 mg raz/dobę + IVA (ivacaftor) 250 mg co 12 h;
 - 187 pacjentów - LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg co 12 h;
 - 187 pacjentów – placebo (PLC);
 - TRANSPORT:
 - 187 pacjentów - LUM 600 mg raz/dobę + IVA 250 mg co 12 h;
 - 189 pacjentów - LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg co 12 h;
 - 187 pacjentów - PLC;
 - okres obserwacji wynosił:
 - ≤4 tygodnie screeningu;
 - 24 tygodnie okresu podawania interwencji;
 - 3–5 tygodni okresu follow-up;

- ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przez Agencję przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie.
- PROGRESS – faza przedłużona badań TRAFFIC i TRANSPORT:
 - liczba pacjentów włączona do badania wynosiła:
 - 341 pacjentów (340 pacjentów otrzymywało co najmniej 1 dawkę leku) otrzymujących LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg oraz 176 pacjentów w grupie PLC;
 - 334 pacjentów otrzymujących LUM 600 mg + IVA 250 mg oraz 179 pacjentów w grupie PLC;
 - okres obserwacji wynosił:
 - 72 tygodnie – analiza podstawowa;
 - 96 tygodni – analiza wrażliwości;
 - ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przez Agencję przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na:
 - niskie dla domen: losowy przydział do grup, utajenie kodu randomizacji, wykonania, inny;
 - wysokie dla domen: detekcji, utraty;
 - niejednoznaczne dla domen: raportowania.

W analizie uwzględniono wyniki dla grupy pacjentów przyjmującej zarejestrowaną dawkę LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg co 12 h, z uwagi na zgodność z wnioskowanym dawkowaniem oraz grupy placebo.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- MD (ang. mean difference) – średnia różnic;
- OR (ang. odds ratio) – iloraz szans;
- RR (ang. rate ratio) – ryzyko względne.

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w następujących skalach:

- kwestionariuszu EQ-5D-3L (ang. Euro-Quality Of Life Questionnaire; kwestionariusz oceny jakości życia);
- kwestionariuszu TSQM (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*; kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia);
- kwestionariuszu CFQ-R (ang. *Specific Quality of Life Questionnaire for Cystic Fibrosis*; kwestionariusz jakości życia przeznaczonego dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców).

Skuteczność

Metaanaliza badań randomizowanych (TRAFFIC / TRANSPORT) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść LUM 400 mg + IVA 250 mg w porównaniu z PLC w zakresie:

- średniej bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV1 mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej - różnica średnich (ang. *mean difference*, MD) wynosiła MD(95% CI)= 2,8 (1,8; 3,8);

- średniej względnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV1 mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 4,8 (3,0; 6,6);
- bezwzględnej zmiany BMI (ang. *Body Mass Index*, indeks masy ciała) po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej (kg/m²) - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 0,24 (0,11; 0,37);
- po 24 tygodniach leczenia u większej liczby pacjentów w grupie przyjmującej LUM 400 mg + IVA 250 mg wykazano względne zwiększenie przewidywanej wartości FEV₁ o ≥5%, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC – OR (iloraz szans, ang. odds ratio) = 2,2 (95% CI: 1,6; 3,1)
- mniejsze o 39% ryzyko wystąpienia liczby zaostrzeń płucnych (RR (95% CI)= 0,61 (0,49; 0,76).

Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT nie wykazała istotnie statystycznie różnic w zakresie bezwzględnej zmiany w wyniku kwestionariusza CFQ-R (domena objawów ze strony układu oddechowego) po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej.

Wyniki badań TRAFFIC i TRANSPORT nie wykazały istotnie statystycznie różnic w zakresie:

- bezwzględnej zmiany wagi w 24 tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi;
- bezwzględnej zmianie wyników indeksu w kwestionariuszu EQ-5D-3L w 24 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych;
- bezwzględnej zmianie wyników skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-3L w 24 tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi;
- bezwzględnej zmianie satysfakcji leczenia w kwestionariuszu TSQM w 24 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych w domenach:
 - efektywność;
 - bezpieczeństwo;
 - wygodność;
 - ogólna satysfakcja.

W wyniku badania PROGRESS stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie:

- bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV1 względem wartości początkowej w 72. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IVA:
 - na podstawie równania Wang-Hankinson - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 1,5 (0,2; 2,9);
 - na podstawie równania Global Lungs Initiative - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 1,9 (0,6; 3,2);
- względnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV1 względem wartości początkowej w 72. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IVA - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 2,6 (0,2; 5,0);
- bezwzględnej zmiany indeksu masy ciała (BMI) względem wartości początkowej:
 - w grupie pacjentów kontynuujących leczenie LUM+IVA:
 - w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 0,69 (0,56; 0,81);

- w 96. tygodniowym okresie obserwacji - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 0,96 (0,81; 1,11);
- w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IVA:
 - w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 0,62 (0,45; 0,79);
 - w 96. tygodniowym okresie obserwacji - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 0,76 (0,56; 0,97);
- bezwzględnej zmiany w wyniku kwestionariusza CFQ-R:
 - w grupie pacjentów kontynuujących leczenie LUM+IVA:
 - w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 5,7 (3,8; 7,5);
 - w 96. tygodniowym okresie obserwacji - różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 3,5 (1,3; 5,8);
 - w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IVA w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła MD(95% CI)= 0,62 (0,45; 0,79).

W badaniu PROGRESS wykazano brak istotnych statystycznie różnic bezwzględnych i względnych zmian procentu przewidywanej wartości FEV1 (ppFEV1) względem wartości początkowych w najdłuższym okresie obserwacji (96 tygodni), zarówno w grupie pacjentów kontynuujących terapię LUM+IVA, jak i pacjentów, którzy wcześniej stosowali placebo.

Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w badaniach RCT (TRAFFIC / TRANSPORT) wykazały, że po 24 tygodniach obserwacji:

- zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach – u ok. 95% pacjentów w grupie LUM 400 mg + IVA 250 mg i u ok. 96% pacjentów w grupie PLC;
- ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 17% pacjentów w grupie LUM 400 mg + IVA 250 mg i u ok. 29% pacjentów w grupie PLC;
- zdarzeniami niepożądanymi występującymi rzadziej w porównaniu do placebo u pacjentów z grupy LUM + IVA były:
 - infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy (LUM + IVA: 35,8% vs. PLC: 49,2%);
 - kaszel (LUM + IVA: 28,2% vs. PLC: 40,0%);
 - zwiększona produkcja płwociny (LUM + IVA: 14,6% vs. PLC: 18,9%);
 - ból gardła (LUM + IVA: 6,5% vs. PLC: 8,1%);
 - uczucie zatkanego gardła (LUM + IVA: 6,5% vs. PLC: 11,9%);
- zdarzeniami niepożądanymi występującymi częściej w porównaniu do placebo u pacjentów z grupy LUM + IVA były:
 - duszność (LUM + IVA: 13,0% vs. PLC: 7,8%);
 - biegunka (LUM + IVA: 12,2% vs. PLC: 8,4%);
 - nudności (LUM + IVA: 12,5% vs. PLC: 7,6%);
 - ucisk w klatce piersiowej (LUM + IVA: 8,7% vs. PLC: 5,9%);

- zapalenie nosogardzieli (LUM + IVA: 13,0% vs. PLC: 7,8%);
- infekcja górnych dróg oddechowych (LUM + IVA: 10,0% vs. PLC: 5,4%).

Ponadto w publikacji Wainwright 2015 wskazano, że zdarzenia niepożądane powodujące dyskontynuację przyjmowania interwencji występowały częściej w grupie LUM + IVA niż w grupie PLC. Łącznie, u pacjentów przypisanych do grup z aktywną interwencją, do zdarzeń powodujących dyskontynuację należały: podwyższenie poziomu kinazy kreatyniny, krwiotłucie, bronchospazm, duszność, zaostrzenia płucne i wysypka. Odnotowano także, że podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej ≥ 3 razy ponad górną granicę normy obserwowano u 5,1% pacjentów w grupie placebo i 5,2% pacjentów w obu grupach otrzymujących aktywne leczenie. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z nieprawidłową funkcją wątroby obserwowano łącznie u 7 pacjentów przyjmujących LUM + IVA (u żadnego pacjenta przyjmującego PLC). U sześciu z nich wyniki badań wróciły do wartości początkowej po odstawieniu badanego preparatu. W trakcie badania nie odnotowano zgonów.

Wyniki badania PROGRESS po 96. tygodniach obserwacji wykazały, że:

- ciężkie zdarzenia niepożądane rzadziej raportowano w grupie pacjentów kontynuujących leczenie LUM+IVA w porównaniu do grupy pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IVA (LUM+IVA 42% vs. PLC→LUM+IVA 51%);
- w grupie pacjentów kontynuujących leczenie LUM+IVA w porównaniu do grupy pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IVA rzadziej raportowano:
 - infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy (IZM) (LUM+IVA 51% vs. PLC→LUM+IVA 52%);
 - kaszel (LUM+IVA 43% vs. PLC→LUM+IVA 47%);
 - duszności (LUM+IVA 16% vs. PLC→LUM+IVA 21%);
 - biegunkę (LUM+IVA 12% vs. PLC→LUM+IVA 16%);
 - nudności (LUM+IVA 10% vs. PLC→LUM+IVA 51%);
- w grupie pacjentów kontynuujących leczenie LUM+IVA w porównaniu do grupy pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IVA częściej raportowano:
 - bóle głowy (LUM+IVA 17% vs. PLC→LUM+IVA 13%);
 - zwiększoną produkcję plwociny (LUM+IVA 23% vs. PLC→LUM+IVA 21%);
 - krwiotłucie (LUM+IVA 20% vs. PLC→LUM+IVA 17%).

Ponadto w badaniu PROGRESS spośród wszystkich pacjentów (1 029 osób) 24 pacjentów (2%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu odnotowano 3 zgony niezwiązane z leczeniem LUM + IVA:

- w grupie pacjentów przyjmujących LUM 400 mg + IVA 250 mg co 12h - jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej związanej z zaostrzeniem choroby i jeden z powodu zespołu zaburzeń drożności jelita biodrowego (ang. *distal intestinal obstruction syndrome*, DIOS);
- w grupie pacjentów przyjmujących LUM 600 mg raz na dobę + IVA 250 mg co 12h, która pierwotnie stosowała PLC – jeden pacjent zmarł z powodu infekcyjnego zaostrzenia niewydolności płuc.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Orkambi, według danych zebranych z kontrolowanych badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 12 lat i starszych,

otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należały: duszność (14,0% w porównaniu do 7,8% w grupie placebo), biegunka (11,0% w porównaniu do 8,4% w grupie placebo) oraz nudności (10,2% w porównaniu do 7,6% w grupie placebo). Ciężkie działania niepożądane występujące u co najmniej 0,5% pacjentów obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych, np. zwiększoną aktywność aminotransferaz, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz encefalopatię wątrobową.

Na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku. Zgodnie z odnalezionym HPI (ang. *Highlights of Prescribing Information*) najczęstszymi działaniami niepożądanymi stosowania leku Orkambi były: duszności, zapalenie błony śluzowej nosa, nudności, biegunka, infekcje górnego układu oddechowego, zmęczenie, nieprawidłowe oddychanie, wzrost kinazy fosfokreatynowej we krwi, wysypka, wzdęcia, wyciek z nosa, grypa. Ponadto, zgodnie z komunikatem FDA, raportowano pojedyncze przypadki: zgonu (14 lat) czy niedrożności jelit, prowadzącej do hospitalizacji (13 lat), u odpowiednio dwóch osób z mukowiscydozą, które otrzymywały produkt Orkambi razem z innymi lekami (Pertzye lub Creon i Pulmozyme).

Dodatkowo odnaleziono informację Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA) dotyczącą ocenianego produktu leczniczego, o które ChPL Orkambi został zaktualizowany.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku Orkambi na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i produktów Biobójczych (URPL).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Badania dotyczą populacji węższej niż określona w przedmiotowym zleceniu – w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT nie oceniano pacjentów, którzy uzyskali ppFEV1 <40 lub >90 oraz tych, u których w ciągu 4 ostatnich tygodni wystąpiło zaostrzenie;
- We włączonych badaniach porównujących LUM 400 mg + IVA 250 mg z placebo, ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych (surogatów). Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV1 mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej. Jednocześnie wytyczne EMA dotyczące rozwoju produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia mukowiscydozy wskazują, że wykazano korelację pomiędzy FEV1 a przeżyciem, szczególnie u pacjentów z niewydolnością trzustki, i zalecają stosowanie FEV1 mierzonego po sześciu miesiącach jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych. Wątpliwości budzi sposób mierzenia wartości pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT, mianowicie wyciąganie średniej z wartości uzyskanej po 16 i po 24 tygodniach leczenia. W publikacji Wainwright 2015 nie podano odrębnych wartości uzyskanych w tych punktach czasowych. Ograniczenie to dotyczy również przedłużonej fazy powyższych badań, tj. badania PROGRESS.
- W publikacji Wainwright 2015 nie określono minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. Minimal Clinically Important Difference, MCID) dla pierwszorzędowego punktu końcowego. W raporcie CADTH 2016 podano, że po konsultacjach z ekspertami klinicznymi uznano bezwzględną poprawę w ppFEV1 o $\geq 5\%$ jako klinicznie istotną, natomiast w rekomendacji PBAC 2016a o $\geq 10\%$. W rekomendacji NICE 2016 wskazano, że trudno określić MCID, ze względu na heterogeniczność pacjentów.
- Jakość życia oceniana była tylko za pomocą jednej domeny kwestionariusza CFQ-R. Kwestionariusz ten ocenia ponadto inne ważne dla pacjenta kwestie, m.in. funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczne, których nie zawarto w ocenie niniejszych badań. Jakość życia była także oceniana wg kwestionariusza EQ-5D-3L. W rekomendacji NICE 2016 wskazano, że producent twierdził, że pacjenci z badań mieli bardzo wysokie wartości wstępne

w kwestionariuszu EQ-5D-3L, ponieważ urodzili się oni z mukowiscydozą i uznali swoją jakość życia za „normalną” (odpowiadającą pacjentom bez mukowiscydozy). Tym samym poprawa w jakości życia tych pacjentów nie mogła być zauważona, ze względu na „efekt sufitu” (ceiling effect). Zwrócono uwagę, że jest to wyzwanie często zgłaszane w badaniach oceniających mukowiscydozę.

- W badaniach TRAFFIC i TRANSPORT zastosowano testowanie hierarchiczne dla pierwszorzędowego punktu końcowego, a następnie dla drugorzędowych. W załączniku do publikacji Wainwright 2015 wskazano, że $p \leq 0,025$ wymagano w aktualnym teście i we wszystkich wcześniejszych testach, aby potwierdzić istotność statystyczną w hierarchii. Hierarchiczne testowanie nie było stosowane dla łączonych wyników. W raporcie CADTH 2016 podano, że niepowodzenie wykazania różnic istotnych statystycznie zaprzestało hierarchie testowania istotności w BMI w badaniu TRAFFIC oraz w CFQ-R w domenie oddechowej w badaniu TRANSPORT. Tym samym wyniki kolejnych punktów końcowych (drugorzędowych i pozostałych) były nieistotne statystycznie: liczba zaostrzeń płucnych i różnica w odsetku pacjentów z względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV1 $\geq 5\%$ i powinny być rozważane jako eksploracyjne.
- W badaniu PROGRESS pomiędzy 72 a 96 tygodniem zaobserwowano znaczny wzrost w ilości pacjentów przerywających badanie. Z uwagi na powyższe, analiza skuteczności została skrócona do 72 tygodni. Natomiast wyniki analizy wrażliwości uwzględniające okres 84 – 96 tygodni należy interpretować z ostrożnością.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2017-2018 nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianego produktu leczniczego.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając najwyższą z odnalezionych cen za opakowanie leku Orkambi (55 743,55 PLN za 112 tabletek), dawkowanie zgodne z ChPL Orkambi, średnią liczbę pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię (440 osób) wg ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono roczny horyzont czasowy.

Stosowanie leku Orkambi, przy przyjętych założeniach, będzie się wiązało z rocznym kosztem dla płatnika publicznego w wysokości 319,95 mln PLN, co stanowi 727,15 tys. PLN na jednego leczonego pacjenta.

Natomiast wyniki analizy wrażliwości wykazały, że leczenie produktem Orkambi będzie się wiązało ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

- 552,64 mln PLN przy założeniu maksymalnej liczby pacjentów (760 osób);
- 174,52 mln PLN przy założeniu minimalnej liczby pacjentów (240 osób).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż dokładna cena ocenianego produktu jest nieznana. W analizie przyjęto konserwatywnie najwyższą z odnalezionych cen za opakowanie ze 112 tabletkami z Niemiec, ponieważ jest ona najdroższa pod względem ceny za tabletkę.

Ponadto nie można oszacować czasu stosowania ocenianej terapii. Przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci przyjmują nieprzerwanie wszystkie dawki leku przez rok.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, wydanych przez 5 organizacji, dotyczących leczenia mukowiscydozy:

- National Institute for Health and Care Excellence (ECFS) 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017, 2018;
- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM) 2017;
- Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2016;
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 2014.

Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (ECFS 2018) oraz National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) wskazują na możliwość stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Zgodnie z rekomendacjami, u pacjentów z mukowiscydozą stosuje się leczenie objawowe lekami mukolitycznymi (dornazy alfa, hipertonicznego roztworu chlorku sodu), lekami rozszerzających oskrzela (najczęściej beta2-mimetyków), lekami przeciwzapalnymi (makrolidów, niesterydowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów), antybiotykami (doustnych, wziewnych i domięśniowych) oraz lekami przeciwgrzybicznymi, a także immunoterapię.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Orkambi wydane przez:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016 (Francja) – we wskazaniu: leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR. Wydano pozytywną rekomendację z uwagi na wykazaną skuteczność w krótkoterminowych wstępnych wynikach (24 tygodniowych);
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad 2017 (Holandia) – we wskazaniu: leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR. Refundacja produktu została poprzedzona negocjacjami cenowymi;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016, 2018 (Niemcy) – we wskazaniach: leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR; leczenie mukowiscydozy u osób 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR.

Negatywne rekomendacje w zakresie finansowania wnioskowej technologii zostały wydane przez:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2016 (Wielka Brytania) – nie rekomendowano finansowania produktu zawierającego lumakaftor+iwakaftor we wskazaniu: mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR ze względu na zbyt wysoki ICUR;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016 (Irlandia) - nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi na podstawie złożonej ceny, jednak ostatecznie zatwierdzono refundację ww. produktu w wyniku poufnych negocjacji cenowych;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 (Szkocja) nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi ze względu na zbyt wysoką cenę oraz niewystarczająco uzasadnione analizy;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (Kanada) – nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi z uwagi na niepewne wyniki pod kątem istotności klinicznej we wskazaniu:
 - leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (2016);
 - leczenie mukowiscydozy u osób 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (2018);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016a, 2016b, 2017 (Australia) – nie rekomendują finansowania ze względu na nieakceptowalnie wysoki ICUR związany z zaproponowaną ceną oraz niepewność wyników długoterminowych;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad 2016, 2018 (Holandia) – nie rekomenduje we wskazaniu: leczenie mukowiscydozy u osób 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR ze względu na ograniczone dane dotyczące działania leku oraz zbyt wysoką cenę leku.

The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) odstąpił od oceny ze względu na prowadzoną ocenę przez NICE. Produkt Orkambi nie może być rozważany do oceny przez AWMSG dla populacji od 6 do 12 lat z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR, z uwagi na brak pozytywnej rekomendacji NICE dla populacji dorosłej. Stanowisko AWMSG zostanie zaktualizowane jedynie w przypadku wydania pozytywnej rekomendacji dla populacji dorosłych (AWMSG 2016).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 06.07.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.3378.2018.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orkambi (Lumacaftor+Ivacaftor), tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 107/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.
2. Raport nr OT.4311.31.2018 „Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 24 października 2018 r.