



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Orkambi (lumakaftor+iwakaftor)**  
**we wskazaniu:**  
**mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.31.2018

Data ukończenia: 24 października 2018

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE/s</b>	zdarzenie/a niepożądane, ang. adverse event/s
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CF</b>	mukowiscydoza, ang. cystic fibrosis
<b>CFF</b>	Cystic Fibrosis Foundation
<b>CFQ-R</b>	ang. Cystic Fibrosis Questionnaire Revised
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMPHU</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use
<b>CPIC</b>	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
<b>CTFR</b>	ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
<b>CVZ</b>	College Voor Zorgverzekeringen
<b>DACEHTA</b>	Danish Centre for Health Technology Assessment
<b>DIOS</b>	zespół zaburzeń drożności jelita biodrowego, ang. distal intestinal obstruction syndrome
<b>DPI</b>	inhalatory suchego proszku (ang. dry powder inhalers)
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach ang. Evidence Based Medicine
<b>ECFS</b>	European Cystic Fibrosis Society
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EU CTR</b>	European Union Clinical Trial Register
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FEV<sub>1</sub></b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności, ang. incremental cost effectiveness ratio
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności, ang. incremental cost utility ratio
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IQR</b>	zakres międzykwartyłowy, ang. Inter-Quartile Range
<b>ITT</b>	Aanaliza zgodna z intencją leczenia ang. Intention To Treat
<b>IVA</b>	iwakafator
<b>KCE</b>	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LUM</b>	lumakafator
<b>MCID</b>	minimalna różnica klinicznie istotna, ang. Minimal Clinically Important Difference
<b>MCT</b>	trójglicerydy średniołańcuchowe
<b>mITT</b>	analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia, ang. modified Intention To Treat

<b>MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> odporne na metycylinę
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service (UK)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PLC</b>	placebo
<b>PPPR</b>	Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review
<b>PTM</b>	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolne, ang. randomized controlled trial
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka, ang. risk sharing scheme
<b>SAE</b>	ciężkie działania niepożądane, ang. severe adverse events
<b>SBU</b>	Swedish Council on Health Technology Assessment
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USA</b>	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.2.2. Dane otrzymane z MZ .....	9
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej .....</b>	<b>14</b>
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego .....	14
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>22</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	22
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	26
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 36</b>	<b>36</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	36
8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	36
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>38</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>41</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>43</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	43
11.2. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu .....	44
11.3. Diagram PRISMA.....	45

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	2018-07-17
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.3378.2018.AK

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy: Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del

---

### Typ zlecenia:

art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- 

### Analizowana technologia medyczna:

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) tabletki á 200 + 125 mg
- 

### Do finansowania we wskazaniach:

- mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.07.2018 r., znak PLD.46434.3378.2018.AK (data wpływu do AOTMiT 17.07.2018 r.), Minister Zdrowia 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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.

Wskazany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących ocenianego oraz innych produktów leczniczych, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu. Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 02.08.2018 r. (znak PLD.46434.3734.2018.AK).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja i objawy

Mukowiscydoza (zwlóknienie torbielowate, ang. cystic fibrosis – CF) jest jedną z najczęściej występujących w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowanych chorób o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko CFTR (ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), położonego na długim ramieniu 7. chromosomu. Białko to pełni m.in. rolę kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych i jest regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Odpowiada także za transport węglowodorów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub 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) [Gajewski 2017]. 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) [PTM 2017].

Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmu prowadzącego do zmniejszenia ilości i/lub sprawności białka. Najczęstszą (ok 66% alleli) spośród 2017 opisanych do maja 2017 r. anomalii genu CFTR jest delecja feniloalaniny w pozycji 508 – F508del [Gajewski 2017].

#### Epidemiologia

Mukowiscydoza dotyka ok. 70 000 ludzi na świecie. W USA i Europie wśród pacjentów z CF około 49% to osoby dorosłe, a 52% to mężczyźni. Mukowiscydoza dotyka wszystkich ras i grup etnicznych. Wśród 22 krajów europejskich szacuje się, że 43% chorych na CF ma homozygotyczną mutację F508del [EMA RMP 2015]. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 800 urodzeń (Słowacja) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~ 1/5 000. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacji Europy Północno-Zachodniej i Środkowej. W naszym kraju żyje ok. 1 500 chorych z CF, w tym >500 w wieku >18 lat [Gajewski 2017].

#### Diagnostyka

W 2009 r. w całej Polsce wprowadzono badanie przesiewowe noworodków, które ma czułość ok. 96%. Na podstawie objawów rozpoznanie ustala się zwykle we wczesnym dzieciństwie. Rozpoznanie po 18 r.ż. jest rzadkie (<4% chorych) i dotyczy przypadków choroby o łagodnym przebiegu. Podejrzenie choroby na podstawie objawów klinicznych lub wywiadu rodzinnego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego [Gajewski 2017].

#### Leczenie i rokowanie

Obecnie w Polsce średni wiek w chwili śmierci wynosi ok. 22 lata (choć najstarsi żyjący w Polsce pacjenci mają >40 lat). W Polsce dorośli stanowią >33% chorych (w USA >48%, a w UK >55%). Najczęstszą przyczyną zgonu (>90%) jest niewydolność oddechowa, dlatego wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV<sub>1</sub>) mają największą wartość rokowniczą. Do niedawna połowa chorych z FEV<sub>1</sub> <30% lub PaCO<sub>2</sub> >50 mmHg, bądź PaO<sub>2</sub> <55 mg Hg umierała przed upływem 24 miesięcy, ale obecnie stosowane metody leczenia poprawiły przeżywalność.

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, zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwioplucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

Powikłania ze strony układu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeżeli nie prowadzą do niedożywienia [Gajewski 2017].

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 4 stanowiska eksperckie.

Opinie eksperckie przedstawione w niniejszym opracowaniu zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności ocenianej populacji pacjentów z mukowiscydozą z mutacją homozygotyczną F508del według ekspertów klinicznych**

Ekspert	Oszacowanie		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku z ocenianym wskazaniem	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia może być zastosowana
Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci <sup>A</sup>	„szacowana liczba to około 600-700 osób”	„20-30”	„40-50% Szacowanie po uwzględnieniu rejestracji wiekowej leku oraz przeciwwskazań do jego stosowania”.
Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc <sup>B</sup>	„ok 1800”	„70-80”	„500 z grupy 1800 osób”
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie <sup>C</sup>	„ok 700”	„20”	„50%”
Waldemar Majek – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Wa ki z Mukowiscydozą w Rabce Zdroju <sup>D</sup>	„ok 2000”	„średnio ok 90”	„ok 38%”

<sup>A</sup> szacunki własne w oparciu o dane o częstości mutacji F508 del w polskiej populacji wynoszący 58,2%. „Mukowiscydoza – choroba wie koulkowa. Red. D. Sands, Termedia 2018, str. 61 oraz o dane z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy z roku 2012 – jw. strona 16.

<sup>B</sup> dane historyczne rejestru mukowiscydozy oraz dane krajowego przesiewu noworodkowego.

<sup>C</sup> szacunki własne.

<sup>D</sup> analiza polskiego rejestru mukowiscydozy, stan na 2012 r., oprac. Andrzej Pogorzelski, konferencja PTM Gniezno 2012.

Według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w Polsce liczba nowych przypadków z mutacją homozygotyczną F508del wynosi 20-90 osób w ciągu roku. Liczba osób z tą jednostką chorobową wynosi 600-2000. Natomiast oceniana technologia lekowa może być zastosowana u ok 240-760 osób (28<sup>1</sup>-50%).

**Tabela 2. Grupy pacjentów, które mogą skorzystać lub nie skorzystać z ocenianej technologii lekowej według ekspertów klinicznych**

Ekspert	Grupa pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii lekowej	Grupa pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii lekowej
Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	„Można domniemywać, w oparciu o mechanizm działania leku, że zastosowanie tej technologii w młodszej grupie chorych na mukowiscydozę, homozygot F508 del może poprawić ich rokowanie wieloletnie”.	„W odniesieniu do grupy docelowej dla Orkambi jak dotąd nie są mi znane takie dane”
Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	„Nie ma dostępnych badań, które sugerowałyby umożliwienie dostępności leku dla innych grup – subpopulacji – pacjentów”.	„Nie ma dostępnych badań, które sugerowałyby subpopulacje, które nie korzystają z ocenianej technologii”.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy,	„Chorzy oczekujący na przeszczepienie płuc (zwiększenie szansy doczekania)”.	„Chorzy z innymi mutacjami niż we wskazaniu”

<sup>1</sup> Wyliczenia analityka Agencji na podstawie przedstawionych danych.



Ekspert	Grupa pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii lekowej	Grupa pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii lekowej
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie		
Waldemar Majek – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Wa ki z Mukowiscydozą w Rabce Zdroju	„Lek można stosować u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR i ta grupa może bardziej skorzystać z tej technologii (w części krajów lek refundowany jest dla dzieci poniżej 12 r.ż.)”	„Z leku nie będą mogły skorzystać osoby bez stwierdzonej homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR, osoby które nie przeszły badań molekularnych oraz pacjenci w wieku poniżej 12 lat (w części krajów lek refundowany jest dla dzieci poniżej 12 r.ż.), a także pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby”.

### 3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2017-2018 wydano 1 zgodę na sprowadzenie z zagranicy produktu Orkambi w ilości 12 opakowań. Przy czym w ww. okresie nie wydano żadnej zgody na refundację przedmiotowego produktu leczniczego.

Ponadto w latach 2017-2018 Minister Zdrowia wydał 7 zgód na refundację produktu Cayston (aztreonam), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do nebulizacji, ampułka á 75 g, w łącznej ilości 21 opakowań, dla 2 pacjentów (w wieku 26 i 30 lat), o wartości 266,65-355,76 tys. PLN netto. Należy jednocześnie podkreślić, że produkt Cayston stosowany był u powyższych pacjentów zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj. w celu terapii przewlekłych infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 3. Informacje o ocenianej technologii [ChPL Orkambi]

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka</b>	Orkambi, tabletki 200 mg+125 mg
<b>Substancja czynna</b>	lumakafator+iwakaftor
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.11.2015 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1059/001, EU/1/15/1059/002, EU/1/15/1059/003, EU/1/15/1059/005
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: R07AX30 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu oddechowego
<b>Mechanizm działania</b>	Białko CFTR tworzy kanał chlorkowy i obecne jest na powierzchni komórek epitelialnych wielu narządów. Mutacja F508del wpływa na białko CFTR na wiele sposobów, przede wszystkim zaburzając przetwarzanie białek i transport komórkowy, co prowadzi do zmniejszenia ilości białka CFTR na powierzchni komórki. Białko F508del-CFTR, które w niewielej ilości dociera do powierzchni komórki, charakteryzuje się niewielkim prawdopodobieństwem otwarcia kanału (upośledzone bramkowanie kanału). Lumakafator 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 lumakafatoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy, za pomocą których lumakafator usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały poznane.
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	Produkt leczniczy Orkambi wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat* i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.
<b>Dawkowanie i długość trwania terapii</b>	<p>Produkt Orkambi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować dokładną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu w celu potwierdzenia obecności mutacji F508del na obydwu allelach genu CFTR.</p> <p><u>Zalecana dawka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6-11 lat: dwie tabletki (każda zawierająca 100 mg lumakafatoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin (całkowita dawka dobową: 400 mg lumakafatoru i 500 mg iwakaftoru).</li> <li>≥ 12 lat: <b>dwie tabletki (każda zawierająca 200 mg lumakafatoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin (całkowita dawka dobową: 800 mg lumakafatoru i 500 mg iwakaftoru).</b></li> </ul> <p>Produkt Orkambi należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcze należy spożyć tuż przed przyjęciem tabletki lub tuż po jej przyjęciu.</p> <p>Jeżeli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta pominięta dawka upłynęło mniej niż 6 godzin, pominiętą dawkę produktu Orkambi należy przyjąć razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Jeżeli upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjenta należy pouczyć, aby poczekał do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki do dwóch tabletek rano i jednej tabletki wieczorem (całkowita dawka dobową dla osób w wieku 6-11 lat: 300 mg lumakafatoru i 375 mg iwakaftoru, a dla ≥12 lat: 600 mg lumakafatoru i 375 mg iwakaftoru). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki do 1 tabletki co 12 godzin (lub mniejsza dawka) (całkowita dawka dobową dla osób w wieku 6-11 lat: 200 mg lumakafatoru i 250 mg iwakaftoru, a dla ≥12 lat: 400 mg lumakafatoru i 250 mg iwakaftoru). Zaleca się zachowanie ostrożności stosując produkt Orkambi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów przyjmujących produkt Orkambi, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A. Jeżeli jednak stosowanie produktu Orkambi rozpoczyna się u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, przez pierwszy tydzień leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu Orkambi do jednej tabletki na dobę (100 mg lumakafatoru i 125 mg iwakaftoru dla osób w wieku 6-11 lat i 200 mg lumakafatoru i 125 mg iwakaftoru dla osób w wieku ≥ 12 lat), aby umożliwić efekt indukcji stanu równowagi lumakafatoru. Po tym czasie leczenie należy kontynuować z zastosowaniem</p>

	zalecanej dawki dobowej. Jeżeli nastąpiła przerwa w stosowaniu produktu Orkambi, trwająca dłużej niż tydzień, a następnie ponownie rozpoczyna się stosowanie produktu Orkambi w trakcie przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A, przez pierwszy tydzień po ponownym rozpoczęciu leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu Orkambi do jednej tabletki na dobę. Po tym czasie leczenie należy kontynuować z zastosowaniem zalecanej dawki dobowej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Orkambi u dzieci w wieku poniżej 6 lat ani u pacjentów $\geq$ 65 lat.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Dodatkowe monitorowanie</b>	Produkt leczniczy Orkambi jest dodatkowo monitorowany, czyli intensywniej niż zazwyczaj przy innych lekach.

\* w dniu 09.11.2017 r. rozszerzono grupę wiekową pacjentów we wskazaniu rejestracyjnym (było od 12 lat, jest od 6 lat) [CMPHU 2017]

Produkt leczniczy Orkambi został dopuszczony do obrotu także w innej dawce niż oceniana (100 mg lumakafтору + 125 mg iwakafтору) [ChPL Orkambi].

W listopadzie 2015 r. na prośbę podmiotu odpowiedzialnego produkt leczniczy Orkambi przestał być lekiem sierocym [<https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/orkambi#overview-section> data dostępu 16.10.2018 r.]

Ponadto eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- koszt leku, niewielkie działania niepożądane (Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci);
- „zaakceptowanie technologii byłoby szczególnym wyzwaniem związanym z dość dużą grupą chorych objętych ewentualnym leczeniem. Innym aspektem jest stosunkowo niewielki efekt wynikający z poprawy w badaniach czynnościowych, choć ocenia się, że zaostrzenia u pacjentów stosujących leki zdarzają się rzadziej” (Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc);
- „compliance pacjentów podczas przewlekłego leczenia” (Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie);
- „włączenie leczenia będzie wymagało potwierdzenia homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR – konieczne będzie wykonanie badań molekularnych. Problem z dostępem do specjalistycznych ośrodków leczenia mukowiscydozy przez osoby dorosłe. Po ukończeniu 18 r.ż. wielu pacjentów nie ma zapewnionej opieki w centrach wyspecjalizowanych w leczeniu mukowiscydozy, przez co może mieć ograniczony dostęp do ocenianej technologii” (Waldemar Majek – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą w Rabce Zdroju).

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W 2016 r. Agencja, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceniała przedmiotową technologię lekową. W piśmie zlecającym poinformowano, że niniejszy produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu na podstawie art. 3 ust 2 ustawy Prawo farmaceutyczne. Nie był on wprowadzony do obrotu w Polsce, natomiast toczy się postępowanie w sprawie jego sprowadzenia oraz refundacji w ramach tzw. importu docelowego.

Analicyści Agencji przygotowali raport skrócony w sprawie zasadności stosowania i/lub finansowania terapii danym produktem leczniczym (OT.434.11.2016), na podstawie którego opracowano opinię Agencji (BP.434.7.2016.), którą przekazano Ministrowi Zdrowia.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej technologii lekowej

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej
Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „poprawa stanu zdrowia,</li> <li>• poprawa długoterminowego rokowania,</li> <li>• wydłużenie czasu życia</li> </ul> <p>znaczącej grupy chorych na mukowiscydozę</p> <p>finansowanie Orkambi ze środków publicznych w takich krajach jak: Austria, Dania, Francja, Niemcy, Luksemburg, Holandia, Włochy, Grecja, USA”</p>	-
Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	<p>„Preparat lumacaftor-ivacaftor powinno się rozważyć do finansowania w kontekście braku dostępności leków z grupy korektorów / modyfikatorów genowych u pacjentów z mukowiscydozą. Finansowanie to w tej grupie jest dostępne w USA oraz Australii. Wg dostępnych danych w Niemczech, Szwecji i Austrii lek uzyskał refundację w nowym wskazaniu – dla pacjentów w wieku od 6 lat.</p> <p>Korzystny jest efekt leku na zmniejszenie częstości zaostrzeń u pacjentów z mukowiscydozą w tej grupie mutacji. Do rozważenia, czy efekt korzystny w badaniach czynnościowych uzasadnia finansowanie.”</p> <p>Wskazano korzyści związane ze stosowaniem ocenianego produktu zaobserwowane w badaniach klinicznych (szczegóły przedstawiono w opinii eksperta – przypis analityka Agencji).</p> <p>„Leczenie dedykowane jest chorym ze szczególnie ciężką mutacją F508del. Zgodnie z rejestracją EMA, chorzy w Europie nie mają dostępu do żadnego alternatywnego sposobu leczenia. Orkambi stanowi leczenie przyczynowe, ukierunkowane na mechanizm choroby.”</p> <p>Według analizy ICER „przeżycie chorych leczonych przy pomocy Orkambi może się wydłużyć o około 4 lata. Analizy zostały wykonane w oparciu o wyniki FEV<sub>1</sub> pochodzące z badań klinicznych dla leku oraz w oparciu o ugruntowaną wiedzę wskazującą na zależność pomiędzy FEV<sub>1</sub> a przeżyciem chorych”.</p>	<p>„W przypadku dużego kosztu wprowadzenia dostępności leku powinna być oszacowana efektywność kosztowa.</p> <p>Należy nadmienić, że efekt kliniczny związany z poprawą badań czynnościowych jest stosunkowo niewielki.</p> <p>Wydaje się, że korzystniejsze dane dotyczące populacji powyżej 12 roku życia dotyczą nowego łączonego preparatu: tezacaftor – ivacaftor – też u nas niedostępnego (przypuszcza się, że może wyprzeć obecnie oceniany); lumacaftor-ivacaftor być może powinno się rozważyć w młodszej grupie wiekowej, zwłaszcza od 6 do 11 r.ż.”</p>
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie	<p>„Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują na istotny statystycznie wpływ terapii lekiem Orkambi na zmianę parametru FEV<sub>1</sub>, uznanego za czynnik predykcyjny występowania zgonu u chorych na mukowiscydozę. Korzyść z terapii tym lekiem wykazano także w przypadku pozostałych analizowanych w badaniach klinicznych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności leczenia. Wyniki badań klinicznych wskazują także na znaczący wpływ leku Orkambi na zaostrzenia objawów płucnych, w tym wymagające hospitalizacji i/lub podania dożylnych antybiotyków. Obserwacje te potwierdzają także wyniki z badań długoterminowego oraz dane przedstawione dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na funkcje płuc, wiek czy wskaźnik progresji choroby.</p> <p>Mukowiscydoza wywołana przez mutację F508del jest szczególnie ciężka, a dostępne opcje terapeutyczne w tej grupie chorych są ograniczone, dlatego też EMA uznała, że uzyskany wpływ lekiem Orkambi na FEV<sub>1</sub> może być uznany za istotny klinicznie, a ponieważ obserwowane działania niepożądane u chorych stosujących lek Orkambi miały przebieg łagodny do umiarkowanego i były możliwe do opanowania, EMA uznała, że ogółem profil bezpieczeństwa leku Orkambi jest akceptowalny przy proponowanym sposobie dawkowania. Uznano, iż <b>korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Orkambi przewyższają ryzyko</b> i zalecano jego dopuszczenie do stosowania w krajach Unii Europejskiej”.</p>	-
Waldemar Majek – Prezes Zarządu	„Orkambi to lek stosowany w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z mutacją genetyczną	„brak”

Głównego Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą w Rabce Zdroju	F508del. Mutacja ta należy do najczęściej występujących w polskiej populacji – wg. Danych Polskiego Rejestru Mukowiscydozy aktualnych do końca 2012 r. pacjenci z tą mutacją stanowią ok 38,2% populacji chorych co daje liczbę 545 chorych. Orkambi to jeden z 2 obecnych na rynku leków mających na celu leczenie przyczyn a nie tylko łagodzenie objawów choroby. Wynikiem działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. W 2 badaniach klinicznych z zastosowaniem leku uzyskiwano znamienne statystycznie poprawę w zakresie parametrów funkcji płuc. Po 24 tygodniach leczenia średnia poprawa FEV <sub>1</sub> w grupie leczonej wynosiła 2,6-4%, zaś średni spadek częstości zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej wyniósł 30-39% w stosunku do grupy placebo. Ponadto w grupie leczonej obserwowano znamienne statystycznie wzrost wskaźnika BMI w stosunku do grupy placebo. Oznacza to, iż lek jest skuteczny w zakresie kluczowych czynników mających wpływ na czas przeżycia chorych na mukowiscydozę i powinien być finansowany ze środków publicznych.”	
---	--	--

Eksperti kliniczni, anketowani przez Agencję w argumentach przemawiających za finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych wskazywali na: jej skuteczność przy akceptowalnym bezpieczeństwie, jej refundację w innych krajach europejskich, USA i Australii oraz brak alternatywnego sposobu leczenia przyczynowego (lub ich ograniczoną liczbę)<sup>2</sup>. Dodatkowo jeden z ekspertów klinicznych podał również argumenty przeciwko finansowaniu ocenianej technologii lekowej, takie jak: niewielki efekt kliniczny związany z poprawą badań czynnościowych. Wspomniał także o prawdopodobnie korzystniejszych wynikach innego produktu leczniczego zawierającego tezacaftor+iwacaftor, który aktualnie jest w Polsce niedostępny.

Eksperti kliniczni, anketowani przez Agencję jako rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu, podali:

- „redukcja antybiotyków wziewnych do leczenia zakażeń przez *Pseudomonas aeruginosa* (tobramycyna, aztreonam, lewofloksacyna, kolistymetat, amikacyna) – obecnie dostępna jest jedynie tobramycyna w bardzo restrykcyjnym programie lekowym,
- umożliwienie prowadzenia domowej antybiotykoterapii dożylniej (...) – obecnie jest program NFZ praktycznie blokujący taką możliwość,
- wprowadzenie do koszyka świadczeń gwarantowanych „produktu” pod nazwą „Kompleksowa koordynowana opieka nad chorym na mukowiscydozę” (Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci).
- „Podstawowym wyzwaniem w tej grupie pacjentów jest zapewnienie możliwości izolacyjnych w polskich szpitalach. Sprzyjałoby to unikaniu zakażeń krzyżowych. Opcje leczenia – farmakoterapii – są w większości w Polsce dostępne. Nie ma możliwości stosowania leków z grupy korektorów oraz modulatorów” (Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc).
- „Opieka koordynowana przez akredytowane ośrodki mukowiscydozy, dostępność leków przyczynowych i szerszej gamy leków objawowych” (Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie).
- „Sytuację osób chorych na mukowiscydozę może poprawić dostęp do stałej kompleksowej opieki prowadzonej przez wyspecjalizowane ośrodki leczenia mukowiscydozy, dostęp do odpowiedniej dla ich potrzeb opieki domowej (szczególnie do stałej domowej rehabilitacji leczniczej) oraz dostęp do nowoczesnych terapii farmakologicznych, tj. leków działających przyczynowo i prowadzących do poprawy stanu klinicznego pacjentów” (Waldemar Majek – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydożą w Rabce Zdroju).

<sup>2</sup> Jeden z ekspertów wskazał, że produkt Orkambi jest jednym z dwóch leków, dostępnych na rynku, które działają przyczynowo. Nie podał jednak szczegółów w tej kwestii.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

### 6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w mukowiscydozie, w dniach 16-17.10.2018 r. wykonano wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu mukowiscydozy.

Przeszukano następujące źródła danych:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [www.nice.org.uk/];
  - Haute Autorite de Sante, HAS [www.has-sante.fr];
  - Scottish Medicines Consortium, SMC [www.scottishmedicines.org.uk];
  - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [www.ahrq.gov];
  - Alberta Health Services, AHS [www.albertahealthservices.ca/];
  - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, SBU [http://www.sbu.se/en/];
  - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC [www.pharmgkb.org/page/cpic];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami leczenia mukowiscydozy:
  - Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, PTM [www.pcfs.pl];
  - Cystic Fibrosis Foundation, CFF [www.cff.org/];
  - European Cystic Fibrosis Society, ECFS [www.ecfs.eu].

Wytycznych klinicznych poszukiwano również w wyniku przeglądu systematycznego, opisanego w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

W wyniku przeglądu wytycznych odnaleziono 6 dokumentów, wydanych przez 5 organizacji. W dwóch wytycznych (ECFS 2018, NICE 2017) wskazano na możliwość stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

W wytycznych u pacjentów z mukowiscydożą rekomendowano stosowanie leków objawowych: leków mukolitycznych (dornazy alfa, hipertonicznego roztworu chlorku sodu), leków rozszerzających oskrzela (najczęściej beta<sub>2</sub>-mimetyków), leków przeciwzapalnych (makrolidów, niesterydowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów), antybiotyków (doustnych, wziewnych i domięśniowych) oraz leków przeciwgrzybiczych, a także immunoterapii. Ponadto w 2 wytycznych odniesiono się do stosowania iwakaftoru w monoterapii: w wytycznych CFF 2016 zaleca się rutynowe stosowanie go u dzieci ze specyficznymi mutacjami bramkowania genu, natomiast wytyczne CPIC 2014 rekomendują leczenie iwakaftorem dzieci  $\geq 6$  r.ż. z mukowiscydożą z mutacją G551D, ale nie zalecają w terapii CF z innymi mutacjami w genie CFTR – ze względu na brak danych klinicznych wskazujących na skuteczność leku u pacjentów z mutacją F508del.

W tabeli poniżej opisano przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z mukowiscydożą.

Tabela 5. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ECFS 2018 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczące mukowiscydozy</b></p> <p>Leczenie choroby płuc obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowe lub nowe zakażenia <i>P. aeruginosa</i>: antybiotykoterapia (doustna, wziewna i/ lub dożylna);</li> <li>• przewlekłe zakażenia <i>P. aeruginosa</i>: antybiotykoterapia, dietoterapie;</li> <li>• przewlekła terapia podtrzymująca w innych zakażeniach bakteryjnych - wytyczne wskazują, iż obecnie jest niewiele dowodów wskazujących na zasadność stosowania przewlekłej antybiotykoterapii podtrzymującej;</li> <li>• leczenie profilaktyczne w zakażeniach bakteryjnych – wskazano, że profilaktyczne stosowanie flukloksacyliny w pierwszych latach życia w celu zapobiegania zakażeniom <i>S. aureus</i> jest kontrowersyjne i nie ma dowodów potwierdzających skuteczność takiej terapii w celu zapobiegania zakażeniom innymi bakteriami;</li> <li>• fizjoterapia i aktywność fizyczna;</li> <li>• wczesne rozpoznanie i leczenie pogorszenia stanu zdrowia pacjenta: antybiotykoterapia (doustna, wziewna lub dożylna), dietoterapia, inhalacje;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie przewlekłych terapii podtrzymujących w celu utrzymania prawidłowego funkcjonowania płuc: mukolityki (dornaza alfa), hipertoniczny roztwór chlorku sodu, mannitol, antybiotykoterapia, makrolidy (azytromycyna);</li> <li>• leczenie zapalenia dróg oddechowych – powszechnie stosowane leki przeciwzapalne, takie jak: kortykosteroidy (układowe i wziewne) nie mają udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z CF, poza leczeniem współistniejącej astmy. U pacjentów pediatrycznych z zachowaną czynnością płuc zastosowanie wysokich dawek ibuprofenu zmniejsza pogarszanie się czynności płuc.</li> <li>• stosowanie terapii modulujących CFTR: iwakaftoru u pacjentów z resztkową funkcją CFTR, <b>lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem</b> poprawia czynność płuc i zmniejsza zaostrzenia płucne u pacjentów z homozygotyczną mutacją 508del – wytyczne wskazują, iż wstępne badania obejmowały pacjentów &gt; 12 r.ż., ale pozytywne efekty tej terapii raportowano również u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Wytyczne wskazują, że <b>terapia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem powinna być dostępna dla pacjentów z CF z mutacją 508del/508del.</b></li> <li>• Leczenie infekcji grzybiczych i ciężkiej / nawracającej alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej: doustnie podawany prednizol i ewentualnie terapia przeciwgrzybicza.</li> </ul> <p><i>Poziom i jakość dowodów: nie wskazano. Metodyka: przegląd systematyczny, konsensus ekspertów, opinie przedstawicieli pacjentów z CF, dokument został oceniony przez trzech niezależnych recenzentów</i></p>
<p><b>NICE 2018</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b><u>Standardy dotyczące mukowiscydozy (opracowane na podstawie wytycznych NICE 2017)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z mukowiscydozą, u których występuje przewlekła infekcja <i>P. aeruginosa</i> należy zastosować antybiotyki wziewne;</li> <li>• U pacjentów z mukowiscydozą, u których stwierdzono kliniczne objawy choroby płuc lekiem pierwszego wyboru jest dornaza alfa.</li> </ul>
<p><b>NICE 2017</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w mukowiscydozie</u></b></p> <p>Leczenie pacjentów z mukowiscydozą powinno być wielodyscyplinarne. Wytyczne wskazują, że obejmuje ono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oczyszczanie dróg oddechowych, nieinwazyjną wentylację;</li> <li>• stosowanie leków mukoaktywnych u pacjentów z klinicznymi objawami choroby płuc: dornaza alfa, i / lub hipertoniczny roztwór chlorku sodu, mannitol, <b>lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem</b> – w wytycznych znajduje się odniesienie do rekomendacji refundacyjnych NICE z 2016 roku odnoszącej się do stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu pacjentów ≥ 12 r.ż. z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (dokument opisany w rozdz. 6.2. niniejszego opracowania);</li> <li>• leczenie zakażeń płuc: antybiotyki (doustne, wziewne, dożyłne), flukloksacyna (zakażenia <i>S. aureus</i>), antybiotyki o szerokim spektrum działania, w przypadku zakażeń <i>P. aeruginosa</i>: kolistymetaz sodu, aztreonam, tobramycyna;</li> <li>• immunoterapię: azytromycyna w dawce immunomodulującej, doustne kortykosteroidy;</li> <li>• dietoterapię;</li> <li>• leczenie chorób współistniejących.</li> </ul> <p><i>Poziom i jakość dowodów: nie wskazano</i></p>
<p><b>PTM 2017</b> (Polska)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą postępowania w mukowiscydozie</u></b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu CF dąży się do indywidualizacji leczenia, by zapobiec progresji, a nawet zmienić bieg choroby. Postępowanie z pacjentem musi być wielospecjalistyczne.</p> <p>Wskazano, iż większość chorych na CF umiera z powodu niewydolności oddechowej, dlatego głównym celem leczenia jest spowolnienie progresji choroby oskrzelowo-płucnej. Elementy „złotych zasad” opieki nad chorymi z mukowiscydozą obejmują poprawę klirensu śluzówkowo-rzęskowego, unikanie i wczesne leczenie pierwszorazowego zakażenia dróg oddechowych o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; leczenie przewlekłego zakażenia dróg oddechowych o etiologii <i>P. aeruginosa</i>; wczesne, intensywne leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych; leczenie przeciwzapalne oraz wczesne rozpoznanie i leczenie powikłań.</p> <p>U pacjentów z mukowiscydozą w wytycznych rekomendowane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leków mukolitycznych: dornaza alfa (Pulmozyme), hipertoniczny roztwór chlorku sodu;</li> <li>• leków rozszerzających oskrzela (najczęściej beta<sub>2</sub>-mimetyki);</li> <li>• leków przeciwzapalnych: makrolidy (azytromycyna), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy;</li> <li>• antybiotyków doustnych: amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, azytromycyna, ciprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna, linezolid, metronidazol, moksyflokscyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol + trimetoprim;</li> <li>• antybiotyków wziewnych: tobramycyna w nebulizacji, tobramycyna – postać proszkowa (DPI), Promixin (Colistin), kolistymetaz – postać proszkowa (DPI), aztreonam lysine w nebulizacji (Cayston) oraz postaci leków przeznaczone do podawania pozajelitowego (stosowanie pozarejestrycyjne): kolistymetaz sodowy, wankomycyna, gentamycyna, tobramycyna, meropenem, am kacyna, ceftazydym;</li> <li>• leków przeciwgrzybiczych: itrakonazol, worikonazol, amfoterycyna.</li> </ul> <p><i>Poziom i jakość dowodów: nie wskazano</i></p>
<p><b>CFF 2016</b> (USA)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące dzieci z mukowiscydozą w wieku przedszkolnym</u></b></p> <p>Kluczowe znaczenie w postępowaniu u niemowląt z mukowiscydozą mają: wczesna interwencja żywieniowa oraz monitorowanie chorób układu oddechowego i pokarmowego. Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu dzieci z mukowiscydozą w wieku od 2 do 5 lat rekomendowane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku wystąpienia zaostrzeń choroby ze strony układu oddechowego – zalecane jest stosowanie doustnych, wziewnych lub podawanych dożylnie antybiotyków [konsensus ekspertów];</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ze względu na niewystarczającą ilość dowodów, nie zaleca się przewlekłego stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela w celu poprawy czynności płuc, poprawy jakości życia oraz zmniejszenia zaostrzeń choroby [klasa dowodów: I, pewność dowodów: niska];</li> <li>• stosowanie hipertonicznego roztworu chlorku sodu należy rozważyć indywidualnie [klasa dowodów: C, pewność dowodów: umiarkowana, korzyści: niskie];</li> <li>• stosowanie domazy alfa należy rozważyć indywidualnie [klasa dowodów: C, pewność dowodów: umiarkowana, korzyści: niskie];</li> <li>• u dzieci bez astmy lub dzieci, u których występuje nawracający świszczący oddech zaleca się przeciwdziałanie rutynowemu podawaniu wziewnych kortykosteroidów w celu zmniejszenia zaostrzeń choroby, zapalenia dróg oddechowych, poprawy czynności płuc lub poprawy jakości życia [klasa dowodów: D, pewność dowodów: wysoka, korzyści: niskie];</li> <li>• u dzieci bez alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, zalecane jest przeciwdziałanie przewlektemu stosowaniu układowych kortykosteroidów w celu zmniejszenia zaostrzeń choroby, poprawy czynności płuc lub poprawy jakości życia [klasa dowodów: D, pewność dowodów: wysoka, korzyści: niskie];</li> <li>• nie ma wystarczających dowodów pozwalających na zalecanie doustnego stosowania ibuprofenu w dużych dawkach w celu spowolnienia spadku FEV<sub>1</sub>, zmniejszenia zaostrzeń choroby, hospitalizacji lub poprawy jakości życia [klasa dowodów: I, pewność dowodów: niska];</li> <li>• nie ma wystarczających dowodów pozwalających na zalecanie przeciwdziałania rutynowemu przewlektemu stosowaniu modyfikatorów leukotrienów w celu poprawy czynności płuc, jakości życia lub zmniejszenia zaostrzeń [klasa dowodów: I, pewność dowodów: niska];</li> <li>• nie ma wystarczających dowodów pozwalających na zalecanie lub przeciwdziałanie przewlektemu stosowaniu azytromycyny [klasa dowodów: I, pewność dowodów: niska];</li> <li>• zaleca się przewlekłe stosowanie wziewnych antybiotyków u dzieci z trwałym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> [klasa dowodów: B, pewność dowodów: umiarkowana, korzyści: umiarkowane];</li> <li>• zaleca się przeciwdziałanie profilaktycznemu podawaniu doustnych antybiotyków przeciwgronkowcowych [klasa dowodów: D, pewność dowodów: umiarkowana, korzyści: negatywne];</li> <li>• nie ma wystarczających dowodów pozwalających na zalecanie lub przeciwdziałanie aktywnym próbom zwalczania <i>S. aureus</i>, w tym <i>S. aureus</i> opornego na metycylinę, u pacjentów bezobjawowych [klasa dowodów: I, pewność dowodów: niska];</li> <li>• nie ma wystarczających dowodów pozwalających na zalecanie lub przeciwdziałanie przewlektemu stosowaniu doustnych antybiotyków antyfiolokokowych u dzieci, u których stwierdzono stałą obecność <i>S. aureus</i> w drogach oddechowych, w celu poprawy czynności płuc, jakości życia lub zmniejszenia zaostrzeń choroby [klasa dowodów: I, pewność dowodów: niska];</li> <li>• u dzieci ze specyficznymi mutacjami bramkowania (ang. gating mutations) genu zaleca się rutynowe stosowanie iwakaftoru, u dzieci z potwierdzoną CF oraz mutacją R117H można rozważyć rutynowe stosowanie iwakaftoru [konsensus ekspertów].</li> </ul> <p><i>Klasa dowodów: A – rekomendowane postępowanie, istnieje duża pewność znacznej korzyści; B - rekomendowane postępowanie, istnieje duża pewność umiarkowanej korzyści lub umiarkowana pewność od umiarkowanej do znacznej korzyści; C – rekomendowane postępowanie dla wybranych pacjentów w oparciu o ocenę stanu pacjenta i preferencje pacjenta, istnieje przynajmniej umiarkowana pewność niewielkiej korzyści; D – nierekomendowane postępowanie, istnieje umiarkowana lub duża pewność, że postępowanie nie przynosi żadnych korzyści lub że szkody przewyższają korzyści; I – dostępne dowody są niewystarczające do określenia bilansu korzyści i szkód wynikających z zastosowanego postępowania.</i></p> <p><i>Pewność dowodów: wysoka, umiarkowana, niska</i></p> <p><i>Korzyści: duże, umiarkowane, niskie</i></p>
CPIC 2014 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą terapii iwakaftorem w kontekście genotypu CFTR</b></p> <p>Wytyczne rekomendują iwakaftor w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR, jeśli nie występują żadne przeciwwskazania do zastosowania leku. Natomiast, iwakaftor nie jest zalecany w terapii mukowiscydozy u pacjentów z innymi mutacjami w genie CFTR ze względu na: brak badań klinicznych dotyczących skuteczności leku u chorych z inną mutacją niż G551D w genie CFTR oraz brak danych klinicznych wskazujących na skuteczność leku u chorych z mutacją F508del w genie CFTR.</p> <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny</i></p>

Ponadto, aktualnie NICE pracuje nad rekomendacją dotyczącą stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu dzieci w wieku od 2 do 11 lat mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del. Data zakończenia prac nad dokumentem nie została jeszcze potwierdzona. [<https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10390>].

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi w ocenianym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,



- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia,
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad – Holandia,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja,
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.10.2018 r. W jego wyniku odnaleziono 10 aktualnych rekomendacji (16 dokumentów) wydanych przez 8 organizacji. W 3 rekomendacjach (francuskiej, holenderskiej i niemieckich) rekomendowano finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi, w tym w 2 z nich w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku  $\geq 12$  lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR, a w 1 – w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku  $\geq 6$  lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR. Głównymi argumentami podawanymi w tych rekomendacjach była skuteczność ocenianego leczenia oraz brak alternatywnych leków działających na przyczynę choroby bądź też akceptowalna cena leku (w drodze negocjacji). Odnaleziono także 7 rekomendacji negatywnych (brytyjska, irlandzka, szkocka, kanadyjskie, holenderska, australijskie) dla produktu Orkambi, w tym 5 z nich dotyczyło ocenianego wskazania w grupie pacjentów  $\geq 12$  lat, a 2 z nich – osób  $\geq 6$  lat. Głównymi argumentami podawanymi w tych rekomendacjach była: nieopłacalność technologii (niewielki efekt w stosunku do dużych kosztów), zbyt wysoka cena leku, niepewny klinicznie efekt leczenia, brak danych długoterminowych. W Irlandii ostatecznie lek wszedł do refundacji w wyniku obniżenia jego ceny w ramach negocjacji

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2016 (Francja)</b>	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<p><b>Rekomenduje się włączenie</b> produktu Orkambi na listę leków refundowanych do stosowania w aptekach i szpitalnictwie.</p> <p>Skuteczność iwakaftoru+lumakaftoru wykazano w krótkoterminowych wstępnych wynikach (24 tygodniowych), pomimo otwartej fazy przedłużonej do 48 tygodni (w bezwzględnej zmianie wartości FEV<sub>1</sub>). Obserwowana poprawa w porównaniu do placebo była umiarkowana (3-4% w zależności od badania). Skuteczność ww. kombinacji leczenia w długoterminowej progresji jest nieznana. Brak długoterminowej chorobowości, śmiertelności i bezpieczeństwa nie pozwala na określenie korzyści z zastosowania tego leczenia w całkowitym postępowaniu terapeutycznym i progresji choroby, w szczególności w progresji kolonizacji bakterii w płucach i ich oporności na antybiotyki.</p> <p>Głównymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: duszność, biegunka i nudności. Zwrócono uwagę na brak opcji terapeutycznych działających na patofizjologiczny mechanizm mukowiscydozy.</p> <p>Aktualna korzyść ze stosowania produktu Orkambi jest istotna w zarejestrowanym wskazaniu. Ogólnie wskazano małą kliniczną wartość dodaną (CAV IV) w ocenianym wskazaniu. <i>Kliniczna wartość dodana (CAV) w skali od I (istotnej) do IV (małej). CAV V oznacza brak klinicznej wartości dodanej.</i></p>
<b>NICE 2016 (Wielka Brytania)</b>	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<p><b>Nie rekomenduje się</b> produktu zawierającego lumakaftor+iwakaftor, w zarejestrowanym wskazaniu.</p> <p>Niniejsze zalecenia nie mają na celu wpływu na pozycję pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie lumakaftorem+iwakaftorem w ramach NHS, przed publikacją tych wytycznych. Leczenie tych pacjentów powinno być kontynuowane bez zmian wszelkich ustaleń dotyczących finansowania, dopóki oni i ich lekarze nie podejmą decyzji o jego zaprzestaniu. W przypadku dzieci i młodzieży ta decyzja powinna być podejmowana razem przez klinicystę i dziecko lub młodzież bądź ich rodziców czy też opiekunów.</p> <p>Przewlekła zmiana bardziej niż ostra w ppFEV<sub>1</sub> była bardziej klinicznie właściwa w ocenie długoterminowych wyników mukowiscydozy. Redukcja w zaostrzeniach płucnych obserwowana po lumakaftorze+iwakaftorze była klinicznie istotna i ważna dla leczenia mukowiscydozy.</p> <p>Nawet bez uwzględnienia jakiegokolwiek preferowanego założenia oszacowany ICUR był dużo wyższy niż ten przy, którym technologia uznawana jest za opłacalną.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2016 (Irlandia)	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<b>Nie rekomenduje się finansowania</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi na podstawie złożonej ceny. <u>Ostatecznie zatwierdzono refundację ww. produktu w wyn ku poufnych negocjacji cenowych.</u>
SMC 2016 (Szkocja)	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<b>Nie rekomenduje się finansowania</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi w obrębie szkockiego NHS. Lumakaftor+iwakaftor w porównaniu z placebo powoduje istotny statystycznie wzrost ppFEV <sub>1</sub> o mniej niż 3% w 6. Miesiącu leczenia i redukuje roczny wskaźnik zaostrzeń płucnych u pacjentów z ocenianym wskazaniem. Koszty leczenia w złożonym uzasadnieniu, w związku z jego korzyściami zdrowotnymi, nie były wystarczające, a w dodatku firma nie przedstawiła wystarczająco przekonującej analizy klinicznej i ekonomicznej, do zaakceptowania przez SMC.
CADTH 2016, 2018 (Kanada)	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR; Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 6$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<b>2016: Rekomenduje się niefinansowanie</b> produktu Orkambi u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del. Chociaż w dwóch RCT wykazano, że leczenie lumakaftorem+iwakaftorem było związane z istotną statystycznie bezwzględną poprawą w ppFEV <sub>1</sub> w porównaniu z placebo, wielkość poprawy (2,6% do 3%) była niepewna pod względem istotności klinicznej. W dodatku analiza odpowiedzi pokazała, że większość pacjentów leczona lumakaftorem+iwakaftorem (73%) miała niepowodzenie w osiągnięciu bezwzględnej poprawy o $\geq 5\%$ w ppFEV <sub>1</sub> . W uwzględnionych RCT nie udało się konsekwentnie wykazać, że oceniane leczenie jest związane z istotną statystycznie poprawą w indeksie masy ciała (BMI), masie ciała i wzroście. Chociaż raportowano znamienne statystycznie poprawę w BMI w badaniu TRANSPORT, wielkość poprawy (0,36 kg/m <sup>2</sup> ) nie była pewna pod względem istotności klinicznej. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie w jakości życia między ocenianym leczeniem a placebo w obu RCT. Lumakaftor+iwakaftor był związany z niższym wskaźnikiem zaostrzeń płucnych w porównaniu z placebo po 24 tygodniach leczenia; jednak wyniki nie mogły być rozważone pod względem istotności statystycznej, ponieważ hierarchiczny plan analizy statystycznej stosowany w obu badaniach nie wykazał istotności statystycznej przy porównaniu wyższego rzędu. Dane dotyczące zaostrzeń płucnych były ograniczone przez względnie krótki czas trwania badania i brak niezależnych orzeczeń o zdarzeniach zaostrzeń. <b>2018: Rekomenduje się niefinansowanie</b> produktu Orkambi u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del. Producent przeprowadził analizę kohortową z dopasowaniem-rejestru, która sugerowała, że spadek nachylenia w funkcji płuc był redukowany u pacjentów leczonych lumakaftorem (400 mg)+iwakaftorem w badaniu PROGRESS w porównaniu do pacjentów z dopasowanej kohorty do rejestru USA (-1,33% vs -2,29% na rok przez dwa lata okresu). Z powodu ograniczeń tej analizy, istnieją obawy dotyczące porównywalności pacjentów z badań klinicznych i tych z rejestru oraz kwestii odnoszących się do uogólnienia pacjentów z amerykańskiego rejestru z pacjentami z Kanady z mukowiscydozą, jeżeli leczenie lumakaftorem (400 mg)+iwakaftorem miałyby podobny wpływ na spadek czynności płuc u kanadyjskich pacjentów. U pacjentów w wieku 6-11 lat leczenie lumakaftorem (200 mg)+iwakaftorem (250 mg) co 12 h nie było związane z istotnie statystyczną poprawą w BMI, wynikach BMI dla wieku, wzrostu, wynikach wzrostu dla wieku, masy ciała lub wynikach masy ciała dla wieku. U pacjentów w wieku 6-11 lat stosujących lumakaftor (200 mg)+iwakaftor obserwowano istotnie statystyczną poprawę w indeksie objętości płuc 2,5% (LCI <sub>2,5</sub> ) w porównaniu do placebo po 24 tygodniach leczenia (bezwzględna redukcja -1,09). Klinicznie istotne wyniki są niepewne, a minimalna różnica klinicznie istotna (MCID) nie została ustalona dla tego punktu końcowego, jego wartość jako zastępczego punktu końcowego jest nieznana i nie może być aktualnie stosowana w kanadyjskiej praktyce klinicznej. Leczenie lumakaftorem (200 mg)+iwakaftorem powodowało poprawę w ppFEV <sub>1</sub> po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (2,4%); jednak kliniczna istotność tego wyniku jest niepewna. Leczenie to nie było związane ze znamiennej statystycznie poprawą w zaostrzeniu płucnym u pacjentów w wieku 6-11 lat. Nie obserwowano istotnej statystycznie poprawy w jakości życia w domenach płucnych (z zastosowaniem kwestionariusza CFQ-R) między porównywanymi opcjami w 24 tygodniu.
ZN 2017, GVS 2016a, GVS 2016b, GVS 2018 (Holandia)	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR; Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 6$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<b>2017:</b> Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu <b>zdecydował o wpisaniu</b> produktu Orkambi do pakietu podstawowego leków refundowanych (od 01.11.2017 r.) w leczeniu pacjentów $\geq 12$ lat. Refundacja produktu poprzedzona była trzykrotnymi negocjacjami cenowymi. <b>2016:</b> Nie rekomenduje się włączenia produktu Orkambi do refundacji. Dla wcześniejszych ocen wydawano negatywne opinie ze względu na wysoki ICUR i słabe uzasadnienie producenta w kwestii efektywności-kosztowej technologii. <b>2018:</b> <b>Nie rekomenduje się włączenia</b> ocenianego leku do refundacji w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR, bez dalszych negocjacji cenowych. Powody wydania negatywnej opinii dotyczyły wysokich dodatkowych kosztów dla płatnika oraz nieopłacalności tej terapii (niewielki efekt i wysokie koszty), a także ograniczonych danych dotyczących działania leku w tej grupie pacjentów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2017, PBAC 2016a, PBAC 2016b (Australia)</b>	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<b>2017 i 2016: Nie rekomenduje się finansowania</b> ze środków publicznych produktu Orkambi, ze względu na nieakceptowalnie wysoki ICUR związany z zaproponowaną ceną oraz niepewność związaną z wpływem lumakafтору+iwakaftoru na długoterminową czynność płuc i przeżycia, ponad 2 lata leczenia. Zalecono obniżenie ceny wraz z RSS, które spowodowałyby opłacalność leku, co mogłoby się przełożyć na zmianę decyzji. We wcześniejszych rekomendacjach zwracano uwagę także na niepewność ICUR.
<b>IQWIG 2016, GB 2016, IQWIG 2018, GB 2018 (Niemcy)</b>	Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 12$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR;  Leczenie mukowiscydozy u osób $\geq 6$ lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR	<b>2016:</b> Produkt leczniczy Orkambi <b>wpisano na listę leków refundowanych</b> w ocenianym wskazaniu u pacjentów od 12 r.ż. Dodatkową korzyść uznano za znaczną. <b>2018:</b> Produkt leczniczy Orkambi <b>wpisano na listę leków refundowanych</b> w ocenianym wskazaniu u pacjentów od 6 r.ż. Dodatkowa korzyść jest trudna do określenia.

Ponadto odnaleziono informacje, że ze względu na prowadzoną ocenę przez NICE odstąpiono od oceny przez AWMSG. Poinformowano również, że z powodu braku pozytywnej rekomendacji NICE dla populacji dorosłych, 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. To stanowisko zostanie zaktualizowane, jeżeli NICE opublikuje pozytywną rekomendację dla populacji dorosłych [AWMSG 2016, AWMSG].

### 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2017-2018 wydano zgody na refundację produktu Cayston (aztreonam) z powodu przewlekłych infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy.

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29.08.2018 r. we wskazaniu: mukowiscydoza refundowane są:

- antybiotyki: azytromycyna – off-label (Azimycin, AzitroLek, Azycyna, Canbiox, Nobaxin, Sumamed, Zetamax), kolistyna (Colistin TZF),
- leki mukolityczne: karbocysteina (Mukolina), domaza alfa (Pulmozyme),
- wziewne leki 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, Tobramycin Via pharma) w programie lekowym: leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydożą (ICD-10 E84).

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie technologii alternatywnych

Ekspert kliniczny	Technologie obecnie stosowane w Polsce	Technologie, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci <sup>A</sup>	„Brak technologii opcjonalnych”	-	-	-
Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	„Nie dotyczy – nie istnieją”	-	-	-
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie	„Brak opcjonalnych technologii przyczynowych”	-	-	-
Waldemar Majek – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą w Rabce Zdroju	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dornaza alfa (90%) – lek mukolityczny, pozwala na leczenie objawowe podtrzymujące zmiany w obrębie układu oddechowego,</li> <li>- colistin (ok 60%) – pozwala na leczenie objawowe bakteryjnych zakażeń płuc,</li> <li>- tobramycyn (ok 3%) – pozwala na leczenie objawowe bakteryjnych zakażeń płuc,</li> <li>- kwas ursodeoksycholowy (ok 10%) – pozwala na leczenie objawowe marskości wątroby w przebiegu mukowiscydozy,</li> <li>- azytromycyna (ok 40%) – pozwala na leczenie objawowe stanu zapalnego w obrębie układu oddechowego,</li> <li>- enzym pancreatis (ok 99%) – w leczeniu objawowym wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki,</li> <li>- sól hipertoniczna (ok 70%) – lek mukolityczny pozwala na leczenie objawowe i podtrzymujące zmian w obrębie układu oddechowego, nie jest objęta refundacją,</li> <li>- preparaty witaminy ADEK (Cystisorb) (ok 90%) – pozwala na leczenie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, nie jest objęta refundacją.</li> </ul>	W przypadku objęcia refundacją podano, że udział aktualnie stosowanych produktów się nie zmieni.	dornaza alfa, kwas ursodeoksycholowy, enzym pancreatis, sól hipertoniczna	-

<sup>A</sup> Ekspert poinformował także, że „kolejny preparat o podobnym działaniu Symdeko nie został jeszcze zarejestrowany przez” EMA. „Inne metody leczenia chorych na mukowiscydozę stosowane powszechnie nie mogą być uznane za opcjonalne do Orkambi.”

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję poinformowali w większości, że brak jest technologii alternatywnych w ocenianym wskazaniu. Jeden ekspert wymienił aktualnie stosowane terapie objawowe.

Ponadto eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazali:

- „Dostępne opcje leczenia to wyłącznie leczenie objawowe. Modulacja działania i aktywności białka CFTR przez wzmacniacze i korektory (modulatory CFTR) działa przyczynowo na źródło choroby” (Dr n. med. Andrzej Pogorzelski – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci).
- „W chwili obecnej brak możliwości zastosowania leków z grupy modulatorów w mukowiscydozie – przy mutacji homozygotycznej F508del. Obecne opcje leczenia zakładają zasadniczo postępowanie objawowe bez możliwości bezpośredniego wpływu na mechanizm transportu jonów, upośledzony w związku ze schorzeniem genetycznym” (Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc).
- „Całkowity brak leków przyczynowych, wyłącznie terapie objawowe” (Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dorota Sands – Kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie).
- „Nie istnieje jeden skuteczny sposób postępowania. W leczeniu mukowiscydozy stosowane były dotychczas wyłącznie leki pozwalające na leczenie objawowe, które w połączeniu z rehabilitacją, odpowiednim żywieniem pozwalały na spowolnienie postępów choroby. Pomimo stosowania wszelkich dostępnych możliwości farmakologicznych oraz optymalnego postępowania żywieniowego oraz rehabilitacji choroba jest nieuleczalna i prowadzi do przedwczesnej śmierci. Mediana wieku w momencie zgonu pacjenta w Polsce w 2016 r. wynosiła 24 lata. Żadna z dotychczas stosowanych technologii nie działa na przyczynę choroby i nie prowadzi do trwałej poprawy klinicznej u pacjentów” (Waldemar Majek – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą w Rabce Zdroju).

W dniu 13.02.2018 r. amerykańska FDA zarejestrowała produkt leczniczy Symdeko (tezakaftor+iwakaftor) w leczeniu pacjentów  $\geq 12$  lat z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del lub którzy mają przynajmniej jedną mutację w genie CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) [FDA\_2018, HPI Symdeko]. Niniejszy produkt leczniczy nie posiada rejestracji centralnej (EMA).

Trwają prace rejestracyjne produktu leczniczego Symkevi (tezakaftor+iwakaftor) w leczeniu pacjentów  $\geq 12$  lat z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją w F508del lub z heterozygotyczną mutacją w F508del oraz jedną z następujących mutacji w genie CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G, and 3849+10kbC $\rightarrow$ T". W dniu 27.02.2017 r. niniejszy lek uzyskał status leku sierocego [CHMP 2018].

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orkambi we wskazaniu: mukowiscydoza z mutacją homozygotyczną F508del przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library. Przejrzano także dowody naukowe, wskazane przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.10.2018 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 11.1. do niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji. Ze względu na fakt, że przedmiotowa technologia lekowa była oceniana w 2016 r. (raport OT.434.11.2016), aktualną strategię wyszukiwania ograniczono, w taki sposób, aby uwzględniała dowody naukowe od 2016 r. W ten sposób w ramach wyszukiwania w bazie PubMed uzyskano 140 wyników, w bazie Embase – 426 wyników, natomiast w bazie Cochrane Library – 67 wyników. Po usunięciu powtarzających się publikacji otrzymano 463 wyniki, które poddano selekcji.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego (były one zbieżne z tymi w raporcie OT.434.11.2016). Selekcji abstraktów wykonywano dwuetapowo: na podstawie abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań prowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu (100% zgodności).

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z mukowiscydozą z mutacją homozygotyczną F508del	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Interwencja</b>	Orkambi tabletki á 200 + 125 mg	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie określono.
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy systematyczne z/bez metaanaliz,</li> <li>randomizowane badania kliniczne III fazy,</li> <li>wytyczne kliniczne.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim,</li> <li>publikacje dostępne w pełnym tekście</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m. in. abstrakty konferencyjne).

W wyniku aktualizacji przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację: Konstan 2017, będącą fazą przedłużoną randomizowanych badań klinicznych (RCT): TRAFFIC i TRANSPORT.

W pierwotnie przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (raport OT.434.11.2016) odnaleziono dwa RCT spełniające kryteria włączenia do analizy: TRAFFIC i TRANSPORT, opublikowane w jednej publikacji Wainwright 2015.

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych RCT (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz ich faz przedłużonych (PROGRESS).

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>TRAFFIC / TRANSPORT</b> Wainwright 2015 Źródło finansowania: Vertex Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe, prospektywne badania III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. Interwencja:	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy,</li> <li>homozygotyczna mutacja F508del genu CFTR,</li> <li>wiek ≥12 lat,</li> <li>40–90% przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub>,</li> <li>stabilna postać choroby.</li> </ul> Kryteria wykluczenia:	Pierwszorzędowy: Średnia bezwzględna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV <sub>1</sub> (ppFEV <sub>1</sub> ) mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej. Drugorzędowe:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>LUM 600 mg raz na dobę + IVA 250 mg co 12 h **,</li> <li>LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg co 12 h,</li> <li>PLC.</li> </ul> <p>Ponadto pacjenci kontynuowali przyjmowanie terapii sprzed badania.</p> <p><u>Hipoteza: superiority</u></p> <p><u>Analizowana populacja:</u> mITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną interwencji.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≤4 tygodnie <i>screeningu</i>,</li> <li>24 tygodnie okresu podawania interwencji,</li> <li>3–5 tygodni okresu <i>follow-up</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinicznie istotne nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych lub inne choroby mogące zaburzać wyniki badania lub stanowić ryzyko dla pacjenta,</li> <li>hemoglobina &lt;10 g/dL,</li> <li>ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie choroby płuc lub zmiany w terapii choroby płuc w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwsze przyjęcie badanej interwencji,</li> <li>kolonizacja organizmami związanymi z przyspieszonym pogorszeniem stanu płuc (np. <i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, and <i>M. abscessus</i>),</li> <li>nieprawidłowa funkcja wątroby lub nerek,</li> <li>wydłużony odstęp QT/QTc w wywiadzie,</li> <li>transplantacja organów lub transplantacja hematologiczna w wywiadzie,</li> <li>jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A,</li> <li>klinicznie istotna zaćma lub zmętnienie soczewki,</li> <li>ciąża, karmienie piersią oraz osoby, które nie chcą stosować antykoncepcji.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p><b>TRAFFIC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LUM 600 mg raz/dobę + IVA 250 mg co 12 h: 185,</li> <li>LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg co 12 h: 187,</li> <li>PLC: 187.</li> </ul> <p><b>TRANSPORT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LUM 600 mg raz/dobę + IVA 250 mg co 12 h: 187,</li> <li>LUM 400 mg co 12h + IVA 250 mg co 12 h: 189,</li> <li>PLC: 187.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia względna zmiana ppFEV<sub>1</sub> mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>bezwzględna zmiana indeksu masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>, BMI) po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>bezwzględna zmiana w wyniku kwestionariusza CFQ-R (domena objawów ze strony układu oddechowego) po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>odsetek pacjentów z względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> o ≥5%;</li> <li>liczba zaostrzeń.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia;</li> <li>bezwzględna zmiana masy ciała;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>PROGRESS</b></p> <p><i>Konstan 2017</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Faza przedłużona RCT.</p> <p><u>Interwencja:</u> Pacjenci, którzy w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT otrzymywali aktywne leczenie, w badaniu PROGRESS kontynuowali swoje dotychczasowe leczenie. Pacjenci w grupy PLC z badań TRAFFIC lub TRANSPORT byli randomizowani (1:1) do jednej z grup otrzymujących LUM + IVA (LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg co 12 h lub LUM 600 mg raz na dobę + 250 mg co 12 h):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Orkambi: LUM 400 mg + IVA 250 mg, podawane co 12 h – kontynuacja leczenia z badania TRAFFIC lub TRANSPORT,</li> <li>Orkambi: LUM 400 mg + IVA 250 mg, podawane co 12 h – pacjenci, którzy w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT stosowali placebo,</li> <li>Orkambi: LUM 600 mg/raz na d + IVA 250 mg co</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy ukończyli udział w badaniu TRAFFIC lub TRANSPORT (24 tygodnie obserwacji),</li> <li>wiek ≥ 12 lat,</li> <li>mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroby współistniejące (marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym) lub nieprawidłowości w wynkach badań laboratoryjnych, które w opinii badacza mogą wypaczać wyniki badania lub stwarzają dodatkowe ryzyko dla pacjenta,</li> <li>ciąża i karmienie piersią,</li> <li>niestosowanie się do zaleceń lekarza podczas trwania badania TRAFFIC lub TRANSPORT, która w opinii badacza lub sponsora badania stanowiłaby dodatkowe ryzyko dla pacjenta,</li> <li>niestosowanie się do zaleceń lekarza podczas trwania badania TRAFFIC lub TRANSPORT,</li> <li>udział w innym badaniu eksperymentalnym, w tym w badaniach dotyczących LUM i / lub IVA.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LUM 400 mg + IVA 250 mg – kontynuacja: 341 (340 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku)</li> <li>LUM 400 mg + IVA 250 mg – pierwotna grupa PLC: 176 osób</li> <li>LUM 600 mg + IVA 250 mg – kontynuacja: 334 osób **</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długookresowa ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, parametry badań laboratoryjnych.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>względna i bezwzględna zmiana ppFEV<sub>1</sub> względem wartości początkowych*</li> <li>bezwzględna zmiana BMI względem wartości początkowych*,</li> <li>wynik BMI dla wieku (u pacjentów &lt; 20 r.ż.)</li> <li>zmiana w wyniku kwestionariusza CFQ-R (domena objawów ze strony układu oddechowego),</li> <li>liczba zaostrzeń płucnych.</li> </ul>

	<p>12h – kontynuacja leczenia z badania TRAFFIC lub TRANSPORT **</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orkambi: LUM 600 mg/raz na dobę + IVA 250 mg co 12 h – pacjenci, którzy w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT stosowali placebo. **</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 72 tygodnie (analiza podstawowa)</li> <li>• 96 tygodni (analiza wrażliwości)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LUM 600 mg + IVA 250 mg – pierwotna grupa PLC: 179 osób **</li> </ul>	
--	---	--	--

\* W grupie kontynuującej leczenia LUM 400 + IVA 250 były dane wyjściowe z badań TRAFFIC lub TRANSPORT, natomiast w grupie, która zmieniła leczenie z placebo na LUM 400 + IVA 250 uwzględniono dane wejściowe do badania PROGRESS.

\*\* Ze względu na dawkowanie niezgodne z wnioskowanym, tego ramienia badania nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych RCT zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook.

Tabela 10. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
TRAFFIC / TRANSPORT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
PROGRESS	niskie	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niejednoznaczne	niskie

Do badań TRAFFIC / TRANSPORT dostępny był protokół badań, przy pomocy którego dokonano oceny ryzyka wystąpienia błędów. Badania oceniające skuteczność LUM + IVA, TRAFFIC i TRANSPORT, były randomizowane (z użyciem systemu IWRS, ang. interactive web response system). Randomizacja na początku badania przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na wiek (<18 i ≥18 lat), płeć i funkcję płuc (<70% i ≥70% przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub>). Badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie. Podano informację, że w celu utrzymania zaślepienia wygląd i opakowanie placebo były identyczne z badaną interwencją. W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu selekcji, wykonania oraz detekcji oceniono na niskie.

W obu badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. W badaniu TRAFFIC stopień utraty po 24 tygodniach wyniósł kolejno: 7,0%, 8,0% i 3,7% pacjentów w grupach LUM 600 mg + IVA 250 mg, LUM 400 mg + IVA 250 mg i PLC. W badaniu TRANSPORT stopień utraty po 24 tygodniach wyniósł kolejno: 5,9%, 9,0% i 2,7% pacjentów w grupach LUM 600 mg + IVA 250 mg, LUM 400 mg + IVA 250 mg i PLC. W populacji mITT (wszyscy pacjenci, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku) grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami (nie podano natomiast charakterystyki populacji ITT). W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu utraty oceniono na niskie.

Ryzyko wystąpienia błędu raportowania oceniono na niskie, ze względu na dostęp do wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Po zakończeniu udziału w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia w badaniu PROGRESS (NCT01931839). W badaniu tym randomizowani do dwóch grup (LUM/IVA 600 mg i 250 mg oraz LUM/IVA 400 mg i 250 mg) byli jedynie pacjenci, którzy dotychczas otrzymywali PLC (pozostali pacjenci kontynuowali leczenie LUM/IVA 600 mg i 250 mg lub LUM/IVA 400 mg i 250 mg). Do procesu randomizacji wykorzystano system IWRS. Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją analogicznie jak w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, przy czym po upływie 24 tyg. fazy przedłużonej, nie stosowano maskowania personelu (zaślepieni pozostawali pacjenci i personel badawczy). W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu selekcji i wykonania oceniono na niskie, natomiast detekcji na wysokie.



W badaniu zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Odsetek przerwania badania wyniósł kolejno: 58%, 60%, 59% i 65% pacjentów w grupach kontynuujących LUM 400 mg + IVA 250 mg, kontynuujących LUM 600 mg + IVA 250 mg, przełączonych z PLC na LUM 400 mg + IVA 250 mg lub na LUM 600 mg + IVA 250 mg. Należy natomiast zwrócić uwagę na wysoki odsetek utraty z „innych powodów” (w publikacji Konstan 2017 wskazano, że przerwanie badania z innych powodów jest spowodowane przejściem pacjentów z produktu badanego na tę samą substancję dostępną na rynku/komercyjnie i w największym stopniu dotyczyło okresu pomiędzy 72 a 96 tygodniem; nie podano szczegółowych wyjaśnień takiego postępowania; dyskontynuacja z innych powodów stanowiła ponad połowę wszystkich przerwania). W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu utraty oceniono na wysokie.

Ryzyko raportowania oceniono na niejednoznaczne – należy zwrócić uwagę na ograniczony dostęp do danych z badania (do którego nie odnaleziono protokołu).

#### Ograniczenia jakości badań:

- Badania dotyczą populacji węższej niż określona w przedmiotowym zleceniu – w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT nie oceniano pacjentów, którzy uzyskali ppFEV<sub>1</sub> <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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> a przeżyciem, szczególnie u pacjentów z niewydolnością trzustki, i zalecają stosowanie FEV<sub>1</sub> 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. [EMA/CHMP/EWP/9147/2008-corr\*]. 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 EQ05D-3L. W rekomendacji NICE 2016 wskazano, że producenci twierdzą, 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 (podano w kolejności testowania w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania). 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 hierarchię 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 FEV<sub>1</sub> o  $\geq 5\%$  i powinny być rozważane jako eksploracyjne.
- W badaniu PROGRESS pomiędzy 72 a 96 tygodniem zaobserwowano znaczny wzrost w ilości pacjentów przerywających badanie (patrz. ocena ryzyka błędu systematycznego w niniejszym rozdziale). Z uwagi na powyższe, analiza skuteczności została skrócona do 72 tygodni. Natomiast wyniki analizy wrażliwości uwzględniające okres 84 – 96 tygodni należy interpretować z ostrożnością.

## 7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki badań TRAFFIC i TRANSPORT. Wyniki metaanaliz zostały wykonane przez autorów badań. Przedstawiono wyniki dla grupy przyjmującej zarejestrowaną dawkę – LUM 400 mg co 12 h + IVA 250 mg co 12 h, ponieważ jest ona zgodna ze zleceniem MZ oraz grupy placebo. Przedstawiono również wyniki fazy przedłużonej powyższych badań - badanie PROGRESS.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

### Skuteczność kliniczna

#### Badania RCT (faza podwójnie zaślepiąca) z 24 tygodniowych obserwacji

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia, funkcja płuc i indeks masy ciała (wg Wainwright 2015, NCT01807923, NCT01807949, EMA Assessment Report EMA/667775/2015)

Badanie	LUM 400 mg + IVA 250 mg		PLC		MD (95% CI)	p-value
	n	Średnia (SE)	n	Średnia (SE)		
<b>Średnia bezwzględna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej</b>						
TRAFFIC	172	2,16 (0,530)	180	-0,44 (0,524)	<b>2,60 (1,18; 4,01)</b>	<b>&lt;0,001</b>
TRANSPORT	180	2,85 (0,540)	183	-0,15 (0,539)	<b>3,00 (1,56; 4,44)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Łącznie	352	2,49 (0,379)	363	-0,32 (0,376)	<b>2,8 (1,8; 3,8)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Średnia względna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej</b>						
TRAFFIC	172	3,99 (0,923)	180	-0,34 (0,913)	<b>4,3 (1,9; 6,8)</b>	<b>&lt;0,001</b>
TRANSPORT	180	5,25 (0,961)	183	0,00 (0,960)	<b>5,3 (2,7; 7,8)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Łącznie	352	4,64 (0,666)	363	-0,17 (0,662)	<b>4,8 (3,0; 6,6)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bezwzględna zmiana BMI po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
TRAFFIC	176	0,32 (0,071)	184	0,19 (0,070)	0,13 (-0,07; 0,32)	0,19
TRANSPORT	180	0,43 (0,066)	183	0,07 (0,066)	<b>0,36 (0,17; 0,54)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Łącznie	356	0,37 (0,048)	367	0,13 (0,048)	<b>0,24 (0,11; 0,37)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bezwzględna zmiana w wyniku kwestionariusza CFQ-R (domena objawów ze strony układu oddechowego) po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej*</b>						
TRAFFIC	172	2,60 (1,192)	184	1,10 (1,161)	1,5 (-1,7; 4,7)	0,36
TRANSPORT	179	5,66 (1,169)	185	2,81 (1,153)	2,9 (-0,3; 6,0)	0,07
Łącznie	351	4,10 (0,834)	369	1,88 (0,818)	2,2 (-0,01; 4,5)	0,0512

\* skala 0–100, wynik dodatni wskazuje na poprawę jakości życia.

\*\*indeks wyników od -0,11 (to jest 3 dla wszystkich 5 domen) do 1,0 (to jest 1 dla wszystkich 5 domen), gdzie wyższy wynik wskazuje lepsze stany zdrowia.

Zarówno wyniki poszczególnych badań TRAFFIC i TRANSPORT, jak i ich metaanaliza wykazały istotną statystycznie przewagę kombinacji LUM 400 mg + IVA 250 mg nad PLC w zakresie bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT) oraz względnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub>.

W badaniu TRAFFIC nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie bezwzględnej zmiany BMI po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, natomiast w badaniu TRANSPORT wykazano w tym punkcie końcowym istotną statystycznie przewagę kombinacji LUM 400 mg + IVA 250 mg nad PLC. Metaanaliza obu badań wykazała istotną statystycznie przewagę kombinacji LUM 400 mg + IVA 250 mg nad PLC.

W odniesieniu do jakości życia, czyli domeny objawów ze strony układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R wyniki badań TRAFFIC i TRANSPORT ani ich metaanaliza nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. W żadnym z badań nie osiągnięto też minimalnej klinicznie istotnej różnicy, która dla skali CFQ-R wynosi 4 punkty.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – funkcja płuc (wg Wainwright 2015)

Badanie	LUM 400 + IVA 250 mg	PLC	OR (95% CI)	p-value
	n/N (%)	n/N (%)		
<b>Odsetek pacjentów z względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> o ≥5%</b>				
TRAFFIC	67/182 (36,8)	41/184 (22,3)	2,1 (1,3; 3,3)*	0,002*
TRANSPORT	77/187 (41,2)	42/187 (22,5)	2,4 (1,5; 3,7)*	<0,001*

Badanie	LUM 400 + IVA 250 mg	PLC	OR (95% CI)	p-value
	n/N (%)	n/N (%)		
Łącznie	144/369 (39,0)	83/371 (22,4)	<b>2,2 (1,6; 3,1)</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*ze względu na hierarchiczne testowanie istotności, wyników tych nie można uznać za istotne statystycznie.

W poszczególnych badaniach TRAFFIC i TRANSPORT obserwowano większy odsetek pacjentów ze względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> o  $\geq 5\%$  w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC (ze względu na testowanie hierarchiczne wyników nie można ich uznać za istotne statystycznie).

Metaanaliza ww. badań wykazała, iż po 24 tygodniach leczenia u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów w grupie przyjmującej LUM 400 mg + IVA 250 mg wykazano względne zwiększenie przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> o  $\geq 5\%$ , w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – zaostżenia (wg Wainwright 2015)**

Badanie	LUM 400 mg + IVA 250 mg	PLC	Rate Ratio (95% CI)	p-value
	n (n/48 tyg.)	n (n/48 tyg.)		
<b>Liczba zaostżeń płucnych</b>				
TRAFFIC	73 (0,71)	112 (1,07)	0,66 (0,47; 0,93)*	0,02*
TRANSPORT	79 (0,67)	139 (1,18)	0,57 (0,42; 0,76)*	<0,001*
Łącznie	152 (0,70)	251 (1,14)	<b>0,61 (0,49; 0,76)</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*ze względu na hierarchiczne testowanie istotności, wyników tych nie można uznać za istotne statystycznie.

W poszczególnych badaniach TRAFFIC i TRANSPORT w grupie przyjmującej LUM 400 mg + IVA 250 mg obserwowano mniejszą liczbę zaostżeń płucnych w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC (ze względu na testowanie hierarchiczne wyników nie można ich uznać za istotne statystycznie).

Metaanaliza ww. badań wykazała istotne statystycznie zmniejszenie liczby zaostżeń płucnych w grupie przyjmującej LUM 400 mg + IVA 250 mg w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC.

Dodatkowo w publikacji Wainwright 2015 poinformowano, że kumulacja wyników z badań wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z placebo w redukcji liczby zaostżeń prowadzących do hospitalizacji (-61%, p<0,001) oraz prowadzących do leczenia dożylnego antybiotykami (-56%, p<0,001). Podano także, że w badaniach nie osiągnięto mediany czasu do pierwszego zaostżenia płucnego.

Ponadto na stronie clinicaltrials (NCT01807923, NCT01807949) podano wyniki dla dodatkowo ocenianych w badaniach wyników. Jednak żaden z nich nie może być uznany za istotnie statystyczny, ze względu na hierarchiczne testowanie znamienności w poszczególnych badaniach.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – pozostałe punkty końcowe (NCT01807923, NCT01807949)**

Badanie	LUM 400 mg + IVA 250 mg		PLC	
	n	mediana (SE)	n	mediana (SE)
bezwzględna zmiana wagi w 24 tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi				
TRAFFIC	176	1,23 (0,205)	184	0,93 (0,202)
TRANSPORT	180	1,38 (0,187)	183	1,38 (0,187)
bezwzględnej zmianie wyników indeksu w kwestionariuszu EQ-5D-3L w 24 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych				
TRAFFIC	170	0,0100 (0,0076)	179	0,0006 (0,0074)
TRANSPORT	176	0,0108 (0,0068)	183	0,0117 (0,0067)
bezwzględnej zmianie wyn ków skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-3L w 24 tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi				
TRAFFIC	171	2,8 (1,04)	180	1,4 (1,03)
TRANSPORT	177	6,6 (1,08)	182	3,3 (1,07)
bezwzględnej zmianie satysfakcji leczenia w kwestionariuszu TSQM w 24 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych: w domenie efektywność				
TRAFFIC	144	0,50 (1,726)	163	-5,30 (1,643)
TRANSPORT	161	3,12 (1,793)	159	-8,49 (1,814)
bezwzględnej zmianie satysfakcji leczenia w kwestionariuszu TSQM w 24 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych: w domenie bezpieczeństwo				
TRAFFIC	143	-2,51 (1,179)	162	2,23 (1,119)
TRANSPORT	161	-2,26 (1,121)	157	2,03 (1,144)
bezwzględnej zmianie satysfakcji leczenia w kwestionariuszu TSQM w 24 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych: w domenie wygodność				

Badanie	LUM 400 mg + IVA 250 mg		PLC	
	n	mediana (SE)	n	mediana (SE)
TRAFFIC	144	7,45 (1,579)	163	4,37 (1,504)
TRANSPORT	161	4,88 (1,501)	158	4,57 (1,525)
bezwzględnej zmianie satysfakcji leczenia w kwestionariuszu TSQM w 24 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych: ogólna satysfakcja				
TRAFFIC	144	-3,77 (1,956)	163	-10,49 (1,863)
TRANSPORT	161	-2,46 (1,814)	158	-9,62 (1,841)

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – pozostałe punkty końcowe (NCT01807923, NCT01807949)

Badanie	LUM 400 mg + IVA 250 mg		PLC	
	n/N (%)			
pacjenci z $\geq 1$ zaostrzeniem płucnym				
TRAFFIC	55* / 182 (30,2)		73* / 184 (39,7)	
TRANSPORT	54* / 187 (28,9)		88* / 187 (47,1)	

\*wyliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

**Badania z fazy przedłużonej RCT (do 96 tygodni obserwacji)**

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – badanie PROGRESS – faza przedłużona badań TRAFFIC i TRANSPORT (wg Konstan 2017)

Okres obserwacji / punkt końcowy	Badania TRAFFIC lub TRANSPORT		Badanie PROGRESS	
	LUM 400 mg + IVA 250 mg	Placebo	LUM 400 mg + IVA 250 mg – kontynuacja leczenia	Zmiana leczenia z PLC na LUM 400 mg + IVA 250 mg
	N=369	N=371	N=369	N=176
<b>Bezwzględna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej (na podstawie równania Wang-Hankinson), [metoda najmniejszych kwadratów], (95% CI), wartość p</b>				
24 tygodnie	2,2 (1,3; 3,0) p<0,0001	-0,4 (-1,2; 0,4) p=0,3494	-	-
72 tygodnie (analiza podstawowa)	-	-	0,5 (-0,4; 1,5) p =0,2806	<b>1,5 (0,2; 2,9)</b> <b>p =0,0254</b>
96 tygodni (analiza wrażliwości)	-	-	0,5 (-0,7; 1,6) p =0,4231	0,8 (-0,8; 2,3) p =0,3495
<b>Bezwzględna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej (analiza ad-hoc, na podstawie równania Global Lungs Initiative), [metoda najmniejszych kwadratów], (95% CI), wartość p</b>				
24 tygodnie	2,1 (1,3; 3,0) p <0,0001	-0,3 (-1,1; 0,5) p =0,4715	-	-
72 tygodnie (analiza podstawowa)	-	-	0,9 (0,0; 1,9) p =0,0500	<b>1,9 (0,6; 3,2)</b> <b>p =0,0040</b>
96 tygodni (analiza wrażliwości)	-	-	1,1 (0,0; 2,2) p =0,0535	1,1 (-0,5; 2,6) p =0,1696
<b>Względna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej (na podstawie równania Wang-Hankinson), [metoda najmniejszych kwadratów], (95% CI), wartość p</b>				
24 tygodnie	4,1 (2,7; 5,5) p <0,0001	-0,3 (-1,7; 1,1) p =0,6375	-	-
72 tygodnie (analiza podstawowa)	-	-	1,4 (-0,3; 3,2) p =0,1074	<b>2,6 (0,2; 5,0)</b> <b>p =0,0332</b>
96 tygodni (analiza wrażliwości)	-	-	1,2 (-0,8; 3,3) p =0,2372	1,1 (-1,7; 3,9) p =0,4415
<b>Bezwzględna zmiana indeksu masy ciała (BMI) względem wartości początkowej, [metoda najmniejszych kwadratów], (95% CI), wartość p</b>				
24 tygodnie	0,37 (0,28; 0,47) p <0,0001	0,13 (0,04; 0,23) p =0,0066	-	-
72 tygodnie (analiza podstawowa)	-	-	<b>0,69 (0,56; 0,81)</b> <b>p &lt;0,0001</b>	<b>0,62 (0,45; 0,79)</b> <b>p &lt;0,0001</b>

Okres obserwacji / punkt końcowy	Badania TRAFFIC lub TRANSPORT		Badanie PROGRESS	
	LUM 400 mg + IVA 250 mg	Placebo	LUM 400 mg + IVA 250 mg – kontynuacja leczenia	Zmiana leczenia z PLC na LUM 400 mg + IVA 250 mg
	N=369	N=371	N=369	N=176
96 tygodni (analiza wrażliwości)	-	-	0,96 (0,81; 1,11) p <0,0001	0,76 (0,56; 0,97) p <0,0001
<b>Bezwzględna zmiana w wyniku kwestionariusza CFQ-R (domena objawów ze strony układu oddechowego), [metoda najmniejszych kwadratów], (95% CI), wartość p</b>				
24 tygodnie	4,1 (2,5; 5,7) p <0,0001	1,9 (0,3; 3,5) p =0,021	-	-
72 tygodnie (analiza podstawowa)	-	-	5,7 (3,8; 7,5) p <0,0001	3,3 (0,7; 5,9) p =0,0124
96 tygodni (analiza wrażliwości)	-	-	3,5 (1,3; 5,8) p =0,0018	0,5 (-2,7; 3,6) p =0,7665
<b>Zaburzenia płucne (95% CI)</b>				
Liczba zdarzeń na pacjento-rok	0,70 (0,57; 0,84)	1,14 (0,97)	0,65 (0,56; 0,75)	0,69 (0,56; 0,85)
Liczba zdarzeń wymagających hospitalizacji na pacjento-rok	0,17 (0,12; 0,25)	0,45 (0,36; 0,57)	0,24 (0,19; 0,29)	0,30 (0,22; 0,40)
Liczba zdarzeń wymagających stosowania antybiotyków wziewnych na pacjento-rok	0,25 (0,19; 0,33)	0,58 (0,47; 0,72)	0,32 (0,26; 0,38)	0,37 (0,29; 0,49)

W badaniu PROGRESS (fazie przedłużonej badań TRAFFIC i TRANSPORT) wykazano brak istotnych statystycznie różnic bezwzględnych i względnych zmian procentu przewidywanej wartości  $FEV_1$  (pp $FEV_1$ ) względem wartości początkowych w najdłuższym okresie obserwacji (96 tygodni), zarówno w grupie pacjentów kontynuujących terapię LUM+IVA, jak i pacjentów, którzy wcześniej (w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT) stosowali placebo. W 72 tygodniowym okresie obserwacji jedynie w grupie, która zmieniła leczenie stwierdzono istotny statystycznie bezwzględny i względny wzrost pp $FEV_1$  względem wartości początkowych.

W obu grupach w każdym okresie obserwacji (72. i 96. tyg.) stwierdzono istotny statystycznie bezwzględny wzrost wskaźnika BMI względem wartości początkowych.

W grupie przez cały czas stosującej LUM+IVA, zarówno w 72. i 96. tygodniowym okresie obserwacji stwierdzono istotny statystycznie bezwzględny wzrost wyniku kwestionariusza CFQ-R (domena objawów ze strony układu oddechowego) względem wartości początkowych. Natomiast w grupie, która początkowo stosowała PLC również stwierdzono bezwzględny wzrost CFQ-R, jednakże istotność statystyczną wykazał tylko wynik dla 72. tygodniowego okresu obserwacji.

Ponadto na stronie clinicaltrials (NCT01931839) podano, że mediana do pierwszego wystąpienia zaostrzenia płucnego wyniosła 481 dni (IQR: 132; nie osiągnięto) w grupie kontynuującej LUM 400 mg + IVA 250 mg oraz 466 dni (IQR: 153; nie osiągnięto) w grupie zmieniającej leczenie z PLC na LUM 400 mg + IVA 250 mg.

## Bezpieczeństwo

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa po 24 tygodniach – zbiorcze wyniki dla badań TRAFFIC i TRANSPORT (wg Wainwright 2015)

Punkt końcowy	LUM 400 mg + IVA 250 mg	PLC
	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	351/369 (95,1)	355/370 (95,9)
Dyskontynuacja leczenia związana z AE	17/369 (4,6)	6/370 (1,6)
SAE ogółem	64/369 (17,3)	106/370 (28,6)
<b>Najczęściej występujące AE</b>		
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy	132/369 (35,8)	182/370 (49,2)
Kaszel	104/369 (28,2)	148/370 (40,0)
Ból głowy	58/369 (15,7)	58/370 (15,7)
Zwiększona produkcja plwociny	54/369 (14,6)	70/370 (18,9)
Duszność	48/369 (13,0)	29/370 (7,8)

Punkt końcowy	LUM 400 mg + IVA 250 mg	PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Krwioplucie	50/369 (13,6)	50/370 (13,5)
Biegunka	45/369 (12,2)	31/370 (8,4)
Nudności	46/369 (12,5)	28/370 (7,6)
Ucisk w klatce piersiowej	32/369 (8,7)	22/370 (5,9)
Zapalenie nosogardzieli	48/369 (13,0)	40/370 (10,8)
Ból gardła	24/369 (6,5)	30/370 (8,1)
Infekcja górnych dróg oddechowych	37/369 (10,0)	20/370 (5,4)
Uczucie zatkanego nosa	24/369 (6,5)	44/370 (11,9)
<b>SAE występujące u co najmniej 3 pacjentów w dowolnym ramieniu badania</b>		
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy	41/369 (11,1)	89/370 (24,1)
Krwioplucie	5/369 (1,4)	3/370 (0,8)
Zespół zaburzeń drożności jelita biodrowego	2/369 (0,5)	5/370 (1,4)

W obu badaniach RCT (TRAFFIC i TRANSPORT) po 24 tygodniach zdarzenia niepożądane ogółem raportowano 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 z grupy badanej i u 29% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, występujących u ponad 15% pacjentów należały: infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy, kaszel, ból głowy i zwiększona produkcja płwociny. Zdarzeniami występującymi u większego odsetka pacjentów w grupie LUM 400 mg + IVA 250 mg w porównaniu z grupą PLC były: duszność (5,2 punktu procentowego więcej), krwioplucie (0,1 p.p.), biegunka (3,8 p.p.), nudności (4,9 p.p.), ucisk w klatce piersiowej (2,8 p.p.), zapalenie nosogardzieli (2,2 p.p.) oraz infekcja górnych dróg oddechowych (4,6 p.p.).

Ponadto w publikacji Wainwright 2015 podano, że zdarzenia niepożądane powodujące dyskontynuację przyjmowania interwencji występowały częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Łącznie, u pacjentów przypisanych do grup z aktywną interwencją, do zdarzeń powodujących dyskontynuację należały: podwyższenie poziomu kinazy kreatyniny, krwioplucie, bronchospazm, duszność, zaostrzenia płucne i wysypka.

Poinformowano także, że podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej  $\geq 3$  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.

W celu oceny długotrwałych wyników dotyczących bezpieczeństwa po 96 tygodniach obserwacji (PROGRESS) w porównaniu do okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie (z badań TRAFFIC i TRANSPORT), autorzy badania przeliczyli liczbę zdarzeń niepożądanych na pacjento-lata ekspozycji na stosowane leczenie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – faza przedłużona badań TRAFFIC i TRANSPORT, 96 tygodni obserwacji (wg Konstan 2017)**

Punkt końcowy	Badania TRAFFIC lub TRANSPORT		Badanie PROGRESS	
	LUM 400 mg + IVA 250 mg	Placebo	LUM 400 mg + IVA 250 mg – kontynuacja leczenia	Zmiana leczenia z PLC na LUM 400 mg + IVA 250 mg
	N=369	N=370	N=340	N=176
Całkowita ekspozycja na leczenie [pacjentolata]	180	180	570	290
<b>AE występujące <math>\geq 0,20</math> zdarzeń / pacjentorok</b>				
Infekcyjne zaostrzenie choroby płuc w mukowiscydozie	1,048	1,647	0,980	1,035
Kaszel	0,834	0,158	0,510	0,573
Krwioplucie	0,344	0,351	0,266	0,200
Zwiększona produkcja płwociny	0,355	0,423	0,208	0,207
Zapalenie nosogardzieli	0,327	0,253	0,194	0,169
Ból głowy	0,400	0,373	0,140	0,107

Punkt końcowy	Badania TRAFFIC lub TRANSPORT		Badanie PROGRESS	
	LUM 400 mg + IVA 250 mg	Placebo	LUM 400 mg + IVA 250 mg – kontynuacja leczenia	Zmiana leczenia z PLC na LUM 400 mg + IVA 250 mg
	N=369	N=370	N=340	N=176
Duszność	0,327	0,187	0,124	0,166
Gorączka	0,220	0,225	0,114	0,152
Infekcja górnych dróg oddechowych	0,265	0,137	0,129	0,131
Biegunka	0,327	0,181	0,093	0,145
Nieprawidłowe oddychanie	0,208	0,143	0,077	0,128
Nudności	0,327	0,170	0,072	0,104
Uczucie zmęczenia	0,214	0,170	0,084	0,090
Ból brzucha	0,242	0,203	0,087	0,066

W grupie LUM+PLC-kontynuującej leczenie, a więc dłużej poddanej ekspozycji na działanie LUM+IVA niż pacjenci, którzy zmienili terapię z PLC na LUM+IVA (570 pacjento-lat vs 290 pacjentol-lat), częściej niż w grupie zmieniającej leczenie występowały: krwiotłucie, zapalenie nosogardzieli, bóle głowy i bóle brzucha, oraz zwiększona produkcja płwociny. Natomiast pozostałe AEs były raportowane rzadziej.

Częstość występowania AEs oddechowych, takich jak duszność i zaburzenia oddychania (opisywane jako uczucie ucisku w klatce piersiowej), które były związane z rozpoczęciem stosowania LUM+IVA była większa u pacjentów zmieniających stosowanie PLC na LUM+IVA niż u pacjentów kontynuujących terapię LUM+IVA. Oddechowe AEs najczęściej występowały podczas rozpoczynania leczenia i zwykle ustępowały w ciągu 2 tygodni.

W badaniu PROGRESS (fazie przedłużonej badań TRAFFIC i TRANSPORT) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. adverse events, AEs) były: infekcyjne zaostrzenia płucne mukowiscydozy (u 65% pacjentów), kaszel (44%), zwiększone wydzielanie płwociny (22%) oraz krwiotłucie (20%). Większość AEs (u 71% pacjentów) miała charakter łagodny lub umiarkowany. Spośród wszystkich pacjentów, 45% miało ciężkie AEs. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcyjne zaostrzenia płucne mukowiscydozy (u 33% pacjentów), krwiotłucie (3%) i zespół zaburzeń drożności jelita biodrowego (ang. distal intestinal obstruction syndrome, DIOS) (3%).

Spośród wszystkich pacjentów (1 029 osób) 24 pacjentów (2%) przerwało leczenie z powodu AEs.

Ogółem w badaniu odnotowano 3 zgony. W grupie przyjmującej LUM 400 mg + IVA 250 mg co 12h, jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej związanej z zaostrzeniem choroby i jeden z powodu DIOS; jeden zgon nastąpił też w grupie stosującej LUM 600 mg raz na dobę + IVA 250 mg co 12h, która pierwotnie stosowała PLC – z powodu infekcyjnego zaostrzenia niewydolności płuc. Stwierdzono, że żaden z nich nie był związany z zastosowaniem terapii LUM + IVA.

### Informacje z rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowy badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Orkambi w ocenianym wskazaniu w dniu 18.10.2018 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR).

Prowadząc niniejsze przeszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: *lumacaftor and ivacaftor*.

W ww. bazach uzyskano odpowiednio: 34 i 19 wyników, z czego po usunięciu duplikatów oraz badań opisanych w roz. 6.1.3. niniejszego raportu (nie opisano badań, w których dawkowanie nie pozwoliło na zastosowanie tabletek 200 mg+125 mg), pozostało 16 wyników. Były to 5 badania zakończone i 11 trwających.

Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla ocenianych technologii lekowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lumakaftor+ivakaftor w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del**

Numer identyfikacyjny CT.gov (inny numer)	Oficjalny tytuł badania	Status badania	Typ badania	Interwencja	Wskazanie	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja	Przewidywana data zakończenia
NCT02544451 / VX15-809-110	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic F brosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation	Aktywne, nie rekrutuje	Interwencyjne, nierandomizowane, III fazy	lumakaftor/iwafaktor 200 mg/125 mg, tabletki vs lumakaftor/iwafaktor 400 mg/250 mg, tabletki vs brak interwencji	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	Sierpień 2015	Listopad 2019
NCT02823470 / VX15-809-114	A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation	Przedwcześnie zakończone (z powodu zbyt wolnej rekrutacji pacjentów)	Interwencyjne, randomizowane, IV fazy	lumakaftor/iwafaktor 200 mg/125 mg, tabletki	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	Czerwiec 2016	Sierpień 2017
NCT02875366/ VX15-809-112	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic F brosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation.	Zakończone (wyniki złożone, nie opublikowane)	Interwencyjne, randomizowane, IV fazy	lumakaftor/iwafaktor 200 mg/125 mg, tabletki vs placebo	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	Sierpień 2016	Październik 2017
1.0-22/3/2018	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic F brosis Homozygous for Phe508del	Trwające	Interwencyjne, otwarte, jednośrodkowe, IV fazy	lumakaftor/iwafaktor 200 mg/125 mg, tabletki	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	11.06.2018	-



Numer identyfikacyjny CT.gov (inny numer)	Oficjalny tytuł badania	Status badania	Typ badania	Interwencja	Wskazanie	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja	Przewidywana data zakończenia
NCT03512119 / 6403	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor (GLUCORRECTOR)	Trwające	Obserwacyjne, kohortowe	lumakaftor/iwafaktor	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	11.02.2016	10.10.2018
NCT02653027 / 2015P001811	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del (LIGHT-CF)	Wycofane (z powodu trudności w znalezieniu pacjentów)	Interwencyjne, jednośrodkowe, otwarte	lumakaftor/iwafaktor, OGTT	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	01.01.2018	01.05.2018
NCT02858843 / 2016P000959	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia	Wycofane (z powodu trudności w znalezieniu pacjentów)	Interwencyjne, jednośrodkowe, otwarte	lumakaftor/iwafaktor	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	01.08.2016	01.05.2018
NCT03475381 / NI17043HLJ	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*) (ORKAMBI)	Aktywne, nie rekrutuje	Obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	lumakaftor/iwafaktor	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	22.01.2016	30.06.2018
NCT02807415 / 2846-2015 82DZLE12A1	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor (OrkambiFacts)	Rekrutacja	Obserwacyjne, prospektywne, tyko przypadki	lumakaftor/iwafaktor dawkowanie zgodne z ChPL	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	01.06.2016	Czerwiec.2019
NCT03625466 / VX16-809-121	A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del	Rekrutacja	Interwencyjne, randomizowane, II fazy	lumakaftor/iwafaktor tabletki lub granulki	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	10.08.2018	Maj 2021
NCT03445793 / HS-3145	: TRANSITION: An Observational Study of the Effects on Sweat Chloride and Clinical Outcomes of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva)	Rekrutacja	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	lumakaftor/iwakaftor vs tezakaftor/iwakaftor	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	01.03.2018	31.12.2019

Numer identyfikacyjny CT.gov (inny numer)	Oficjalny tytuł badania	Status badania	Typ badania	Interwencja	Wskazanie	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja	Przewidywana data zakończenia
NCT03506061 / IRB00102236	iPS Cell Response to CFTR Modulators	Jeszcze nie rekrutują	Interwencyjne, otwarte, II fazy	lumakaftor/iwakaftor	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją P67L/F508del	Listopad 2018	Maj 2023
NCT02709109 / VX15-371-101	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation	Zakończone (brak wyników)	Interwencyjne, randomizowane, crossover	VX-371 + placebo + lumakaftor/iwakaftor vs VX-371 + roztwór soli fizjologicznej + lumakaftor/iwakaftor	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	Luty 2016	Wrzesień 2017
NCT01225211 / VX09-809-102	A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation	Zakończone (wyniki dostępne)	Interwencyjne, randomizowane, II fazy	Lumakaftor vs lumafaftor+iwakaftor	Mukowiscydoza z homozygotyczną lub heterozygotyczną mutacją F508del - CFTR	Październik 2010	Kwiecień 2014
NCT03061331 / VX15-809-111	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation	Zakończone (wyniki dostępne)	Interwencyjne, randomizowane, crossover, II fazy	lumafaftor+iwakaftor	Mukowiscydoza z homozygotyczną lub heterozygotyczną mutacją A455E (w tym F508 del)	03.01.2017	04.10.2017
NCT02390219 / VX14-809-106	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation	Zakończone (wyniki dostępne)	Interwencyjne, otwarte, III fazy	Lumafaftor 400 mg+iwakaftor 250 mg	Mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del - CFTR	Marzec 2015	Październik 2016

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Orkambi

Produkt leczniczy Orkambi jest dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie (ChPL jest oznakowany czarnym trójkątem).

Według danych zebranych z kontrolowanych placebo 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.

Tabela 20. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftor w monoterapii

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
bardzo często ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie jamy nosowej i gardła*;</li> <li>ból głowy*, zawroty głowy*;</li> <li>niedrożność nosa*, duszność, mokry kaszel, wzmożone wydzielanie płwociny;</li> <li>ból brzucha*, ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności;</li> <li>bakterie w płwocinie*</li> </ul>
często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa;</li> <li>ból ucha*, uczucie dyskomfortu w uchu*, szumy w uszach*, przekrwienie błony bębenkowej*, zaburzenia czynności układu przedsionkowego*;</li> <li>nieprawidłowe oddychanie, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność zatok*, wyciek wodnisty z nosa, zaczerwienienie gardła*;</li> <li>wzdęcia, wymioty;</li> <li>podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych;</li> <li>wysypka;</li> <li>nieregularne krwawienia miesięczkowe, bóle menstruacyjne, krwotok maciczny, guzy piersi*;</li> <li>zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi</li> </ul>
niezbyt często (1/1 000 do $< 1/100$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadciśnienie tętnicze,</li> <li>encefalopatia wątrobową†,</li> <li>niedrożność przewodu słuchowego*;</li> <li>cholestatyczne zapalenie wątroby‡;</li> <li>obfite krwawienie miesięczkowe, brak miesiączki, krwawienia miesięczne występujące częściej niż fizjologicznie, zapalenie piersi*, ginekomasia*, zaburzenia brodawek sutkowych*, ból brodawki sutkowej*, rzadko występujące krwawienia miesięczne;</li> <li>podwyższone ciśnienie krwi</li> </ul>

\*działania niepożądane oraz częstości obserwowane u pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii (składn k produktu Orkambi); † 1 pacjent z 738; ‡ 2 pacjentów z 738

### Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W dniu 18.10.2018 r. przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orkambi na stronach internetowych URPL, EMA, FDA. W wyniku przeszukiwania odnaleziono informacje EMA, o które ChPL Orkambi został już zaktualizowany. Na stronie FDA odnaleziono informacje dla produktu Orkambi, według których najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku ( $\geq 5\%$  pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del) 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 [HPI 2015]. Ponadto 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) [PPPR 2018].

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

### 8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Celem niniejszej analizy jest oszacowanie kosztów stosowania leku Orkambi we wskazaniu: mukowiscydoza z homozygotyczną mutacją F508del.

Odnaleziono ceny leku Orkambi w Niemczech, Holandii oraz Wielkiej Brytanii. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie cenę za opakowanie ze 112 tabletkami z Niemiec, ponieważ jest ona najdroższa pod względem ceny za tabletkę. Dokładna cena, po jakiej produkt leczniczy będzie sprowadzany do Polski, jest nieznana, co stanowi ograniczenie analizy.

Zgodnie z ChPL Orkambi, zalecana dawka to dwie tabletki przyjmowane co 12 godzin, która może być niższa w szczególnych grupach pacjentów. Do obliczeń upraszczająco przyjęto podstawową dawkę leku, co wydaje się być założeniem konserwatywnym.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, liczba pacjentów, u których oceniana technologia lekowa może być zastosowana wynosi od 240 do 760 osób. W obliczeniach podstawowych przyjęto średnią z tych wyliczeń.

W analizie założono również upraszczająco, że wszyscy pacjenci otrzymają wszystkie dawki terapii przez rok. Przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

Obecnie w Polsce nie ma alternatywnej technologii medycznej, którą produkt leczniczy Orkambi mógłby zastąpić. Jego wprowadzenie do stosowania i finansowania uzupełni dotychczas stosowane leczenie, dlatego poniżej przedstawiono jedynie koszty związane z tym produktem.

Poniżej podano dane wejściowe wykorzystane w oszacowaniach analizy podstawowej.

Tabela 21. Dane wejściowe do obliczeń

Parametr	Wartość	Źródło
Cena Orkambi w Niemczech	12 982,94 €	<a href="https://www.medipreis.de/preisvergleich/orkambi-200-mg-125-mg-filmtabletten-112-st-vertex-pharmaceuticals-germany-gmbh-11526389">https://www.medipreis.de/preisvergleich/orkambi-200-mg-125-mg-filmtabletten-112-st-vertex-pharmaceuticals-germany-gmbh-11526389</a> (17.10.2018)
EUR/PLN	4,2936	<a href="http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html">http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html</a> (17.10.2018)
Liczba tabletek/dobę	4	ChPL Orkambi
Liczba pacjentów	440	Opinie ekspertów (średnia)

Tabela 22. Koszty stosowania leku Orkambi – analiza podstawowa

Koszty stosowania leku Orkambi	Koszt (PLN)
Koszt dobowy/pacjenta	1 990,84
Koszt roczny/pacjenta	727 154,72
Koszt roczny dla płatnika publicznego	319 948 075,39

Stosowanie leku Orkambi, przy przyjętych założeniach, wiąże się z rocznym kosztem dla płatnika publicznego w wysokości 319,95 mln PLN, co stanowi 727,15 tys. PLN na jednego leczzonego pacjenta. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, produkt sprowadzany w ramach tzw. importu docelowego wiąże się z odpłatnością ryczałtową dla pacjenta. W ww. przypadku pacjent ponosiłby koszt w wysokości 3,20 PLN za opakowanie, co pomniejszałoby oszacowany powyżej koszt roczny dla płatnika publicznego o 18,37 tys. PLN oraz koszt roczny/pacjenta o 41,74 PLN.

W niniejszej analizie testowano wpływ zmiany poszczególnych parametrów na jej wyniki.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszt dobowy/pacjenta	Koszt roczny/pacjenta	Koszt roczny dla płatnika publicznego	Źródło
Liczba pacjentów – 240 (wariant minimalny)	1 990,84	727 154,72	174 517 132,03	Opinie ekspertów
Liczba pacjentów – 760 (wariant maksymalny)	1 990,84	727 154,72	552 637 584,76	
Cena Orkambi w Holandii – 472,76 PLN/tabletkę* (6 606,56 € za 60 tabl.)	1 891,06	690 710,30	303 912 531,34	<a href="https://www.medicijnkosten.nl/databank?zoekterm=LUMACAFTOR%20FIVACAFTOR&amp;toedieningsvorm=TABLETTEN%20EN%20CAPSULES">https://www.medicijnkosten.nl/databank?zoekterm=LUMACAFTOR%20FIVACAFTOR&amp;toedieningsvorm=TABLETTEN%20EN%20CAPSULES</a> (17.10.2018)
Cena Orkambii w Wielkiej Brytanii – 348,53 PLN/tabletkę (8000 £ za 112 tabl.)*	1 394,11	509 200,24	224 048 106,86	NICE 2016

\*brak danych dotyczących rodzaju ceny, \*\*cena zbytu netto.

Największy wpływ na wzrost kosztów leczenia produktem Orkambi powodowało przyjęcie maksymalnej liczby pacjentów, którzy mogą stosować ocenianą technologię lekową (760 osób). Założenie to powodowało wzrost kosztów rocznych płatnika publicznego do wysokości 552,64 mln PLN (w tym koszt pacjenta, przy odpłatności ryczałkowej za opakowanie, wynosiłby 31,72 tys. PLN).

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Niniejsza ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del, w trybie tzw. importu docelowego.

W 2016 r. niniejsza technologia lekowa była oceniana w Agencji. W przekazanej Ministrowi Zdrowia opinii Prezesa Agencji (BP.434.7.2016) podsumowano wyniki z opracowanego raportu skróconego Agencji (OT.434.11.2016).

### Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (złóknienie torbielowate, CF) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko CFTR, położonego na długim ramieniu 7. chromosomu. Najczęstszą (ok 66% alleli) anomalią genu CFTR jest delekcja fenyloalaniny w pozycji 508 – F508del. Nieprawidłowa funkcja lub brak białka CFTR prowadzi do zagęszczenia i zwiększenia lepkości wydzieliny w przewodach wyprowadzających, czego konsekwencją jest nieprawidłowa czynność gruczołów wydzielania zewnętrznego oraz zaburzenie funkcji i struktury narządów i układów bezpośrednio z nimi związanych, zwłaszcza układu oddechowego i pokarmowego. O jakości i długości życia zwykle decydują zmiany w układzie oddechowym. Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwiopłucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

W Polsce żyje ok 1 500 chorych z mukowiscydozą, w tym >500 dorosłych. Obecnie w naszym kraju średni wiek tych pacjentów w chwili śmierci wynosi ok. 22-24 lata. Szacuje się, że w krajach europejskich ok. 43% chorych na mukowiscydozę ma homozygotyczną mutację F508del.

### Wytyczne kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono wytyczne kliniczne 5 organizacji, które zalecają stosowanie leczenia objawowego w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą (m.in. leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych, antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych). W 2 wytycznych (europejskich ECFS 2018, brytyjskich NICE 2017) wskazano, że terapia lumakaftorem + iwakaftorem powinna być stosowana u pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją 508del.

Odnaleziono także 10 aktualnych rekomendacji odnoszących się do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR, wydanych przez 8 organizacji. W 3 pozytywnych rekomendacjach (francuskiej, holenderskiej i niemieckich) zwrócono uwagę na skuteczność ocenianego leczenia, brak alternatywnych leków działających na przyczynę choroby lub też akceptowalną cenę leku, którą uzyskano w wyniku negocjacji. 2 z tych rekomendacji odnosiły się do refundacji od  $\geq 12$  r.ż., a 1 z nich od  $\geq 6$  r.ż. W 7 negatywnych rekomendacjach (brytyjska, irlandzka, szkocka, kanadyjskie, holenderska, australijskie) podkreślano nieopłacalność technologii (niewielki efekt w stosunku do dużych kosztów), zbyt wysoką cenę leku, niepewny klinicznie efekt leczenia, brak danych długoterminowych. Przy czym w Irlandii ostatecznie lek wszedł do refundacji, z powodu obniżenia jego ceny w wyniku negocjacji. 5 z tych rekomendacji dotyczyła ocenianego wskazania w grupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat, a 2 z nich  $\geq 6$  lat.

### Komparatory

W Polsce nie ma dostępnej alternatywnej technologii medycznej, która mogłaby zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Orkambi. Aktualnie w leczeniu mukowiscydozy stosuje się i finansuje ze środków publicznych różnego rodzaju leczenie objawowe. Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, zwrócili uwagę na lek zawierający tezacaftor+iwakaftor, który jest obecnie w trakcie rejestracji centralnej.

### Wyniki analizy klinicznej

Analizę kliniczną wykonano w oparciu o przegląd systematyczny. Włączono do niego dwa badania randomizowane porównujące, m.in. LUM 400 mg co 12h + IVA 250 mg co 12h z placebo (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz ich przedłużenia oceniające, m.in. kontynuację LUM 400 mg co 12h + IVA 250 mg co 12h lub zmianę leczenia z placebo na LUM 400 mg co 12h + IVA 250 mg co 12h (PROGRESS).

W metaanalizie badań randomizowanych (TRAFFIC i TRANSPORT) w grupie ocenianej terapii w porównaniu z placebo wykazano istotną statystycznie przewagę odnośnie:

- średniej bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) po 16 i 24 tygodniach w porównaniu do wartości początkowych o 2,8% (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach),
- średniej względnej zmiany ppFEV<sub>1</sub> po 16 i 24 tygodniach w porównaniu do wartości początkowych o 4,8%,

- bezwzględnej zmiany BMI po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej o 0,24 m/kg<sup>2</sup>,
- odsetka pacjentów z względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> o ≥5% (39,0% vs 22,4%),
- liczby zaostrzeń płucnych (152 vs 251).

Nie wykazano istotnie statystycznych różnic między porównywanymi technologiami odnośnie bezwzględnej zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem CFQ-R w domenie objawów ze strony układu oddechowego.

W badaniu PROGRESS różnice istotne statystycznie wykazano w:

- bezwzględnej i względnej zmianie ppFEV<sub>1</sub> po 72 tygodniach w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów, którzy zmienili placebo na ocenianą terapię (wzrost odpowiednio o 1,5% i 2,6%);
- bezwzględnej zmianie BMI po 72 tygodniach w porównaniu do wartości początkowych w obu grupach, czyli kontynuujących oceniane leczenie (zmniejszenie o 0,69 m/kg<sup>2</sup>) oraz tych, którzy zmienili placebo na ocenianą terapię (zmniejszenie o 0,62 m/kg<sup>2</sup>);
- bezwzględnej zmianie kwestionariusza CFQ-R w domenie objawów ze strony układu oddechowego po 72 tygodniach w porównaniu do wartości początkowych w obu grupach (wzrost o 5,7 i 3,3 punktów).

Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie dla bezwzględnej oraz względnej zmiany ppFEV<sub>1</sub> po 72 tygodniach w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów kontynuujących oceniane leczenie.

W badaniu PROGRESS obserwowano także mniejszą liczbę zaburzeń płucnych na pacjento-rok w grupie kontynuującej ocenianą terapię w porównaniu do wartości początkowych (0,65 vs 0,70) oraz podobną do tych, którzy zmienili placebo na ocenianą terapię w porównaniu do wartości początkowych (0,69 vs 0,70).

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (96 tygodni) ze względu na znaczny wzrost osób przerywających leczenie (między 72-96 tyg.) są niepewne.

W badaniach TRAFFIC i TRANSPORT po 24 tygodniach obserwacji zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 95% pacjentów przyjmującą ocenianą terapię i u ok. 96% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących LUM 400 mg + IVA 250 mg były: infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy, kaszel, ból głowy i zwiększona produkcja płwociny (≥15% pacjentów). Ciężkie działania niepożądane raportowano u ok. 11% pacjentów w grupie LUM 400 mg + IVA 250 mg h i u ok. 24% pacjentów w grupie PLC. Należały do nich: infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy, krwioplucie i zespół zaburzeń drożności jelita biodrowego.

W badaniu PROGRES najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, oprócz tych raportowanych już w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT było: krwioplucie (20% pacjentów). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 45% osób (najczęstsze zdarzenia z tego badania były podobne do tych już raportowanych we wcześniejszych badaniach). W badaniu PROGRESS odnotowano 3 zgony, ale żadnego nie uznano za mającego związek z zastosowanym leczeniem.

Wg ChPL Orkambi wskazano, że do bardzo częstych działań niepożądanych (≥1/10) należą: zapalenie jamy nosowej i gardła; ból głowy, zawroty głowy; niedrożność nosa, duszność, mokry kaszel, wzmożona wydzielina płwociny; ból brzucha, ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności; bakterie w płwocinie. Podano także, że ciężkie działania niepożądane (≥ 0,5% pacjentów) obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych (np. zwiększoną aktywność aminotransferaz, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz encefalopatię wątrobową).

### **Analiza kosztów**

Analizę wykonano w celu oszacowania kosztów stosowania leku Orkambi we wskazaniu: mukowiscydoza z mutacją homozygotyczną F508del. Obliczenia wykonano w oparciu o dostępne dane i założenia (m.in. dane dotyczące ceny leku z Niemiec, dawkowanie wg ChPL Orkambi, średnia liczba pacjentów wg opinii ekspertów: 440 osób). Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą odpowiadać na niniejsze leczenie i otrzymają wszystkie dawki ocenianego leku przez pełen rok.

Przy powyższych założeniach, stosowanie leku Orkambi będzie związane z rocznym kosztem dla płatnika publicznego w wysokości 319,95 mln PLN, co stanowi 727,15 tys. PLN na jednego leczonego pacjenta. W przypadku uwzględniania odpłatności ryczałtowej ponoszonej przez pacjenta powyższy roczny koszt dla płatnika publicznego zmniejszy się o 18,37 tys. PLN, a koszt roczny/pacjenta o 41,74 PLN.

Największy wpływ na ww. obliczenia miała liczba pacjentów docelowo leczona produktem Orkambi, która powodowała wzrost rocznych kosztów dla płatnika publicznego o 73% (wariant maksymalny: 760 osób) lub ich spadek o 45% (wariant minimalny: 240 osób) w porównaniu z oszacowaniami podstawowymi.

Największe ograniczenia ww. kalkulacji stanowią niepewne parametry, takie jak: cena leku czy czas leczenia.

**Opinie ekspertów klinicznych**

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję (4/4 osoby) opowiedzieli się za finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych ze względu na: jej skuteczność przy akceptowalnym bezpieczeństwie, refundację tego leku w innych krajach (europejskich, USA i Australii) oraz brak alternatywnych sposobów leczenia przyczynowego. Ponadto jeden z ekspertów klinicznych wspomniał o niewielkim efekcie klinicznym związanym z poprawą badań czynnościowych czy prawdopodobnie korzystniejszych wynikach innego produktu leczniczego zawierającego tezacaftor+iwakaftor – aktualnie w Polsce niedostępnego (jako argumenty przeciwko finansowaniu ocenianej technologii lekowej).

**Uwagi dodatkowe**

Warto zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Orkambi jest zarejestrowany centralnie od 2015 r. Zgodnie z informacjami pozyskanymi od MZ w 2016 r. produkt ten nie był wprowadzony do obrotu w Polsce. W latach 2017-2018 wydano 1 zgodę na sprowadzenie z zagranicy niniejszego produktu Orkambi (w ilości 12 opakowań). Przy czym w ww. okresie nie wydano żadnej zgody na refundację przedmiotowego produktu leczniczego.



## 10. Źródła

Badania	
Konstan 2017	Konstan MW, et al.: Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. <i>The Lancet. Respiratory Medicine</i> . February 2017; Volume 5; 2: 107-118
Wainwright 2015	Wainwright CE, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi: 10.1056/NEJMoa1409547
Rekomendacje kliniczne	
CFF 2016	Lahiri T., Hempstead SE, Brady C, et al.: Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. <i>Pediatrics</i> . 2016; 137 (4): e20151784
CPIC 2014	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of <i>CFTR</i> genotype. <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=48407">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=48407</a>
ECFS 2018	Castellani C, et al.: ECFS best practice guidelines: the 2018 revision, <i>J Cyst Fibros</i> (2018), <a href="https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006">https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006</a>
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis: diagnosis and management (NG78). NICE guideline. Published: 25 October 2017 <a href="http://nice.org.uk/guidance/ng78">nice.org.uk/guidance/ng78</a>
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis (QS168). Quality standard. Published: 18 May 2018 <a href="http://nice.org.uk/guidance/qs169">nice.org.uk/guidance/qs169</a>
PTM 2017	Sands D., I in.: Rekomendacje postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis – CF) dla lekarzy POZ – Kompas CF. <i>Lekarz POZ</i> 2017; 5: 299-322
Rekomendacje finansowe	
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group: lumacaftor/ivacaftor (Orkambi). Reference No. 3629. Appraisal information. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3629">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3629</a> (data dostępu: 22.10.2018 r.)
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group: lumacaftor/ivacaftor (Orkambi). Reference No. 2734. Appraisal information. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2734">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2734</a> (data dostępu: 22.10.2018 r.)
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Lumacaftor / Ivacaftor (Orkambi – Vertex Pharmaceuticals [Canada] Inc.). October 26, 2016.
CADTH 2018	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Common Drug Review: CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). Lumacaftor / Ivacaftor (Orkambi – Vertex Pharmaceuticals [Canada] Incorporated). CADTH Drug Reimbursement Recommendation; Version 1.0; Publication date: October 2018
GB 2016	Gemeinsamer Bundesausschuss: des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. <i>BAnz AT 31.08.2016 B2</i> . Vom 2; Juni 2016
GB 2018	Gemeinsamer Bundesausschuss: des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). <i>BAnz AT 03.09.2018 B2</i> ; Vom 2; August 2018
GVS 2016a	Zorginstituut Nederland: GVS-rapport 16/08 Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi). 12 mei 2016
GVS 2016b	Zorginstituut Nederland: Farmaco-Economisch rapport voor lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote F508del mutatie in het CFTR-gen. Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). 22 september 2016
GVS 2018	Zorginstituut Nederland: GVS-rapport Nieuwe dosering lumacaftor/ivacaftor (Orkambi). Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). 5 april 2018
HAS 2016	Haute Autorité de Santé (HAS): Brief summary of the transparency committee opinion: Orkambi (lumacaftor / ivacaftor), CFTR gene corrector and potentiator. June 2016 <a href="http://nice.org.uk/guidance/ta398">nice.org.uk/guidance/ta398</a>
IQWiG 2016	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte – Nr. 372. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag: G15-14; Version: 1.0. 01.03.2016
IQWiG 2018	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte – Nr. 643. Lumacaftor / Ivacaftor (zystische Fibrose) – Addendum zum Auftrag A18-08. Auftrag: A18-39; Version: 1.0. 10.07.2018
NCPE 2016	National Centre for Pharmacoeconomics: Cost-effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis in patients aged 12 years and older who are homozygous for the F508del mutation in the CFTR gene. June 2016
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Lumacaftor-ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation (TA398). Technology appraisal guidance. Published: 27 July 2016

PBAC 2016a	Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting: Lumacaftor with ivacaftor, lumacaftor 200 mg + ivacaftor 125 mg tablet, 4 x 28, Orkambi, Vertex Pharmaceuticals Pty Ltd.
PBAC 2016b	Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting: Lumacaftor with ivacaftor, Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg Orkambi, Vertex Pharmaceuticals Pty Ltd.
PBAC 2017	Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting: Lumacaftor with ivacaftor, Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg Orkambi, Vertex Pharmaceuticals (Australia) PTY Ltd.
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium: Lumacaftor 200 mg, ivacaftor 125 mg film-coated tablet (Orkambi). SMC No. (1136/16). 08 April 2016
ZN 2017	Zorginstituut Nederland: Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) bij cystische fibrose (CF). 2017
<b>Pozostałe publikacje</b>	
CHMP 2018	Committee for Medicinal Products for Human Use, Summary of opinion (post authorisation) Symkevi tezacaftor / ivacaftor, EMA/CHMP/413708/2018 data dostępu: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-symkevi_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-symkevi_en.pdf</a> 24.10.2018 r.
ChPL Orkambi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orkambi, last update: 03.09.2018 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf</a> data dostępu: 18.10.2018
CMPHU 2017	Committee for Medicinal Products for Human Use, Summary of opinion (post authorisation) Orkambi lumacaftor / ivacaftor, 9 November 2017 EMA/738556/2017 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-orkambi-x-20_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-orkambi-x-20_en.pdf</a> data dostępu: 16.10.2018 r.
EMA RMP 2015	Summary of the risk management plan (RMP) for Orkambi (lumacaftor and ivacaftor), EMA/662624/2015 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/orkambi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/orkambi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> data dostępu: 24.10.2018 r.
EMA RMP 2015	Summary of the risk management plan (RMP) for Orkambi (lumacaftor and ivacaftor) EMA/662624/2015
FDA 2018	FDA: Novel Drug Approvals for 2018 <a href="https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm592464.htm">https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm592464.htm</a> data dostępu: 24.10.2018 r.
Gajewski 2017	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2017, Mukowiscydoza, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017, str. 712-718
HPI 2015	Highlights of Prescribing Information, Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) tablets, for oral use, 2015 <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206038Orig1s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206038Orig1s000lbl.pdf</a> data dostępu: 18.10.2018 r.
HPI Symdeko	Highlights of Prescribing Information, <u>Symdeko (tezacaftor / ivacaftor) tablets; (ivacaftor) tablets, for oral use, 2018</u> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210491lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210491lbl.pdf</a> data dostępu: 24.10.2018 r.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
PPPR 2018	Food and Drug Administration, Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review, August 1,2018 <a href="https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM620259.pdf">https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM620259.pdf</a> data dostępu: 18.10.2018 r.

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania – EmBase (OVID) – 15.10.2018

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	lumacaftor/	734
2.	ivacaftor/	1698
3.	1 and 2	519
4.	ivacaftor plus lumacaftor/	380
5.	Ivacaftor.ab,kw,ti.	1172
6.	lumacaftor.ab,kw,ti.	456
7.	5 and 6	409
8.	orkambi.ab,kw,ti.	106
9.	3 or 4 or 7 or 8	841
10.	cystic fibrosis/	58277
11.	cystic fibrosis.ab,kw,ti.	54966
12.	mucoviscidosis.ab,kw,ti.	495
13.	10 or 11 or 12	68271
14.	9 and 13	677
15.	limit 14 to yr="2016 -Current"	426

Tabela 25. Strategia wyszukiwania – PubMed – 15.10.2018

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Search (#1) AND #4 Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2018/12/31	109
2.	Search (#1) AND #4	129
3.	Search (#2) OR #3	47362
4.	Search mucoviscidosis[MeSH Terms]	33040
5.	Search ((cystic[Title/Abstract]) AND fibrosis[Title/Abstract]) OR mucoviscidosis[Title/Abstract]	43068
6.	Search (((lumacaftor[Title/Abstract]) AND ivacaftor[Title/Abstract]) OR lumacaftor plus ivacaftor[Title/Abstract]) OR orkambi[Title/Abstract]	140

Tabela 26. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library – 16.10.2018

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	MeSH descriptor: [Cystic F brosis] explode all trees	1569
2.	(lumacaftor):ti,ab,kw	93
3.	(ivacaftor):ti,ab,kw	276
4.	#2 and #3	93
5.	(ivacaftor plus lumacaftor):ti,ab,kw	32
6.	(orkambi):ti,ab,kw	15
7.	(cystic f brosis):ti,ab,kw	4630

Numer	Zapytanie	Liczba
8.	(mucoviscidosis):ti,ab,kw	35
9.	#4 or #5 or #6	99
10.	#1 or #7 or #8	4644
11.	#9 and #10 with Cochrane L brary publication date Between Jan 2016 and Dec 2018	67

## 11.2. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

Tabela 27. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z podaniem przyczyny

Publikacja	Powód wykluczenia
Erratum for: Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial.	Niewłaściwa interwencja
Brewington,J.J., McPhail,G.L., and Clancy,J.P. 2016. Lumacaftor alone and combined with ivacaftor: preclinical and clinical trial experience of F508del CFTR correction. Expert Rev.Respir.Med., 10(1): 5-17	Niewłaściwa interwencja
Graeber,S.Y., Dopfer,C., Naehrich,L., Gyulumyan,L., Scheuermann,H., Hirtz,S., Wege,S., Mairbaurl,H., Dorda,M., Hyde,R., Bagheri-Hanson,A., Rueckes-Nilges,C., Fischer,S., Mall,M.A., and Tummmler,B. 2018. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. Am.J.Respir.Crit Care Med., 197(11): 1433-1442	Typ badania: obserwacyjne
Hubert,D., Chiron,R., Camara,B., Grenet,D., Prevotat,A., Bassinet,L., Dominique,S., Rault,G., Macey,J., Honore,I., Kanaan,R., Leroy,S., Desmazes,D.N., and Burgel,P.R. 2017. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. J.Cyst.Fibros., 16(3): 388-391	Typ badania: obserwacyjne
Jennings,M.T., Dezube,R., Paranjape,S., West,N.E., Hong,G., Braun,A., Grant,J., Merlo,C.A., and Lechtzin,N. 2017. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. Ann.Am.Thorac.Soc., 14(11): 1662-1666.	Typ badania: obserwacyjne
Labaste,A., Ohlmann,C., Mainguy,C., Jubin,V., Perceval,M., Coutier,L., and Reix,P. 2017. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. J.Cyst.Fibros., 16(6): 709-712.	Typ badania: obserwacyjne
Murer,C., Huber,L.C., Kurowski,T., Hirt,A., Robinson,C.A., Burgi,U., and Benden,C. 2018. First experience in Switzerland in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients with end-stage pulmonary disease enrolled in a lumacaftor-ivacaftor therapy trial - preliminary results. Swiss.Med.Wkly., 148: w14593	Typ badania: obserwacyjne
Taylor-Cousar,J.L. 2018. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. Journal of Cystic Fibrosis, 17(2): 228-235.	Typ badania: obserwacyjne
Elborn JS, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. Lancet Respir Med. 2016 Aug;4(8):617-626	Analiza na podgrupach chorych
McColley SA, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. J Cyst Fibros. 2018 Aug 23. pii: S1569-1993(18)30719-7	Analiza na podgrupach chorych

### 11.3. Diagram PRISMA

