



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 107/2018 z dnia 29 października 2018 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orkambi
(lumakaftor+iwakaftor) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja
homozygotyczna F508del

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki á 200 + 125 mg, we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis – CF) jest jedną z najczęściej występujących genetycznie uwarunkowanych chorób o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko CFTR (ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Najczęstszą (ok 66% alleli) spośród opisanych anomalii genu CFTR jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 – F508del. O jakości i długości życia pacjentów chorych na mukowiscydozę decydują zwykle zmiany w układzie oddechowym. W Polsce żyje ok 1 500 chorych z mukowiscydozą, w tym ponad 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.

Lumakaftor (LUM) 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 (IVA) 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.

Według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, oceniana technologia lekowa może być zastosowana u ok 240-760 osób (28-50%).

W 2016 r. niniejsza technologia lekowa była oceniana w Agencji.

Dowody naukowe



Analizę kliniczną wykonano w oparciu o przegląd systematyczny. Włączono do niego dwa badania randomizowane porównujące zastosowanie LUM) + IVA z placebo (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz ich przedłużonego zastosowania (PROGRESS).

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

W badaniu PROGRESS (obserwacje 2 letnie) różnice istotne statystycznie wykazano w bezwzględnej i względnej zmianie ppFEV1, bezwzględnej zmianie BMI oraz bezwzględnej zmianie jakości życia mierzonej kwestionariuszem CFQ-R w domenie objawów ze strony układu oddechowego. Nie wykazano natomiast różnic znamiennych statystycznie dla bezwzględnej oraz względnej zmiany ppFEV1 po 72 tygodniach w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów kontynuujących oceniane leczenie.

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 + IVA były: infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy, kaszel, ból głowy i zwiększona produkcja płwociny ($\geq 15\%$ pacjentów). Ciężkie działania niepożądane raportowano u ok. 11% pacjentów w grupie leczonej i u ok. 24% pacjentów w grupie placebo. 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, odnotowano 3 zgony, ale żadnego nie uznano za mającego związek z zastosowanym leczeniem.

Przeanalizowano dodatkowo wytyczne kliniczne 5 organizacji, które w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą zalecają przede wszystkim stosowanie leczenia objawowego (m.in. leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych, antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych). Jedynie w 2 wytycznych (europejskich ECFS 2018, brytyjskich NICE 2017) wskazano,

że u pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją 508del powinna być stosowana terapia lumakafotem + iwakaftorem.

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 dodatkowo uwagę na stosunkowo niewielki efekt istotny klinicznie produktu leczniczego Orkambi oraz na fakt, że w trakcie rejestracji centralnej jest obecnie nowy lek działający przyczynowo, który zawiera tezacaftor i iwakaftor.

Problem ekonomiczny

Analizę kosztów wykonano w oparciu o dostępne dane i założenia (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. Największy wpływ na ww. obliczenia miała liczba pacjentów docelowo leczona produktem Orkambi, natomiast największe ograniczenia ww. kalkulacji stanowią niepewne parametry, takie jak: cena leku czy czas leczenia.

Przeanalizowano również aktualne rekomendacje odnoszące 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 ≥ 12 r.ż., a 1 z nich od ≥ 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 ≥ 12 lat, a 2 z nich ≥ 6 lat.

Główne argumenty decyzji

Stosunkowo niewielka skuteczność kliniczna leku, opisana jedynie na podstawie oceny punktów zastępczych, brak jednoznacznej poprawy jakości życia i przede wszystkim olbrzymie koszty leczenia spowodowały, że w wielu krajach lek ten nie jest refundowany. Pozytywne rekomendacje refundacyjne zostały wydane

jedynie w Francji, Holandii i Niemczech. Natomiast w negatywnych rekomendacjach, m.in. brytyjskiej, irlandzkiej, szkockiej, kanadyjskiej, podkreślano nieopłacalność tej technologii, zwracając uwagę na zbyt wysoką cenę leku oraz niepewny klinicznie efekt leczenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.31.2018 „Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del”. Data ukończenia: 24 października 2018.