



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Orkambi
(lumakaftor+iwakaftor)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem
w skojarzeniu z iwakaftorem
(ICD-10 E84)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.36.2019

Data ukończenia: 05.09.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BMI	indeks masy ciała (ang. body mass index)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CF	Mukowiscydoza, zwłóknienie torbielowate (ang. cystic fibrosis)
CFF	amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy (ang. Cystic Fibrosis Foundation)
CFQ-R	poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie (ang. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)
CFTR	mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
ECFS	Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. European Cystic Fibrosis Society)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IWA	iwakaftor
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KOMPAS	reKOMendacje PostępowANIA w mukowiscydozie opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci
LCI (LCI_{2,5})	indeks klirensu płuc; liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5% stężenia początkowego (ang. lung clearance index)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LUM	lumakaftor
LY	lata życia (ang. life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference)
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium chain triglycerides)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
ppFEV1	przewidywana nasiloną objętość wydechowa w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach (ang. percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RBHT	ang. Royal Brompton and Harefield Hospital – królewski szpital w Brompton i Harefield
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
r.ż.	rok życia
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
Technologia	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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
VCmax	maksymalna pojemność życiowa (objętość powietrza, jaką można wprowadzić do płuc od poziomu maksymalnego wydechu do poziomu maksymalnego wdechu) uzyskana w czasie pomiaru (ang. maximal vital capacity)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFAZ	współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku (ang. weight for age z-score)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ang. World Health Organization Monitoring Centre)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.6. Ocena Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	57
4.3.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60
4.5. Komentarz Agencji	67
5. Ocena analizy ekonomicznej	75
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	75
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	75
5.1.3. Dane wejściowe do modelu	79
5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	83
5.3.1. Wyniki analizy podstawowej	83
5.3.2. Wyniki analizy progowej	85
5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości	85
5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	91
5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	91
5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu	92
5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	92
5.4.4. Obliczenia własne Agencji	93
5.5. Komentarz Agencji	93
6. Ocena analizy wpływu na budżet	95
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	95
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	95
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	96
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	97

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	98
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	99
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	101
6.4.	Komentarz Agencji	101
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	103
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	104
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	105
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	109
11.	Kluczowe informacje i wnioski	110
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	115
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	116
14.	Źródła.....	117
15.	Załączniki.....	120

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 04.07.2019
PLR.4600.191.2019.PB.IV, PLR.4600.191.2019.PB.IV, PLR.4600.193.2019.PB.IV, PLR.4600.194.2019.PB.IV

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor)
-

Wnioskowana technologia:

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulát, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulát, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909.

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulát, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800
- [redacted];
 - Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulát, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701
- [redacted];
 - Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902
- [redacted];
 - Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909
- [redacted].
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlandia

Wnioskodawca:

Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Emilii Plater 53
00-113, Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.07.2019 r., znak PLR.4600.191.2019.PB.IV, PLR.4600.192.2019.PB.IV, PLR.4600.193.2019.PB.IV oraz PLR.4600.194.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 04.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulát, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulát, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909,

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.07.2019 r., znak OT.4331.36.2019.PK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.08.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza kliniczna: "Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza ekonomiczna: "Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: "Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Odpowiedź na pismo OT.4331.36.2019.PK.2 – odpowiedzi i wyjaśnienia w związku z pismem informującym o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych (...);
- Analiza ekonomiczna: "Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 06.08.2019 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 06.08.2019 r.;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800; Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701; Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902; Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909
Kod ATC	R07AX30
Substancja czynna	lumakaftor+iwakaftor
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Produkt Orkambi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu CF. 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. Przyjmowanie produktu Orkambi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia. Produkt Orkambi należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcze należy spożyć tuż przed przyjęciem tabletki lub tuż po jej przyjęciu. Tabletki <u>6-11 lat</u> Dawka produktu leczniczego Orkambi to dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin. Całkowita dawka dobową wynosi 400 mg lumakaftoru/500 mg iwakaftoru. <u>12 lat i starsi</u> Dawka produktu leczniczego Orkambi to dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin. Całkowita dawka dobową wynosi 800 mg lumakaftoru/ 500 mg iwakaftoru. Granulaty <u>2 do 5 lat i o masie ciała poniżej 14 kg</u> Dawka produktu leczniczego Orkambi to jedna saszetka zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin Całkowita dawka dobową wynosi: 200 mg lumakaftoru/250 mg iwakaftoru. <u>2 do 5 lat i o masie ciała 14 kg lub większej</u> Dawka produktu leczniczego Orkambi to jedna saszetka zawierająca 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru co 12 godzin. Całkowita dawka dobową wynosi 300 mg lumakaftoru / 376 mg iwakaftoru. <u>6 lat i starsi</u> Informacje: patrz ChPL dla produktu leczniczego Orkambi w tabletkach
Dawkowanie	
Droga podania	Tabletki / granulaty - podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 niewielekim prawdopodobieństwem otwarcia kanału (upośledzone bramkowanie kanału). Lumakaftor jest substancją korygującą białko CFTR, która działa bezpośrednio na białko F508del-CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Iwakaftor jest substancją wzmacniającą działanie białka CFTR, która nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy, za pomocą których lumakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały poznane.

Źródło: ChPL Orkambi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 listopada 2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Tabletki Orkambi wskazane są w leczeniu mukowiscydozy (ang. cystic fibrosis, CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Produkt leczniczy Orkambi w postaci <u>granulatu</u> wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy (ang. cystic fibrosis, CF) u dzieci w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.
Status leku sierocego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Zródło: ChPL Orkambi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) była przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie.

W roku 2016 (zlecenie numer 086/2016w w BIP Agencji) Agencja przygotowała skrócony raport na potrzeby Ministra Zdrowia dotyczący zasadności stosowania i/lub finansowania terapii produktem leczniczym Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) we wskazaniu mukowiscydoza, przy potwierdzonej badaniami genetycznymi mutacji genu CFTR typu F508del/F508del.

W 2018 roku (zlecenie numer 136/2018 w BIP Agencji) przeprowadzono również ocenę zasadności wydawania zgody na refundację Orkambi sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2019 r. poz. 499, z późn. zm.), tzw. „import docelowy”, we wskazaniu mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del. Poniżej przedstawiono skrótkowo Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa Agencji wydane do powyższego zlecenia.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor),

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

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/136/SRP/U_40_401_181029_stanowisko_107_ORKAM_BI_import.pdf

Rekomendacja nr 105/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del:

„Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Orkambi (Lumacaftor+Iwacaftor), tabletki á 200 + 125 mg we wskazaniu: mukowiscydoza – mutacja homozygotyczna F508del.” Pełna treść rekomendacji:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/136/REK/RP_105_2018_Orkambi.pdf

3.1.1.4. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Orkambi, granulaty, 150+188 mg, 56, szasz., EAN: 00351167131800 - [redacted]; Orkambi, granulaty, 100+125 mg, 56, szasz., EAN: 00351167131701 - [redacted]; Orkambi, tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902 - [redacted]; Orkambi, tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.1.5. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[redacted]

3.1.1.6. **Ocena Agencji**

Analizy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, [redacted]. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania.

Rozpatrywana technologia była już przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku, otrzymała negatywną rekomendację zarówno Prezesa Agencji jak i Rady Przejrzystości. Należy zwrócić jednak uwagę, że powyższe decyzje dotyczyły odmiennego sposobu finansowania, tzw. „importu docelowego”.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i objawy

Mukowiscydoza (zwtóknienie torbielowate, ang. cystic fibrosis – CF) jest jedną z najczęściej występujących w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowanych chorób o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Jej przyczyn 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 takżę za transport węglowodorów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyn braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilořci i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upořledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartořci wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewntrzydzielniczych (panegzokrynopatia) [Gajewski 2017]. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upořledzenia drożnořci, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewntrzydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żólciovyy, jelita). W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upořledza klirens śluzowo-rzęskowy, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia flor patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upořledzajc dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tuszczów) [PTM 2017].

Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmu prowadzącego do zmniejszenia ilořci i/lub sprawnořci białka. Najczęstsza (ok 66% alleli) spořród 2 017 opisanych do maja 2017 r. anomalii genu CFTR jest delecja fenylalaniny w pozycji 508 – F508del [Gajewski 2017].

Epidemiologia

Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich. Przez kilka lat źródełm informacji na temat populacji chorych z CF był Polski Rejestr Mukowiscydozy. Rejestr prowadzony był do końca 2012 roku i obejmował ok. 1552 żyjących chorych, w tym 1017 dzieci (65,5%) oraz 535 dorosłych (34,5%). W 2015 roku, w ramach „Audytu ořrodków leczenia mukowiscydozy”, przeprowadzono badanie ankietowe, które pozwoliło oszacować liczbę żyjących chorych na blisko 2000. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie dostępane dane (wyniki rejestru prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków, prowadzonego w Polsce od 2009 roku, oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. W związku z prowadzoną, u wszystkich noworodków w Polsce, przesiewową diagnostyk mukowiscydozy – programem zainicjowanym w 2006 roku – mamy do czynienia ze stosunkowo skutecznym sposobem identyfikacji pacjentów. Na podstawie danych wynikających z programu przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie [Sands 2019]

Mukowiscydoza dotyka ok. 70 000 ludzi na świecie. W USA i Europie wřród pacjentów z CF około 49% to osoby dorosłe, a 52% to męzczyźni. Mukowiscydoza dotyka wszystkich ras i grup etnicznych. Wřród 22 krajów europejskich szacuje się, że 43% chorych na CF ma homozygotyczną mutację F508del [EMA RMP 2015]. W Europie częstořć 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 [Gajewski 2017].

Diagnostyka

W 2009 r. w całej Polsce wprowadzono badanie przesiewowe noworodków, które ma czułořć 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. 24 lata (choć najstarsi żyjący w Polsce pacjenci mają >40 lat). W Polsce dorořli stanowią >33% chorych (w USA >48%, a w UK >55%). Najczęstsza przyczyn zgonu (>90%) jest niewydolnořć oddechowa, dlatego wskaźniki czynnořciowe układu oddechowego (zwłaszcz FEV₁) mają największą wartořć rokowniczą. Do niedawna połowa chorych z FEV₁ <30% lub PaCO₂ >50 mmHg, bądź PaO₂ <55 mg Hg umierała przed upływem 24 miesięcy, ale obecnie stosowane metody leczenia poprawiły przeżywalnořć. Postępujące pogorszenie wydolnořci oddechowej ogranicza aktywnořć chorych, w tym możliwořć nauki i pracy, natomiast utrzymywanie aktywnořci poprawia jakořć życia.

Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywnořć oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwioplucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny. Powikłania ze strony układu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeźeli nie prowadz do niedożywienia [Gajewski 2017].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. Dr hab. Halina Batura-Gabryel - Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc			
Mukowiscydoza u chorych w wieku 2 lat i starszych z mutacją F508del na obu allelach	ok. 2 400 (ogólna liczba chorych na CF w Polsce – przyp. analityka)	8-90	ok.650 (32% populacji pacjentów)
Dane NFZ			
Mukowiscydoza ICD-10 E 84 (wraz z podkodami) Bez wyszczególnienia typu mutacji – całość populacji z mukowiscydozą	Pacjenci w wieku powyżej 2 r. ż.		
	2014: 2 551 ; 2015: 2 461 ; 2016: 2 506 ; 2017: 2 469 ; 2018: 2 515		
	Pacjenci w wieku 2-5 lat		
	2014: 484 ; 2015: 431 ; 2016: 440 ; 2017: 467 ; 2018: 487		
	Pacjenci w wieku 6-11 lat		
	2014: 498 ; 2015: 522 ; 2016: 515 ; 2017: 510 ; 2018: 536		
	Pacjenci w wieku powyżej 12 r. ż.		
2014: 1 569 ; 2015: 1 508 ; 2016: 1 551 ; 2017: 1 492 ; 2018: 1 492			

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia mukowiscydozy, w dniu 4 września 2019 r. (data ostatniego wyszukiwania) przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);

W przeglądzie uwzględniono jedynie prace w języku polskim i angielskim. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne (CFF 2013, CFF 2018, ECFS 2018, NICE 2017, NICE 2018, RBHT NHS 2017) i 2 wydane przez polskie organizacje (KOMPAS 2017, PTM 2009), które opisują bieżące standardy postępowania w leczeniu mukowiscydozy.

Zarówno wytyczne zagraniczne jak i polskie zaznaczają, że CF jest chorobą wieloukładową wymagającą zaangażowania szerokiego grona specjalistów. Terapia powinna obejmować profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy. Rekomendowane jest stosowanie antybiotykoterapii, leków mukolitycznych i hipertonicznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciw zapalnym oraz leków przeciwgrzybiczych.

Poniżej zebrano informacje dotyczące wnioskowanej interwencji.

Amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy (ang. Cystic Fibrosis Foundation, CFF 2018) zaleca stosowanie LUM+IWA w chorych z homozygotyczną mutacją F508del w wieku powyżej 6 r. ż., dla pacjentów młodszych komitet nie wydał rekomendacji. Rekomendacje dla poszczególnych grup wiekowych mają różną siłę ze względu

na jakość dowodów. Dla pacjentów w wieku 6-11 lat rekomendacja jest warunkowa ze względu na bardzo niską jakość dowodów, warunkowe są również rekomendacje dla starszych pacjentów z ppFEV1>90% (niska jakość dowodów). W przypadku pacjentów w wieku 12 lat i starszych z poziomem ppFEV1 <40-90% rekomendacja jest silna, a jakość dowodów umiarkowana. Również Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. European Cystic Fibrosis Society, ECFS 2018) stwierdza, że LUM+IWA **powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del**, zwrócono jednak uwagę na fakt, terapia może powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania.

Wytyczne NICE 2017/2018 oraz RBHT NHS 2017 nie są stricte wytycznymi klinicznymi, lecz rekomendacjami refundacyjnymi. W dokumentach zwrócono uwagę na skuteczność LUM+IWA, jednak ze względu na wysokie koszty terapia ta nie jest zalecana.

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie odnoszą się do terapii LUM+IWA, jednakże wskazują, iż nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR (do których można zaliczyć Orkambi), mogą stać się przełomowe i spowodować zmianę przebiegu choroby. Również wytyczne PTM z 2009 r. nie zawierają informacji odnośnie wnioskowanej terapii, należy jednak zauważyć, że Orkambi zostało dopuszczone do obrotu w roku 2015, zatem 6 lat po publikacji wspomnianego dokumentu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane pochodzące z odnalezionych dokumentów w podziale na zalecenia ogólne, profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki oraz leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mukowiscydozy

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Zalecenia ogólne	
KOMPAS 2017 (Polska)	Mukowiscydoza jako choroba złożona, wieloukładowa wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów w diagnostykę i leczenie powikłań oraz chorób towarzyszących. Postępowanie z chorym musi być wielospecjalistyczne, kompleksowe i powinno obejmować: profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych, leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF. Obecne strategie postępowania z chorym na CF mają na celu wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia. Obejmują one wczesne rozpoznanie, intensywne wsparcie żywieniowe, poprawę klirensu śluzowo-rzęskowego i ewakuacji wydzieliny, wczesne rozpoczęcie terapii przeciwbakteryjnej i przeciwwzapalnej, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, wczesne rozpoznawanie i leczenie powikłań, a także postępowanie zapobiegające zakażeniom krzyżowym. Skojarzone leczenie powinno być wprowadzone w momencie rozpoznania, modyfikowane na każdym etapie choroby i kontynuowane przez całe życie chorego.
PTM 2009 (Polska)	Leczenie chorych na CF musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono: profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.
ECFS 2018 (Europa)	Optymalną opiekę na chorymi z mukowiscydozą może zapewnić multidyscyplinarny zespół obejmujący specjalistów (lekarzy, fizjoterapeutów, mikrobiologów, farmaceutów, dietetyków, psychologów i in.).
NICE 2018, NICE 2017 (Wielka Brytania)	Optymalną opiekę na chorymi z mukowiscydozą może zapewnić multidyscyplinarny zespół obejmujący co najmniej 1 ze specjalistów tj. lekarzy, pielęgniarek, fizjoterapeutów, dietetyków, farmaceutów, psychologów. Wyniki badań chorych na CF powinny być corocznie oceniane przez multidyscyplinarny zespół (NICE 2018).
RBHT NHS 2017 (Anglia)	Terapia chorych na CF musi być kompleksowa i prowadzona przez multidyscyplinarny zespół.
Profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej	
KOMPAS 2017	<u>Fizjoterapia</u> – skuteczne oczyszczanie dróg oddechowych jest niezmiernie istotną składową leczenia CF. W celu spowolnienia postępu choroby oskrzelowo-płucnej należy systematycznie, kilkakrotnie w ciągu dnia wykonywać fizjoterapię, by zapobiec zaleganiu wydzieliny, zapaleniu i zakażeniu dróg oddechowych. Stosuje się wiele metod drenażowych, które należy dobierać indywidualnie w zależności od wieku, możliwości współpracy z pacjentem, zaawansowania choroby, powikłań, chorób towarzyszących. Zalecenia dotyczące fizjoterapii od momentu jej włączenia poprzez kolejne modyfikacje powinny być opracowywane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu CF i stanowiącego część złożonego zespołu leczniczego.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leki mukolityczne</u> – są lekami pierwszego rzutu w mukowiscydozie, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Preparaty N-acetylo-cysteiny lub ambroksolu stosowane są doustnie lub w nebulizacji. Jednak lekami o udowodnionej skuteczności w CF są jedynie: domaza alfa (Pulmozyme®) i hipertoniczny roztwór chlorku sodu.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki). By zapobiec doraźnie skurczowi oskrzeli, najczęściej stosowane są leki krótko działające: przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią, przed wziewnym podaniem antybiotyku, przed nebulizacją hipertonicznego roztworu chlorku sodu.</p> <p><u>Leki przeciwzapalne</u> – poprawiają czynność płuc oraz zmniejszają częstość zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych. W ramach leczenia przeciwzapalnego stosuje się m.in. makrolidy (azytromycyna), NLPZ (ibuprofen), czy GKS. Jednakże sGKS i wGKS nie są obecnie stosowane rutynowo jako leki przeciwzapalne w CF, ale mogą być zalecane chorym z towarzyszącą astmą oskrzelową.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – intensywna antybiotykoterapia powinna być skierowana przeciw typowym dla CF patogenom i obejmować: profilaktykę zakażeń, próby eradykacji pierwszorazowych zakażeń, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych oraz zakażeń przewlekłych. U chorych na CF należy stosować wysokie dawki antybiotyków (podawanych doustnie, dożylnie, wziewnie) zapewniające osiągnięcie stężenia terapeutycznego w tkance płucnej. Leczenie zaostrzeń powinno trwać odpowiednio długo (zwykle 2-3 tygodni, ale przynajmniej 1 tydzień po ustąpieniu objawów klinicznych) w zależności od stanu chorego i uzyskania poprawy klinicznej. W przypadku zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych, chory powinien być skierowany do szpitala celem antybiotykoterapii dożylniej.</p> <p>Stosowane antybiotyki doustne i wziewne obejmują następujące leki: amoksycylina, amoksycylina +kw.klawulanowy, azytromycyna, cyprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna, linezolid, metronidazol, moksyflokscacyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol +trimethoprim, tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo, kolistymetaz sodowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa, aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji, wankomycyna pozajelitowo, gentamycyna pozajelitowo, meropenem pozajelitowo, amikacyna pozajelitowo, ceftazydym pozajelitowo.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – <i>Aspergillus</i> (kropidlak) jest najczęściej izolowanym grzybem u chorych na CF i może spowodować kilka chorób płuc: zakażenie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli o etiologii <i>Aspergillus</i>), alergiczną aspergillozę oskrzelowo-płucną, grzybniaka (<i>aspergilloma</i>), inwazyjną aspergillozę płuc. Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych obejmują: itraconazol doustnie, vorikonazol doustnie, amfoterycynę wziewnie, najczęściej razem z GKS.</p>
PTM 2009	<p><u>Fizjoterapia</u> – stanowi podstawę leczenia i zapobiegania postępowi choroby oskrzelowo-płucnej. Musi być stosowana codziennie, również u chorych, którzy nie wykazują objawów ze strony układu oddechowego. Powinna być kontynuowana przez całe życie chorego i traktowana jako obowiązkowy zabieg higieniczny. Celem fizjoterapii układu oddechowego jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych realizowane za pomocą różnych technik drenażowych.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej. Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii, zazwyczaj 14-dniowego leczenia dożylnego, a w łagodniejszych przypadkach leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej. Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych.</p> <p>Leczenie empiryczne przy braku wyniku badań bakteriologicznych obejmuje: aminoglikozyd + ceftazydym.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – są stosowane w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu. Jednak najlepsze efekty uzyskuje się stosując dornazę alfa i hipertoniczne roztwory chlorku sodu. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia dornazą alfa obejmują: potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy, obecność choroby oskrzelowo-płucnej, dobra współpraca chorego w czasie zabiegów inhalacyjnych i fizjoterapeutycznych, u dzieci <5. r.ż. oraz u chorych z FEV1 <40% wartości należnej wskazania do stosowania leku ustala się indywidualnie.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – krótko- i długodziałające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-mimetyki) stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli. Leki krótko działające z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów chlorku sodu. W czasie leczenia konieczna jest okresowa kontrola skuteczności działania tej grupy leków.</p> <p><u>wGKS</u> – są stosowane w przypadkach współistniejącej nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej.</p> <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u> – wskazania do przewlekłego, wieloletniego leczenia przeciwzapalnego powinny ustalać wyłącznie ośrodek specjalistyczny, kontrolujący efekty terapii i jej skutki uboczne. W leczeniu stosowane są makrolidy (azytromycyna), NLPZ i sGKS.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> (stosowane np. w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej) – obejmują m.in. itraconazol w skojarzeniu z GKS.</p>
CFF 2018	<p><u>Iwakaftor</u> jest zalecany do stosowania u następujących grup chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2.-5. r.ż. z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [n/d]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i >90%, niska jakość dowodów dla ppFEV1 40-90%]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H poniżej 2. r.ż.</p> <p><u>IWA</u> nie jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 0.-5. r.ż. z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]. <p><u>Iwakaftor w skojarzeniu z lumakaftorem</u> jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR w wieku 0-5 lat.</p>
CFF 2013	<p><u>Iwakaftor</u> silnie zalecany jest u chorych w wieku ≥6 lat z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR [A].</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tobramycyna w inhalacji silnie zalecana jest u chorych z umiarkowaną (FEV1 40-69% wartości należnej) do ciężkiej (FEV1 <40% wartości należnej) postacią choroby w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [A]; u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby (FEV1 70-89% wartości należnej) zalecenie to jest umiarkowane [B]; ⊗ azytromycyna jest zalecana u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [B]; ⊗ profilaktyczne, doustne stosowanie antybiotyków przeciwgronkowcowych nie jest zalecane u chorych na CF [D], natomiast u chorych w wieku ≥6 lat i z przewlekłym zakażeniem <i>S. aureus</i>, dowody są niewystarczające by wydać odpowiednie zalecenie [I]; ⊗ ze względu na brak wystarczających dowodów, nie można określić zaleceń dla przewlekłego stosowania wziewnych antybiotyków tj. karbenicylina, ceftazydim, kolistyna, gentamycyna [I]; ⊗ ze względu na brak wystarczających dowodów, nie można określić zaleceń dot. rutynowego, przewlekłego stosowania doustnych antybiotyków u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [I]; ⊗ aztreonam w postaci wziewnej u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby silnie zalecany jest u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [A]. u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby zalecenie to jest umiarkowane [B];

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ azytromycyna stosowana przewlekłe jest zalecana u chorych w wieku ≥ 6 lat i brakiem przewlekłego zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [C]. <p><u>Leki mukolityczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dornaza alfa stosowana przewlekłe jest silnie zalecana jest u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby w wieku ≥ 6 lat [A]; u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby lub brakiem objawów zalecenie to jest umiarkowane [B]; ⊗ przewlekłe stosowanie hipertonicznego roztworu chlorku sodu jest zalecane u chorych w wieku ≥ 6 lat [B]; ⊗ nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. stosowania wziewnie lub doustnie N-acetylo-cysteiny lub glutationu w postaci wziewnej u chorych ≥ 6 lat [I]. <p><u>Leki przeciwzapalne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ sGKS i wGKS nie są zalecane do rutynowego stosowania u chorych w wieku ≥ 6 lat bez astmy lub alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej [D]; ⊗ przewlekłe stosowanie ibuprofenu zalecane jest u chorych w wieku 6-17 lat z FEV1 $\geq 60\%$ wartości należytnej [B], u chorych ≥ 18. r.ż. dowody są niewystarczające by wydać rekomendację [I]. <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. stosowania wziewnych leków antycholinergicznym, przewlekłego stosowania wziewnych beta-2-mimetyków u chorych ≥ 6. r.ż. [I]; <p><u>Modyfikatory leukotrienu</u> – nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. ich stosowania u chorych ≥ 6. r.ż. [I].</p>
ECFS 2018	<p><u>Iwakafator</u> – należy rozważyć zastosowanie iwakaftoru w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Iwakafator wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami związanymi z resztkową czynnością białka CFTR. <u>Iwakafator + lumakafator powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del.</u> Iwakafator lub iwakaftor + lumakafator mogą powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – w nowych zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> wytyczne zalecają stosowanie tobramycyny wziewnie w skojarzeniu z kolistyną w nebulizacji i cyprofloksacyną doustnie. W zakażeniach przewlekłych stosowana jest wziewna tobramycyna, aztreonam w postaci lizyny oraz kolistyna.</p> <p><u>Fizjoterapia</u> – wskazane jest jej stosowanie w ramach złożonego systemu opieki nad chorym.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – zaleca się stosowanie dornazy alfa, ze względu na jej udowodnioną skuteczność w terapii chorych na CF.</p> <p><u>Terapia nawilżająca drogi oddechowe</u> – stosuje się inhalacje hipertonicznym roztworem chlorku sodu i mannitolem.</p> <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u> – stosowane są NLPZ. GKS nie wykazały skuteczności u chorych na CF, za wyjątkiem osób ze współistniejącą astmą.</p> <p><u>Makrolidy (azytromycyna)</u> – stosowane są ze względu na ich działanie przeciwzapalne i zwalczające zakażenie.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – zaleca się ich stosowanie z/bez GKS w alergicznej aspergilozie oskrzelowo-płucnej.</p>
NICE 2018, NICE 2017	<p>Iwakafator + lumakafator – lek nie jest obecnie zalecany w terapii chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (główną przyczyną takiej decyzji jest wysoki koszt leku) (NICE 2016).</p> <p>Fizjoterapia – chorych i/lub ich opiekunów należy poinstruować na temat odpowiednich technik drenażu płuc.</p> <p>Leki mukolityczne – zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na CF z towarzyszącą chorobą płuc. Lekiem pierwszego wyboru jest dornaza alfa. W przypadku nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, należy rozważyć terapię skojarzoną z hipertonicznym roztworem chlorku sodu lub monoterapię hipertonicznym roztworem chlorku sodu. U dzieci i młodzieży, którzy nie mogą stosować dornazy alfa i hipertonicznego roztworu chlorku sodu z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie mannitolu w proszku do inhalacji. U dorosłych chorych, mannitol można także zastosować w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, i u których obserwuje się gwałtowny spadek czynności płuc (spadek FEV1 $>2\%$ rocznie) i u których inne środki osmotyczne nie są uważane za odpowiednie.</p> <p>U chorych na CF z klinicznymi objawami choroby płuc należy zastosować dornazę alfa jako lek pierwszego wyboru (NICE 2018).</p> <p>Antybiotykoterapia – w przypadku profilaktyki i zakażenia <i>S. aureus</i> zalecana jest flukloksacylina lub inny antybiotyk doustny w ramach leczenia profilaktycznego. W przewlekłych zakażeniach lub zakażeniach szczepami opornymi (MSSA (ang. methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> – <i>S. aureus</i> wrażliwy na metycylinę), MRSA) należy rozważyć zastosowanie długoterminowej antybiotykoterapii (w tym dożylniej). W przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i>, zalecana jest eradykacja doustnym/dożylnym antybiotykiem łącznie z antybiotykiem wziewnym. W przewlekłym zakażeniu zalecane jest stosowanie antybiotyku wziewnego. Należy rozważyć nebulizację kolistyną jako terapię I rzutu. W pozostałych przypadkach można zastosować</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>nebulizację aztreonamem, czy tobramycyną. W leczeniu B. cepacia complex w ramach eradykacji i leczenia przewlekłego zaleca się antybiotykoterapię złożoną z dożylnych postaci leków. Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń H. influenzae, czy Mycobacteria.</p> <p>U chorych na CF z przewlekłym zakażeniem P. aeruginosa należy zastosować antybiotyki wziewne (NICE 2018).</p> <p>Leki przeciwgrzybicze – nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych w zakażeniu układu oddechowego Aspergillus fumigatus complex u stabilnych chorych na CF. Leczenie należy podjąć u chorych z pogarszającym się stanem zdrowia.</p> <p>Leki przeciwzapalne – u chorych z mukowiscydozą i pogarszającą się funkcją płuc lub powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w obrębie płuc, należy stosować długoterminowe leczenie azytromycyną w dawce immunomodulującej. W przypadku chorych, u których utrzymuje się pogorszenie czynności płuc lub nie ustępują zaostrzenia płucne podczas długotrwałego leczenia azytromycyną, należy przerwać stosowanie leku i rozważyć doustne podanie kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania wGKS w ramach leczenia immunomodulującego u chorych na mukowiscydozę.</p>
RBHT NHS 2017	<p>Iwakaftor oraz iwakaftor + lumakaftor – iwakaftor zalecany jest już u dzieci od 2. r.ż. z mutacjami bramkowania genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Mimo, że iwakaftor w połączeniu z lumakaftorem wykazuje skuteczność w terapii chorych z mutacją F508del genu CFTR, nie jest on finansowany, ze względu na brak efektywności kosztowej. Część chorych ma jednak dostęp do leku w ramach specjalnego programu dla indywidualnych chorych.</p> <p>Fizjoterapia – w celu skutecznego oczyszczania dróg oddechowych.</p> <p>Leki mukolityczne – w leczeniu zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, przede wszystkim dornaza alfa oraz – w celu nawilżenia dróg oddechowych – hipertoniczny roztwór chlorku sodu, czy mannitol.</p> <p>Antybiotykoterapia (zalecane są leki doustne i dożylnie, w zależności od stanu chorego i rodzaju zakażenia) – w zakażeniach S. aureus zaleca się profilaktykę z zastosowaniem flukloksacyliny / amoksycyliny + kwasu klawulanowego lub innego leku, np. z grupy makrolidów. W zakażeniach również stosowana jest flukloksacylina lub antybiotykoterapia złożona (np. przy pierwszym rozpoznaniu zakażenia: meropenem + tobramycyna + teikoplanina; przy ponownej wznowie: ryfampicyna + kwas fusydowy). W leczeniu przewlekłego zakażenia stosowana jest flukloksacylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, kwas fusydowy, ryfampicynę (w terapiach złożonych), kotrimoksazol, lub wankomycynę w nebulizacji. W zakażeniu P. aeruginosa zaleca się eradykację z zastosowaniem cyprofloksacyny doustnie (lub dożylnie w terapii złożonej) + tobramycyny w nebulizacji. W przypadku niepowodzenia eradykacji stosowane są ceftazydym + tobramycyna (leki I rzutu), cyprofloksacyna + kolistyna + tobramycyna. W przewlekłych zakażeniach można także stosować antybiotykoterapię w nebulizacji, aztreonam w postaci lizyny, kolistynę (także w terapii złożonej z tobramycyną). Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń H. influenzae, B. cepacia, czy innymi szczepami bakterii. W leczeniu zakażeń, przede wszystkim Mycoplasma i Chlamydia można również zastosować azytromycynę.</p> <p>Leki przeciwzapalne – sGKS zalecane są u alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej, ciężkich niepodatnych na leczenie skurczach oskrzeli / schorzeniach małych dróg oddechowych. Stosowanie długotrwałe nie jest zalecane. wGKS zaleca się w przypadku występowania objawowego, świszczącego oddechu, który wymaga regularnego stosowania leków rozszerzających oskrzela. Nie zaleca się długotrwałego stosowania wGKS jako leków przeciwzapalnych u dzieci bezobjawowych. Jako lek przeciwzapalny można również zastosować azytromycynę.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze – stosowane głównie w leczeniu zakażenia Aspergillus fumigatus, najczęściej itraconazol łącznie z sGKS.</p> <p>Leki rozszerzające oskrzela – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki).</p>
Leczenie żywieniowe i terapia zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki	
KOMPAS 2017	<p>Wskazane jest intensywne postępowanie żywieniowe począwszy od pierwszych lat życia i ich kontynuację przez całe życie chorego. Celem leczenia żywieniowego u chorych na CF jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia, zapobieganie niedożywieniu oraz jego leczenie. Wysokokaloryczna bogatotłuszczowa dieta z suplementacją enzymów trzustkowych oraz podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zostały uznane za standard opieki żywieniowej w CF. Nowsze badania zalecają ponadto zwiększenie spożycia białka dla utrzymania prawidłowej masy ciała i poprawy długoterminowych wyników leczenia. Obecnie sugeruje się zwiększone spożycie EFA (np. kwasu linolowego) w celu poprawy stanu odżywienia i czasu przeżycia chorych. Obecne rekomendacje żywieniowe zalecają u dzieci chorych na CF dietę wysokokaloryczną dostarczającą 110-200% zapotrzebowania kalorycznego zdrowych rówieśników, w tym ok. 35-40% energii z tłuszczów, 20% z białek i 40-45% z węglowodanów z zachowaną równowagą pomiędzy spożyciem białek i tłuszczu. Większość chorych nie jest w stanie pokryć zapotrzebowania kalorycznego, stosując jedynie odpowiednią dietę. Konieczne jest dodatkowe podawanie im wysokokalorycznych odżywek, których skład dostosowany jest do wieku i preferencji chorego.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Główną przyczyną niedożywienia chorych na CF jest zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki. U takich chorych jak najwcześniej należy rozpocząć suplementację preparatów enzymów trzustkowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; ich podaż należy monitorować.
PTM 2009	Celem leczenia żywieniowego jest utrzymanie optymalnego (prawidłowego) stanu odżywienia oraz zapobieganie niedożywieniu, a także jego leczenie. Podaż energii powinna być ustalana indywidualnie. U większości chorych dieta powinna być wysokoenergetyczna, wysokotłuszczowa i wysokobiałkowa. U niewielkiego odsetka chorych wystarczająca okazać się może standardowa podaż energii i składników pokarmowych, stosownie do płci i wieku. Wskazaniem do rozpoczęcia suplementacji enzymatycznej są kliniczne objawy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (przewlekła biegunka, zwłaszcza o charakterze tłuszczowym; u dzieci słaby przyrost masy ciała lub jego brak, a u dorosłych spadek masy ciała) potwierdzone badaniami laboratoryjnymi.
ECFS 2018	Wykazano, że odpowiedni stan odżywienia jest silnie dodatnio skorelowany z funkcją płuc i przeżyciem u chorych na CF. Główne cele terapii żywieniowej obejmują osiągnięcie prawidłowego wzrostu u dzieci i utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia w wieku dorosłym. Dieta należy dobrać indywidualnie dla każdego chorego, zwracając uwagę na konieczność suplementacji dodatkowymi składnikami odżywczymi/mineralnymi/witaminami. Suplementację enzymatyczną stosuje się u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.
NICE 2017	Należy zachęcać chorych do zwiększania spożycia kalorii poprzez zwiększanie wielkości porcji i spożywanie produktów wysokoenergetycznych, jeśli istnieją obawy dotyczące ich odżywiania (w tym utrata masy ciała i niewystarczające zwiększenie masy ciała). W przypadku, gdy postępowanie takie nie jest wystarczająco skuteczne, należy wdrożyć suplementację żywieniową. Chorym z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki należy zalecić doustną terapię zastępczą enzymami trzustki. Dawki należy dostosowywać w razie potrzeby, aby zminimalizować wszelkie objawy przedmiotowe lub podmiotowe dot. nieprawidłowego wchłaniania.
RBHT NHS 2017	Celem odpowiedniej terapii żywieniowej jest utrzymanie prawidłowego wzrostu i rozwoju przez całe życie chorego. Zalecana jest dieta wysokokaloryczna, z ewentualną suplementacją witamin, czy innych koniecznych elementów diety. Doustna terapia zastępcza enzymami trzustki jest zalecana u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.
Leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF	
KOMPAS 2017	Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ krwioplucie; ⊗ odmę opłucnową; ⊗ niewydolność płuc; ⊗ niedrożność smółkową; ⊗ chorobę refluksową przełyku; ⊗ DIOS; ⊗ cukrzycę w przebiegu CF; ⊗ choroby wątroby i dróg żółciowych. W schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby chorzy na CF, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego, mogą być kierowani do <u>zabiegu przeszczepienia płuc lub wątroby</u> , po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych.
PTM 2009	Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ krwioplucie; ⊗ odmę opłucnową; ⊗ niewydolność oddechową; ⊗ niedrożność smółkową; ⊗ chorobę refluksową przełyku; ⊗ DIOS; ⊗ zespół jelitowego przerostu bakteryjnego; ⊗ cukrzycę w przebiegu CF; ⊗ choroby wątroby i dróg żółciowych; ⊗ zaburzenia gęstości masy kostnej; ⊗ zaburzenia płodności (azoospermia spowodowana wrodzonym obustronnym brakiem nasieniowodów u mężczyzn). Ciężkie zmiany oskrzelowo-płucne są główną przyczyną zgonów chorych na CF. Przeszczep płuc może przedłużyć życie chorego i zdecydowanie poprawić jego jakość. Ostateczną decyzję o kwalifikacji

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>do przeszczepu podejmuje ośrodek transplantacyjny w oparciu o dostarczone wyniki badań. Skierowanie chorego do oceny wskazań należy rozważyć w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ FEV1 <30% wartości należnej; ⊗ przewlekłej niewydolności oddechowej; ⊗ gwałtownej progresji zmian oskrzelowo-płucnych; ⊗ szacowanego prawdopodobieństwa przeżycia 2 lat poniżej 50%.
ECFS 2018	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się: powikłania w obrębie układu oddechowego, wątroby i dróg żółciowych, żołądka i jelit oraz cukrzycę w przebiegu CF.</p> <p>Przeszczep stanowi metodę stosowaną w terapii schyłkowej choroby płuc i wątroby u chorych z mukowiscydozą. Rekomendowane czynniki wskazujące na skierowanie chorego do przeszczepu obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ FEV1 ≤30% wartości należnej; ⊗ gwałtowne pogorszenie choroby, szczególnie u kobiet i młodych chorych; ⊗ stosowanie terapii tlenowej w hipoksemii; ⊗ hiperkapnię; ⊗ występowanie częstych zaostrzeń, które źle reagują na dożylny antybiotyk.
NICE 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedowagę; ⊗ niedrożność smółkową; ⊗ niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (w tym witaminy A, D, E i K); ⊗ DIOS; ⊗ bóle mięśni i bóle stawów; ⊗ niepłodność męską spowodowaną przez obstrukcyjną azoospermie i zmniejszoną płodność kobiet; ⊗ powikłania górnych dróg oddechowych, w tym polipy nosa i zapalenie zatok; ⊗ przewlekłe choroby wątroby; ⊗ nietrzymanie moczu; ⊗ cukrzycę związaną z mukowiscydozą; ⊗ zmniejszoną gęstość mineralną kości (w tym osteoporozę).
RBHT NHS 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorobę refluksową przełyku; ⊗ DIOS; ⊗ choroby wątroby; ⊗ cukrzycę związaną z mukowiscydozą; ⊗ opóźnienie wzrostu; ⊗ opóźnienie rozwoju płciowego; ⊗ zmniejszoną gęstość mineralną kości (w tym osteoporozę); ⊗ polipowatość nosa. <p>Rekomendowane czynniki wskazujące na skierowanie chorego do przeszczepu płuc obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ znacznie zmniejszoną czynność płuc, zazwyczaj przy FEV1 <30% wartości należnej. Także szybko obniżający się FEV1, nawet jeśli nadal wynosi >30% wartości należnej; ⊗ znacznie pogorszona jakość życia; ⊗ zależność od tlenu (spoczynkowa saturacja <90%); ⊗ zaostrzenie choroby płuc wymagające hospitalizacji; ⊗ odmę opłucnową w zaawansowanej chorobie, zwłaszcza nawracającą; ⊗ ciężkie krwioplucie, które nie jest kontrolowane przez embolizację; ⊗ wolę dziecka i rodziny chorego.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. Dr hab. Halina Batura-Gabryel - Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc
Istotny klinicznie punkt końcowy
<p>Analiza skuteczności lumakafatoru/iwakaftoru w połączeniu z terapią standardową (leczenie zachowawcze) względem placebo w połączeniu z terapią standardową wykazała znamienne przewagę Orkambi dla kluczowych efektów zdrowotnych (poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany LCI2,5, LCI5,0 oraz zmiany ppFEV1, zmiany stężenia chlorków w pocie czy zmiany BMI).</p> <p>Jakość życia, zmiana FEV1, czy częstość występowania zaostrzeń płucnych są kluczowe do wnioskowania o korzyściach klinicznych w praktyce pulmonologicznej.</p>

Pierwszorzędownym punktem końcowym w przypadku analizowanych badań była bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych lub bezwzględna zmiana wartości LCI względem wartości początkowych. Jest to zgodne z wytycznymi EMA, w których wskazano, iż ze względu na występowanie w CF postępowujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym w badaniach dotyczących skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowny punkt końcowy powinna stanowić właśnie ocena FEV1. Z kolei ocena LCI jest zasadna u dzieci chorych na CF. LCI jest parametrem przewyższającym czułość pomiaru FEV1, czy pomiary oporu dróg oddechowych. FEV1 stanowi łatwo mierzalny parametr oceny funkcji płuc.
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Pacjenci stosujący lek odczuwają subiektywną poprawę.
Aktualnie stosowane technologie medyczne
Nie ma dostępnych technologii opcjonalnych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia
W chwili obecnej podstawowymi wyzwaniami dla wskazanej grupy pacjentów są: <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostępności leków wpływających na funkcję CFTR; • Chorzy w Polsce nie mają obecnie dostępu do terapii oddziałującej na przyczynę mukowiscydozy. Dostępne są jedynie opcje terapeutyczne mające na celu łagodzenie objawów choroby. W związku z tym u chorych z mukowiscydozą w Polsce istnieje wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie, takie jak modulatory CFTR, które wpływają na przyczynę choroby; • Brak dostępności do techn k ambulatoryjnej fizjoterapii; • Brak ośrodków mukowiscydozy dorosłych
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej / mniej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii
Wydaje się, że dotąd przeprowadzone badania nie sugerują pacjentów o specyficznej charakterystyce, które bardziej mogłyby skorzystać / nie skorzystałyby z ocenianej technologii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

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

- antybiotyki: azytromycyna – off-label (Azibiot, Azimycin, AzitroLek, Azitrox, Azycyna, Azytact, Canbiox, Macromax, Nobaxin, Sumamed), kolistyna (Colistin TZF);
- leki mukolityczne: karbocysteina (Mukolina), dornaza alfa (Pulmozyme);
- wziewne leku 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 (postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż. – mukowiscydoza, choroby nowotworowe, wrodzone wady serca): Infatrini; dieta eliminacyjna z MCT: Milupa Cystillac oraz dieta wysokoenergetyczna: Fortimel Max.

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb, najlepsze leczenie wspomagające	„(...) stwierdzono, że aktualnie w Polsce nie są dostępne terapie działające analogicznie jak lek Orkambi, tzn. na przyczynę choroby. W leczeniu mukowiscydozy stosuje się i finansuje ze środków publicznych różnego rodzaju leczenie objawowe, stosowane w zależności od potrzeb chorych (np. antybiotyki w przypadku zaostrzeń choroby), w ramach tzw. BSC. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, iż żadna z obecnie dostępnych technologii medycznych nie mogłaby zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Orkambi, jako alternatywne postępowanie medyczne należy wskazać brak leczenia przyczynowego i stosowanie w zależności od potrzeb leczenia objawowego”.	Wybór zasadny. Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych terapii działających przyczynowo w leczeniu CF.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem (Orkambi) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Selekcji badań dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z mukowiscydozą w wieku 2 lat i starsi, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.	Niespełnienie kryteriów włączenia	
Interwencja	Lumakaftor stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem zgodnie z ChPL Orkambi: <ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała poniżej 14 kg – jedna saşetka zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 200 mg lumakaftoru/250 mg iwakaftoru); dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała ≥ 14 kg – jedna saşetka zawierająca 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg lumakaftoru/376 mg iwakaftoru); dzieci w wieku 6-11 lat – dwie tabletki (każda tabletka zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin; chorzy w wieku ≥ 12 lat – dwie tabletki (każda tabletka zawierająca 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin. 	Inna niż wymieniona	
Komparator	Substancje czynne, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy i są stosowane w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC): <ul style="list-style-type: none"> antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego patogenu); leki mukolityczne (m.in. dornaza alfa i hipertoniczny roztwór chlorku sodu); leki rozszerzające oskrzela (m.in. beta-2-mimetyki); leki przeciwzapalne (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub kortykosteroidy); leki przeciwgrzybicze; leczenie żywieniowe; enzymy trzustkowe (u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki); inne leki stosowane w ramach terapii powikłań i chorób współtowarzyszących w CF. 	Niespełnienie kryteriów włączenia	Kryteria zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; ocena funkcji płuc oceniana na podstawie FEV₁₂₆ lub – w populacji pediatrycznej – LCI₂₇; zaostrzenia objawów płucnych; ocena stanu odżywienia i masy ciała; 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej); ocena stężenia chlorków w pocie; profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania jednoramienne, badania przeprowadzone z udziałem ponad 10 chorych w grupie w przypadku badań z grupą kontrolną lub ponad 50 chorych w przypadku badań jednoramiennych. 	<ul style="list-style-type: none"> opisy przypadków, serie przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe, analizy post hoc. 	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej, publikacje w języku angielskim i polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, publikacje w innych językach niż angielski i polski. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, the Cochrane Library) z datą odcięcia 28.02.2019 r. Na stronach EMA, FDA, ADRReports, URPLW MiPB oraz WHO UMC wnioskodawca zastosował czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej. W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla LUM+IWA w leczeniu mukowiscydozy, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań porównujących badaną interwencję z dowolnym komparatorem, umożliwiającymi pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami (w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory). Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- 9 opracowań wtórnych:

Arends A. M., Petit R. S., Profile of lumacaftor/ivacaftor combination: potential in the treatment of cystic fibrosis, *Orphan Drugs: Research and Reviews* 2015, 5: 61-68 (**Arends 2015**)

Deeks E. D., Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis, *Drugs* 2016, 76 (12): 1191-1201 (**Deeks 2016**)

McColley S. A., A combination lumacaftor and ivacaftor therapy for cystic fibrosis, *Expert Opinion Drug Safety* 2016, 4 (2): 233-242 (**McColley 2016**)

Pettit R. S., Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment, *Annals of Pharmacotherapy Journals* 2012, 46 (7-8): 1065-1075 (**Pettit 2012**)

Quon B. S., Rowe S. M., New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis, *British Medical Journal* 2016, 30 (352): 1-14 (**Quon 2016**)

Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis, *Ann Am Thorac Soc* 2018, 15 (3): 271-280 Southern K. W., Patel S., Sinha I. P., Nevitt S. J., Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018: 1-196 (**CFF 2018**)

Southern K. W., Patel S., Sinha I. P., Nevitt S. J., Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018: 1-196 (**Southern 2018**)

Talamo Guevara M., McColley S. A., The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis, *Expert Opinion on Drug Safety* 2017, 16 (11): 1305-1311 (**Talamo 2017**)

Wu H., Zhu M., Xiong X.F. i in., Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis, *Adv Ther.* 2019 Feb; 36 (2): 451-461 (**Wu 2019**)

- 2 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy porównujące terapię skojarzoną lumakaftorem i iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku 6- 11 lat (**Ratjen 2017**), ≥ 12 roku życia (**TRAFFIC** i **TRANSPORT**) oraz 1 badanie randomizowane (**PROGRESS**) stanowiące fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT, których wyniki przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:

Ratjen F., Hug C., Marigowda G. i in., 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, *Lancet Respir Med* 2017, 5 (7): 557-567 (**Ratjen 2017**)

Corrections: 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 (*The Lancet Respiratory Medicine* (2017) 5(7) (557-567)(S2213260017302151) (10.1016/S2213-2600(17)30215-1)), *The lancet respiratory medicine* 2017, 5 (8): 28

Elborn J. S., Ramsey B. W., Boyle M. P. i in., 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, 4 (8): 617-626 (**Elborn 2016**)

Wainwright C. E., Elborn J. S., Ramsey B. W. i in., Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR., *N Engl J Med.* 2015, 373 (3): 220-231 (**Wainwright 2015**)

Konstan M. W., McKone E. F., Moss R. B. i in., Assessment of safety and efficacy of longterm treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study, *Lancet Respir Med* 2017, 5 (2): 107-118 (**Konstan 2017**)

Wnioskodawca zidentyfikował także badania jednoramienne umożliwiające przedstawienie dodatkowych wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem, szczególnie w populacji dzieci 2-5 lat. Włączone do analizy badania to:

- 2 wieloośrodkowe badania eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, III fazy (**Milla 2017, McNamara 2019**), których wyniki przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:

Milla C. E., Ratjen F., Marigowda G. i in., Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR, Am J Respir Crit Care Med 2017, 195 (7): 912-920 (**Milla 2017**)

McNamara J., McColley S., Marigowda G. i in., Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study, Lancet Respir Med. 2019, S2213-2600 (18) 30460-0 (**McNamara 2019**)
- 1 badanie obserwacyjne, jednoramiennie, retrospektywne (**Jennings 2017**):

Jennings M. T., Dezube R., Paranjape S. i in., An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor, Ann Am Thorac Soc 2017, 14 (11): 1662-1666 (**Jennings 2017**)
- 2 wieloośrodkowe badania obserwacyjne, jednoramiennie, prospektywne (**Hubert 2017, Graeber 2018**), których wyniki przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:

Hubert D., Chiron R., Camara B. i in., 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. 2017, 16 (3): 388-391 (**Hubert 2017**)

Graeber S. Y., Dopfer C., Naehrlich L. i in., 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 2018, 197 (11): 1433-1442 (**Graeber 2018**)

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ratjen 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 54 (Stany Zjednoczone, Australia, Belgia, Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Szwecja i Wielka Brytania);</p> <p>Liczba ramion: 2: LUM+IWA (+BSC) vs PLC (+BSC);</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: LUM (200 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.) Grupa B: PLC</p> <p>W obu grupach chorzy mogli stosować terapie wspomagające (m.in. domaza alfa, czy hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej).</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 6-11 lat; • zdiagnozowana CF; • obecność homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR64; • masa ciała wynosząca co najmniej 15 kg; • wartość ppFEV1 ≥ 70 punktów procentowych i wartość LCI_{2,5} $\geq 7,5$ (GGN dla tej grupy wiekowej); • stwierdzone podczas badania przesiewowego (wartości poniżej tych progów były dozwolone w dniu 1. badania); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby współistniejące mogące stanowić dodatkowe ryzyko lub powodować niejasności w wynikach badań (np. stwierdzone w wywiadzie: marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub czynniki ryzyka wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes); 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość FEV1, LCI – ocena w czasie 15 dni i 24 tyg.; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia – ocena w czasie 24 tyg.; • BMI – ocena w czasie 24 tyg.; • zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 24 tyg.; • parametry oceny funkcjonowania trzustki – ocena w czasie 24 tyg.; • profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 24 tyg.;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne nieprawidłowości (stężenie hemoglobiny <10 g/dl, nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby lub nerek); • ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii choroby płuc w ciągu 28 dni przed dniem 1. badania; • stwierdzone w wywiadzie przeszczepienie narządów lub przeszczep hematologiczny. <p style="text-align: center;"><u>Liczba pacjentów</u> Kohorta A: 103 Kohorta B: 101</p>	
<p style="text-align: center;">TRAFFIC TRANSPORT (Wainwright 2015 Elborn 2016) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p style="text-align: center;">Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 187 (Ameryka Północna, Australia i Unia Europejska);</p> <p>Liczba ramion: 3: LUM600+IWA (+BSC) vs LUM400+IWA (+BSC) vs PLC (+BSC);</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: LUM (600 mg/dzień) + IWA (250 mg co 12 godz.) Grupa B: LUM (400 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.) Grupa C: PLC</p> <p>We wszystkich grupach chorzy mogli kontynuować wcześniej przyjmowane leki</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat; • diagnoza CF definiowana jako: stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l oznaczone za pomocą ilościowej • jonoforezy pilokarpinowej lub stwierdzenie 2 mutacji powodujących CF oraz przewlekła choroba • sinopulmonalna lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe/żywieniowe; • obecność homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR; • wskaźnik ppFEV1 w wysokości ≥ 40 i $\leq 90\%$ przewidywanej wartości dla osób w ich wieku, płci i wzrostu; • stabilne CF w ocenie badacza; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzone istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub inne schorzenia, które w ocenie badacza mogłyby zaburzać wyniki lub stwarzać dodatkowe ryzyko w przypadku zastosowania badanego leku; • stężenie hemoglobiny <10 g/dl; • ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w leczeniu choroby płuc w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; • kolonizacja organizmami związanymi z szybszym spadkiem statusu płucnego (np. B. cenocepacia, B. dolosa i M. abscessus); • nieprawidłowa czynność wątroby (zdefiniowana jako ≥ 3 z poniższych kryteriów: aktywność AspAT/AlAT lub stężenie gamma-glutamylu 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość FEV1 – ocena w czasie 24 tyg.; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia – ocena w czasie 24 tyg.; • BMI – ocena w czasie 24 tyg.; • zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 24 tyg.; • profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 24 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>transpeptydazy lub fosfatazy zasadowej $\geq 3 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 2 \times$ GGN);</p> <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowa czynność nerek (zdefiniowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤ 50 ml/min/1,73 m² dla chorych w wieku co najmniej 18 lat i ≤ 45 ml/min/1,73 m² dla chorych w wieku od 12 do 17 lat; stwierdzone w wywiadzie wydłużenie odcinka QT/QTc; stwierdzone w wywiadzie przebyte przeszczepienie narządów lub przeszczep hematologiczny; stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych induktorów lub silnych induktorów CYP3A; stwierdzone w wywiadzie lub obecne klinicznie znaczące zmętnienie soczewki lub zaćma; kobiety w ciąży i karmiące lub wszystkie osoby, które nie chcą stosować antykoncepcji. <p><u>Liczba pacjentów</u> Kohorta A: 368 Kohorta B: 369 Kohorta C: 371</p>	
<p>PROGRESS (Konstan 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy</p> <p>Badanie stanowiło przedłużenie badań TRANSPORT i TRAFFIC</p> <p>Liczba ośrodków: 187 (15 państw);</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Typ hipotezy: b/d;</p> <p>Interwencje: 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"> Orkambi: LUM 400 mg + IVA 250 mg, podawane co 12 h – kontynuacja leczenia z badania TRAFFIC lub TRANSPORT, Orkambi: LUM 400 mg + IVA 250 mg, podawane co 12 h – 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy ukończyli 24 tygodnie badania fazy III TRAFFIC lub TRANSPORT (kryteria włączenia do badań obejmowały m.in.: wiek ≥ 12. r. ż. (w 2012 r.), potwierdzoną diagnozę CF (przed lub w 2012 r.), obecność homozygotycznej mutacji Phe508del genu CFTR); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroby współistniejące (np. marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym) lub nieprawidłowości laboratoryjne mogące, zdaniem badaczy, wpływać negatywnie na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu leku badanemu uczestnikowi; kobiety w ciąży lub karmiące piersią; udokumentowana nietolerancja na leki w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT, która stanowiłaby dodatkowe ryzyko dla uczestnika w opinii badacza lub sponsora badania; niecałkowite stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość FEV1 – ocena w czasie 24 tyg.; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia – ocena w czasie 24 tyg.; <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>jakość życia – ocena w czasie 72 (podstawowa analiza skuteczności) i 96 tyg. (analiza wrażliwości);</p> <p>wartość FEV1 – ocena w czasie 72 (podstawowa analiza skuteczności) i 96 tyg. (analiza wrażliwości);</p> <p>BMI – ocena w czasie 72 (podstawowa analiza skuteczności) i 96 tyg. (analiza wrażliwości);</p> <p>zaostżenia objawów płucnych – ocena w czasie 96 tyg.;</p> <p>wyniki dla porównania względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF – dane dodatkowe;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>pacjenci, którzy w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT stosowali placebo,</p> <ul style="list-style-type: none"> Orkambi: LUM 600 mg/ raz na d + IVA 250 mg co 12h – kontynuacja leczenia z badania TRAFFIC lub TRANSPORT ** Orkambi: LUM 600 mg/ raz na dobę + IVA 250 mg co 12 h – pacjenci, którzy w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT stosowali placebo. * <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA; Skała Jadad: 5/5; Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 72 tygodnie (analiza podstawowa) 96 tygodni (analiza wrażliwości) 	<p>procedur w badaniach TRAFFIC lub TRANSPORT, według opinii badacza;</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych (w tym badania dotyczące lumakaftoru lub iwakaftoru, lub obu leków), jednakże udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badania obserwacyjne i badania wymagające pobrania krwi bez podawania badanego leku) był dozwolony. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> LUM 400 mg + IVA 250 mg – kontynuacja: 341 (340 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku) LUM 400 mg + IVA 250 mg – pierwotna grupa PLC: 176 osób LUM 600 mg + IVA 250 mg – kontynuacja: 334 osób * LUM 600 mg + IVA 250 mg – pierwotna grupa PLC: 179 osób * 	<p>profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 96 tyg.</p>

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

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania, tzn. jednoramienne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w AKL wnioskodawcy.

4.1.4.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	Ratjen 2017	TRAFFIC	TRANSPORT	PROGRESS
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Wysokie ryzyko (zidentyfikowano pojedyncze punkty końcowe, dla których nie przedstawiono wyników)	Wysokie ryzyko (zidentyfikowano pojedyncze punkty końcowe, dla których nie przedstawiono wyników)	Wysokie ryzyko (zidentyfikowano pojedyncze punkty końcowe, dla których nie przedstawiono wyników)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Ratjen 2017 to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Interwencja badana to powlekane tabletki zawierające LUM w dawce 200 mg w skojarzeniu z IWA w dawce 250 mg podawane co 12 godzin. Tabletki podawano p.o. pod nadzorem rodziców, przez 24 tygodnie. Interwencja kontrolna to PLC podawano w postaci tabletek wyglądem przypominających tabletki z badanym lekiem. W ramach leczenia wspomagającego chorzy mogli stosować takie terapie jak m.in. dornaza alfa, czy hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. compliance) było wysokie w obu grupach i wynosiło 97,9% w grupie LUM+IWA oraz 99,7% w grupie PLC. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą IWRS w stosunku 1:1:1 do grupy LUM (600 mg/dzień) +IWA, LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA lub PLC. Stratyfikacja względem wieku (<18 vs. ≥18 lat), płci i czynności płuc ocenianej podczas badań przesiewowych (ppFEV1 <70 vs. ≥70 punktów procentowych).

TRAFFIC i TRANSPORT (publikacja Wainwright 2015 i Elborn 2016) to badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, międzynarodowe, wieloośrodkowe. W analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z ChPL Orkambi, tj. lumakafator w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą IWRS w stosunku 1:1:1 do grupy LUM (600 mg/dzień) +IWA, LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA lub PLC. Stratyfikacja względem wieku (<18 vs. ≥18 lat), płci i czynności płuc ocenianej podczas badań przesiewowych (ppFEV1 <70 vs. ≥70 punktów procentowych). Interwencja badana dotyczyła chorych z grup badanych stosowali przez 24 tyg.: 600 mg LUM raz na dobę w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin lub 400 mg LUM co 12 godzin w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin. Interwencją kontrolną było placebo wyglądem przypominające LUM, podawane co 12 godzin w skojarzeniu z placebo wyglądem przypominającym IWA co 12 godzin. W przypadku leczenia wspomagającego chorzy kontynuowali przyjmowanie wcześniej stosowanych leków.

PROGRESS (publikacja Konstan 2017) to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe, przeprowadzone metodą grup równoległych. Badanie stanowiło przedłużenie badań TRANSPORT i TRAFFIC. W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z ChPL Orkambi, tj. lumakafator w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin. Chorzy, którzy w trakcie badań TRAFFIC i TRANSPORT otrzymywali LUM+IWA kontynuowali ten sam schemat leczenia, a chorzy, którzy stosowali wcześniej placebo zostali losowo przydzieleni (1:1) za pomocą systemu IWRS do jednej z grup: LUM 600 mg/dzień + 250 mg IWA co 12 godz. lub LUM 400 mg co 12 godz. + 250 mg IWA co 12 godz. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją względem wieku (<18 vs ≥18 lat), płci, funkcji płuc (ppFEV1 w czasie badań przesiewowych w badaniach TRANSPORT i TRAFFIC <70 vs. ≥70). Okres obserwacji wynosił ogółem – 96 tyg., jednak podstawowa analiza skuteczności objęła dane uzyskane do 72. tygodnia badania PROGRESS, natomiast analiza wrażliwości (wykonana ze względu na wiele brakujących wyników między 72. a 96. tygodniem badania) została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych do 96. tygodnia badania.

W badaniach oceniano m.in. następujące punkty końcowe: jakość życia, wartość FEV1, LCI, BMI, zaostrzenia objawów płucnych, parametry oceny funkcjonowania trzustki oraz profil bezpieczeństwa.

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili łącznie ograniczenia badań oraz syntezy wyników, ograniczenia te przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W analizie wnioskodawca wykorzystywał programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) wnioskodawca obliczał parametr względny iloraz szans (OR, ang. odds ratio) i parametr bezwzględny RD (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR, ang. Peto odds ratio). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (ang. number needed-to-harm – liczba

chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół. Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Ograniczenia badań oraz analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących LUM+IWA względem analizowanego komparatora;
- w odnalezionych w czasie przeglądu badaniach pierwotnych, na podstawie których możliwa była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA względem wybranego komparatora uczestniczyli jedynie chorzy od 6 r.ż. Dla pozostałych chorych z populacji docelowej (tj. chorych w wieku 2-5 lat) odnaleziono jedynie otwarte badanie jednoramienne, na podstawie którego porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA względem wybranego komparatora nie była możliwa (w raporcie dla tej grupy wiekowej przedstawiono jedynie wyniki dla badanej interwencji);
- w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT brali udział chorzy, u których m.in. wskaźnik ppFEV1 wynosił ≥ 40 i $\leq 90\%$ oraz u których nie wystąpiło zaostrzenie objawów płucnych w czasie ostatnich 4 tygodni, a więc populacja węższa niż wnioskowana. Należy mieć jednak na uwadze, iż do analizy włączono najlepsze dostępne dane dotyczące chorych na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT pierwszorzędowy punkt końcowy (bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni), był mierzony poprzez uśrednienie wartości uzyskanych po 16 i 24 tygodniach terapii. Nie przedstawiono odrębnych wartości odnotowanych w tych punktach czasowych. Jednakże, jak podali autorzy badania, podejście takie zastosowano, ze względu na spodziewane ograniczenie zmienności wyników w porównaniu z wynikami uzyskanymi tylko w czasie 24 tygodni badania;
- w badaniach Ratjen 2017, TRAFFIC i TRANSPORT oraz PROGRESS ocena jakości życia została przedstawiona jedynie dla domeny dot. objawów ze strony układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R. Jak wskazują autorzy publikacji Wainwright 2015, kwestionariusz ten zawiera także inne domeny oceniające jakość życia chorych. Nie zostały one jednak przedstawione w badaniach. Należy mieć jednak na uwadze, iż objawy ze strony układu oddechowego są jednymi z głównych czynników wpływających na obniżenie jakości życia chorych na mukowiscydozę;
- w badaniu McNamara 2019 przeprowadzonym w populacji chorych na CF w wieku od 2 do 5 lat nie przedstawiono analizy dotyczącej oceny jakości życia chorych;
- dla części punktów końcowych (w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego) w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT zastosowano metodę testowania hierarchicznego. Jak wskazano w dokumencie CADTH 2018 niepowodzenie w wykazaniu istotnych statystycznie różnic między grupami doprowadziło do zaprzestania testowania hierarchicznego w przypadku BMI w badaniu TRAFFIC oraz domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R w badaniu TRANSPORT. W związku z powyższym niemożliwe było określenie istotności statystycznej różnic między grupami odnośnie wyników dla kolejnych punktów końcowych, takich jak liczba zaostrzeń objawów płucnych u chorych ogółem, czy zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ u chorych ogółem (opatrzone gwiazdką w odpowiednich tabelach z wynikami);
- jak wskazują autorzy badania PROGRESS, między 72. a 96. tygodniem badania, zaobserwowano wzrost liczby chorych, którzy zaprzestali udziału w badaniu, w większości z powodu komercyjnej dostępności LUM+IWA, przez co analiza skuteczności została skrócona do 72 tygodni. Z kolei, wyniki analizy wrażliwości uwzględniające okres między 84 a 96 tygodniem należy interpretować z ostrożnością;
- w badaniu Ratjen 2017 autorzy wskazują, iż jako pierwszorzędowy punkt końcowy po raz pierwszy w wieloośrodkowym badaniu klinicznym obrano pomiar LCI_{2.5}. Jak wskazano w Analizie problemu decyzyjnego, u chorych z populacji pediatrycznej parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV1 czy pomiary oporu dróg oddechowych jest właśnie LCI. Wartości referencyjne LCI u zdrowych dzieci mieszczą się w wąskim przedziale i nie różnią się znacząco w poszczególnych grupach wiekowych, nie zależą od wzrostu ani od masy ciała, co jest bardzo korzystne w długofalowej ocenie funkcji płuc u poszczególnych chorych;

- w części badań wyniki analizowane w podgrupach chorych podano dla niewielkiej liczby uczestników badania, co wiąże się z niską wiarygodnością przedstawionych danych. Należy jednak podkreślić, że wyniki dla większości podgrup przedstawiono w ramach uzupełnienia analizy o dodatkowe dane. Ponadto, CF jest chorobą rzadką, dlatego możliwość wyodrębnienia specyficznych podgrup chorych dla tak rzadkiej choroby jest ograniczona;
- część wyników nie została opublikowana w pełnym tekście i z tego powodu przedstawiono dane z publikacji EMA (w tym ChPL). Należy mieć jednak na uwadze, iż są to dane wysokiej jakości i z tego powodu, dane te nie zostały uznane za mniej wiarygodne;
- w publikacji Wainwright 2015, w przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1, liczbę chorych w grupie obliczono na podstawie odsetków chorych podanych w publikacji Wainwright 2015. Ponieważ w publikacji nie przedstawiono dokładnych wartości procentowych (bez wartości po przecinku), możliwa jest nieznaczna rozbieżność między obliczoną, a rzeczywistą liczbą chorych, u których wystąpiło zdarzenie;
- w przypadku części ocenianych punktów końcowych, ze względu na brak danych jednostkowych z badań TRAFFIC i TRANSPORT uniemożliwiający wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości n i N dla obu badań łącznie. Należy mieć jednak na uwadze, iż np. w przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1, istotność statystyczna uzyskanych wyników była zgodna z tą podaną przez autorów badania;
- w badaniu PROGRESS przedstawiono dodatkowe wyniki dla przeprowadzonej w ramach badania analizy PSM. Jej celem była ocena wpływu LUM+IWA na czynność płuc i stan odżywienia u chorych z badania PROGRESS w porównaniu z kohortą kontrolną, wyodrębnioną przy zastosowaniu metody PSM spośród chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, zarejestrowanych w latach 2012-2014 w rejestrze fundacji zajmującej się terapią chorych na CF w Stanach Zjednoczonych – należy mieć na uwadze, że porównanie względem historycznej grupy kontrolnej cechuje się ograniczoną wiarygodnością, jednakże porównanie to przedstawiono jedynie dodatkowo. Należy także zauważyć, iż do analizy zmian wykonanej przy użyciu metody PSM włączono chorych otrzymujących LUM+IWA w ramach badania PROGRESS, którzy zostali dopasowani do chorych z kohorty kontrolnej wyodrębnionej z rejestru amerykańskiego. Grupy były dobrze dopasowane względem pod charakterystyki wyjściowej;
- część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
- w badaniach Jennings 2017 i Hubert 2017 nie przedstawiono informacji na temat postaci i schematu dawkowania LUM+IWA, jednakże biorąc pod uwagę, iż są to badania obserwacyjne, można wnioskować o stosowaniu leku zgodnie z ChPL Orkambi;
- badanie Jennings 2017 było badaniem jednośrodkowym, dane zbierano na podstawie dokumentacji medycznej. Jak wskazali autorzy badania, w badaniu nie zaobserwowano jednoznacznego związku między wycofaniem chorych z badania a raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi. Według autorów publikacji możliwe, że wystąpiły inne powody zaprzestania udziału chorych w badaniu, np. odczuwany brak skuteczności terapii, wysokie koszty leczenia, problemy z ubezpieczeniem lub trudności z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych;
- w badaniu Jennings 2017, u 10 (8,6%) chorych obniżono dawkę leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z ChPL Orkambi®, zmniejszenie dawki dozwolone jest w przypadku zaburzeń czynności wątroby, czy interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A. W badaniu Jennings 2017 nie podano natomiast jakie zdarzenie niepożądane było przyczyną redukcji dawki. Należy mieć jednak na uwadze, iż odsetek chorych, u których dokonano zmiany dawkowania LUM+IWA był stosunkowo niski.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania dotyczą populacji węższej niż określona w przedmiotowym zleceniu – w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT nie oceniano pacjentów, którzy uzyskali ppFEV1 <40 lub >90 oraz tych, u których w ciągu 4 ostatnich tygodni wystąpiło zaostrzenie.
- Brak badań porównawczych dla pacjentów w wieku 2-5 lat (bazowanie jedynie na wynikach jednego badania jednoramiennego – 60 pacjentów).

- Stosunkowo krótki okres obserwacji w uwzględnionych badaniach, szczególnie dla populacji w wieku poniżej 12 lat (24 tygodnie).
- We włączonych badaniach porównujących LUM 400 mg + IVA 250 mg z placebo, ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych (surogatów). Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana procentu przewidywanej wartości FEV₁ mierzona jako średnia wartości po 16 i 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej. Jednocześnie wytyczne EMA dotyczące rozwoju produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia mukowiscydozy wskazują, że wykazano korelację pomiędzy FEV₁ a przeżyciem, szczególnie u pacjentów z niewydolnością trzustki, i zalecają stosowanie FEV₁ mierzonego po sześciu miesiącach jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych. Wątpliwości budzi sposób mierzenia wartości pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT, mianowicie wyciąganie średniej z wartości uzyskanej po 16 i po 24 tygodniach leczenia. W publikacji Wainwright 2015 nie podano odrębnych wartości uzyskanych w tych punktach czasowych. [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 ppFEV₁ o $\geq 5\%$ jako klinicznie istotną, natomiast w rekomendacji PBAC 2016a o $\geq 10\%$. W rekomendacji NICE 2016 wskazano, że trudno określić MCID, ze względu na heterogeniczność pacjentów.
- Jakość życia oceniana była tylko za pomocą jednej domeny kwestionariusza CFQ-R. Kwestionariusz ten ocenia ponadto inne ważne dla pacjenta kwestie, m.in. funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczne, których nie zawarto w ocenie niniejszych badań. Jakość życia była także oceniana wg kwestionariusza EQ05D-3L. W rekomendacji NICE 2016 wskazano, że producent twierdził, że pacjenci z badań mieli bardzo wysokie wartości wstępne w kwestionariuszu EQ-5D-3L, ponieważ urodzili się oni z mukowiscydozą i uznali swoją jakość życia za „normalną” (odpowiadającą pacjentom bez mukowiscydozy). Tym samym poprawa w jakości życia tych pacjentów nie mogła być zauważona, ze względu na „efekt sufitu” (ceiling effect). Zwrócono uwagę, że jest to wyzwanie często zgłaszane w badaniach oceniających mukowiscydozę.
- W badaniach TRAFFIC i TRANSPORT zastosowano testowanie hierarchiczne dla pierwszorzędowego punktu końcowego, a następnie dla drugorzędowych. W załączniku do publikacji Wainwright 2015 wskazano, że $p \leq 0,025$ wymagano w aktualnym teście i we wszystkich wcześniejszych testach, aby potwierdzić istotność statystyczną w hierarchii. Hierarchiczne testowanie nie było stosowane dla łączonych wyników. W raporcie CADTH 2016 podano, że niepowodzenie wykazania różnic istotnych statystycznie zaprzestało hierarchie testowania istotności w BMI w badaniu TRAFFIC oraz w CFQ-R w domenie oddechowej w badaniu TRANSPORT. Tym samym wyniki kolejnych punktów końcowych (drugorzędowych i pozostałych) były nieistotne statystycznie: liczba zaostrzeń płucnych i różnica w odsetku pacjentów z względnym zwiększeniem przewidywanej wartości FEV₁ o $\geq 5\%$ i powinny być rozważane jako eksploracyjne.

4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 2 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy porównujące terapię skojarzoną lumakaftorem i iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat (**Ratjen 2017**), ≥ 12 roku życia (**TRAFFIC** i **TRANSPORT**) oraz 1 badanie randomizowane (**PROGRESS**) stanowiące fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT. Wnioskodawca zidentyfikował także badania jednoramienne umożliwiające przedstawienia skuteczności zastosowania terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem, szczególnie w populacji dzieci 2-5 lat. W celu przedstawienia wyników dla populacji pediatrycznej w wieku 2-5 lat opisano wieloośrodkowe badania eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy (**McNamara 2019**). Wnioskodawca przedstawił także szczegółowe wyniki wieloośrodkowego badania jednoramiennego, otwartego III fazy (**Milla 2017**), badania obserwacyjnego, jednoramiennego, retrospektywnego (**Jennings 2017**) oraz 2 wieloośrodkowe badania obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne (**Hubert 2017**, **Graeber 2018**). Jednak w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia wyników z ww. badań jednoramiennych skrótowo. Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował 9 opracowań wtórnych (**Arends 2015**, **Deeks 2016**, **McColley 2016**, **Pettit 2012**, **Quon 2016**, **Southern 2018**, **CFF 2018**, **Talamo 2017**, **Wu 2019**).

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Terapia lumakaftorem i iwakaftorem (LUM+IWA)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- jakość życia;
- wyniki badań spirometrycznych (FEV1, LCI itp.);
- stężenie chlorków w pocie;
- masa ciała, BMI i wzrost;
- parametry oceny funkcjonowania trzustki;
- zaostrzenia objawów płucnych;
- hospitalizacja;
- obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;
- akceptowalność i smak;
- stosowanie się chorych od zaleceń;
- profil bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania LUM+IWA vs PLC (wybrane punkty końcowe).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki dotyczące LSMD (ang. least squares mean difference – różnica średnich najmniejszych kwadratów) zostały przedstawione przez wnioskodawcę, tym samym nie pochodzą one z włączonych do przeglądu publikacji.

Jakość życia

Kwestionariusz CFQ-R (ang. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie

Wyższy wynik w kwestionariuszu CFQ-R oznacza wyższą jakość życia chorego. MCID (ang. minimal clinically important difference – minimalna klinicznie istotna różnica) wynosi 4 punkty dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R.

Tabela 12. Definicje jakości życia zgodnie z poszczególnymi badaniami

Ratjen 2017	TRAFFIC i TRANSPORT	PROGRESS
<p>Jakość życia dotycząca objawów ze strony układu oddechowego oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (nie podano definicji kwestionariusza).</p> <p>Oceny dokonywano podczas wszystkich wizyt w badaniu przed podaniem porannej dawki leku.</p> <p>Wersję i format kwestionariusza określano zgodnie z wiekiem chorych w dniu 1. badania.</p> <p>Ocena średniej bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>	<p>Jakość życia dotycząca objawów ze strony układu oddechowego oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (kwestionariusz dla chorego). Kwestionariusz ten stanowi specyficzne narzędzie do oceny jakości życia u chorych na CF. Kwestionariusz zawiera pytania, na które odpowiada się w 4-stopniowej skali Likerta (zawsze/często/czasami/nigdy).</p> <p>Wyniki w poszczególnych domenach są obliczane i standaryzowane i mogą zawierać się w przedziale od 0 do 100 punktów.</p> <p>Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni (wersja wypełniana przez chorych) stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>	<p>Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych w czasie 72. i 96. tygodnia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu</p>

- Populacja pediatryczna w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 13. Zmiana jakości życia (ocena objawów układu oddechowego zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R) względem wartości początkowych

LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
5,5 (3,4; 7,6)	103	3,0 (1,0; 5,0)	101	2,5 (-0,1; 5,1)	NIE p=0,0628

W okresie 24 tygodni trwania badania Ratjen 2017 zaobserwowano istotny statystycznie wzrost jakości życia w obydwu ramionach badania na podstawie oceny objawów układu oddechowego zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R. Istotność statystyczna wynikała ze zmian w stosunku do wartości początkowych w poszczególnych ramionach badania (LUM+IWA $p < 0,0001$; PLC $p = 0,0035$). Natomiast różnice między tymi grupami nie były istotne statystycznie.

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań RCT – TRAFFIC i TRANSPORT

Tabela 14. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja wypełniana przez chorych) [punkty]								
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	Ogółem		<u>2,6 (1,192)</u>	182	1,1 (1,161)	184	1,5 (-1,7; 4,7)	NIE p=0,36
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			<u>5,7 (1,169)</u>	187	<u>2,8 (1,153)</u>	187^^	2,9 (-0,3; 6,0)	NIE p=0,07
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			<u>4,1 (0,834)</u>	369	<u>1,9 (0,818)</u>	371	2,2 (0,0; 4,5)	NIE p=0,05
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Elborn 2016)	ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	1,5 (1,1)	244	1,9 (-0,9; 4,7)	NIE p=0,184
		≥ 70	b/d (b/d)	114	1,7 (1,4)	109	3,6 (-0,3; 7,4)	NIE p=0,071
	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	5,8 (3,2)	28	-4,2 (-12,0; 3,7)	NIE p=0,298
		≥ 40	b/d (b/d)	336	0,9 (0,9)	338	2,9 (0,5; 5,3)	TAK p=0,017

Zgodnie z oceną bezwzględnej zmiany objawów ze strony układu oddechowego dla ogólnej populacji wykazano lepsze wyniki u pacjentów z grupy interwencji (LUM+IWA) niż u grupy PLC w okresie obserwacji 24 tygodnie. Według wnioskodawcy w żadnym z badań nie wykazano istotnie statystycznej różnicy. Należy zwrócić uwagę także, iż wnioskodawca deklaruje określenie p-wartości na podstawie autorów badania. Jednakże w metaanalizie TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015) autorzy badania określają wartość p=0,05 jako istotną statystycznie, natomiast wnioskodawca określa jako nieistotną statystycznie. W tabeli zostały podkreślone wyniki zmiany względem wartości początkowych, które były istotne statystycznie. Zgodnie z metaanalizą TRAFFIC i TRANSPORT pacjenci analizowani ze względu na wartość ppFEV1 podczas badania przesiewowego lub na początku badania, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji dla grupy pacjentów z ppFEV ≥ 40 pkt procentowych w momencie rozpoczęcia badania.

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badania **PROGRESS**, które stanowiło fazę przedłużoną badań **TRAFFIC** i **TRANSPORT** (ocena długoterminowa) na podstawie publikacji Konstan 2017

Tabela 15. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych

OBS	Podgrupa	LSM (95% CI)	N	IS zmiany
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [punkty]				
72 tyg.	PLC → LUM+IWA	3,3 (0,7; 5,9)	176	TAK p=0,0124
96 tyg.		0,5 (-2,7; 3,6)	176	NIE p=0,7665
72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	5,7 (3,8; 7,5)	369	TAK p<0,0001
96 tyg.		3,5 (1,3; 5,8)	369	TAK p=0,0018

W fazie przedłużonej badań **TRAFFIC** i **TRANSPORT** odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia dla 72 tygodnia obserwacji w obydwu grupach (PLC → LUM+IWA i LUM+IWA → LUM+IWA). Wynik zgodny z kwestionariuszem CFQ-R utrzymywał się powyżej wartości początkowej przed rozpoczęciem leczenia w obu grupach aż do 96 tygodnia badania **PROGRESS**. Jednocześnie zmiana nie była istotna statystycznie względem wartości początkowych w grupie pacjentów przechodzących z leczenia PLC na interwencję badaną. Dodatkowo zmianę w grupie PLC → LUM+IWA definiowano w stosunku do wartości początkowej badania **PROGRESS**, a w grupie kontynuującej wnioskowaną interwencję zmiana była określana w stosunku do wartości początkowej badań **TRAFFIC** / **TRANSPORT**.

Wyniki badań spirometrycznych – wartość FEV1 i LCI

Wyższa wartość ppFEV1, FVC, FEV1/FVC, VCmax, FEV1/VCmax, FEF25 oraz niższa wartość LCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc.

Tabela 16. Definicje wartości FEV1 i LCI zgodnie z poszczególnymi badaniami

Ratjen 2017	TRAFFIC i TRANSPORT	PROGRESS	McNamara
Spirometrię przeprowadzano na każdej wizycie w trakcie badania. Podczas wizyt w 1. i 15. dniu oraz w 4., 16. i 24. tygodniu badania mierzono wartość LCI _{2,5} za pomocą metody wyplukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu (Exhalyzer® D, EcoMedics AG, Duernen, Szwajcaria). Podczas tego testu gaz znakujący (azot) ulega wyplukaniu z płuc, podczas gdy chory oddycha 100% tlenem. LCI _{2,5} oznacza liczbę wydychanych objętości oddechowych wymaganych do wyeliminowania azotu znacznikowego z płuc do 2,5% stężenia początkowego. Uwzględniono wartości LCI _{2,5} z wizyt z co najmniej dwoma dopuszczalnymi pomiarami (pod względem technicznym). Bezwzględna zmiana wartości LCI _{2,5} względem wartości początkowych (podczas każdej z wizyt) w czasie 24 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Drugorzędowe punkty końcowe	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy (obliczona przez uśrednienie wyniku uzyskanego w 16. i 24. tygodniu – zastosowano takie podejście, gdyż spodziewano się, że ograniczy ono zmienność wyników, w porównaniu z wykorzystaniem wyłącznie wyników z 24. tyg.). Względna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu (obliczona przez uśrednienie wyniku uzyskanego w 16. i 24. tygodniu). Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie, tj. uzyskanie wzrostu wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ względem wartości początkowych (obliczone przez uśrednienie wyniku	Wartości ppFEV1 obliczono z wykorzystaniem równania Wang-Hankinsona oraz równania GLI (ang. Global Lungs Initiative – globalna inicjatywa na rzecz chorób płuc). Ocena bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1 względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	Ocena indeksu klirensu płucnego, LCI była wykonywana opcjonalnie. Ocena wykonano stosując metodę wyplukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu. LCI oceniano wyłącznie u dzieci w wieku 3 lat lub starszych, które wyraziły zgodę na badanie. Każdy z testów wykonywany był wiele razy na każdej z wizyt, a ostateczna wartość LCI obliczona została na podstawie wszystkich testów, które były wykonane technicznie poprawnie. Podczas jednej wizyty chorego w ośrodku, na przeprowadzenie powtórzeń testu poświęcano około 1 godz. Średnią całkowitą zmianę LCI poddano ocenie w badaniu skringowym oraz w 4., 24. i 26. tyg. badania. LCI jest miarą niejednorodności wentylacji. Niższe wartości odpowiadają zmniejszonej niejednorodności wentylacji. Ocena indeksu klirensu płucnego jest wrażliwą metodą wykrywania zarostowego zapalenia oskrzelików u chorych.

to m.in. bezwzględna zmiana LCI _{5,0} (średnia wyników z wszystkich wizyt (włączając pomiar w 24. tygodniu)), bezwzględna i względna zmiana ppFEV1 (średnia wyników z wszystkich wizyt (włączając pomiar w 24. tygodniu)).	uzyskanego w 16. i 24. tygodniu) stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		Jako dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe (w części B badania) oceniano wartość ppFEV1. ppFEV1 oceniano u dzieci w wieku 3 lat lub starszych. ppFEV1 jest dobrze poznanym i często stosowanym punktem końcowym w badaniach nad terapiami w leczeniu CF u starszych chorych. Dokonano także oceny całkowitej zmiany ppFEV1 w 24. tyg. badania.
---	---	--	--

- Populacja pediatryczna w wieku **2-5 lat** na podstawie badania eksperymentalnego jednoramiennego McNamara 2019

Tabela 17. Wartości parametrów spirometrycznych ppFEV1 i LCI (McNamara 2019, EMA 2018)

Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N
FEV1			
Ogółem	Wartość ppFEV1 [%]	86,1 (10,1)	12
LCI			
Ogółem	Wartość LCI_{2,5} [j.]	8,31 (1,52)	21

Tabela 18. Zmiany parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych na podstawie badania McNamara 2019

OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany
Zmiany wartości parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych – ppFEV1					
24 tyg.	Ogółem	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]	0,5 (11,6)	12	b/d
Zmiany wartości parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych – LCI					
24 tyg.	Ogółem	Bezwzględna zmiana wartości LCI _{2,5} [j.]	-0,58 (1,16)	17	NIE p=0,06
24 tyg.	Chorzy o masie ciała <14 kg		0,27 (0,48)	5	b/d
	Chorzy o masie ciała ≥14 kg		-0,76 (1,19)	32	TAK p=0,0322
26 tyg.	Ogółem		0,1 (1,43)	15	b/d
24 tyg.	Ogółem	Bezwzględna zmiana wartości LCI _{5,0} [j.]	-0,06 (0,66)	17	NIE p=0,7235

Ww. parametry spirometryczne oceniano u pacjentów powyżej 3 roku życia. Okres obserwacji – 26 tygodni w powyższej tabeli zawiera w sobie 2 tygodnie po zakończeniu badania tj. okres wymywania leku (ang. wash-out).

Po 24 tygodniach trwania badania McNamara średnia wartość ppFEV1 wyniosła 86,1%, a średnia wartość LCI_{2,5} 8,31 j. Wyższa wartość ppFEV1 oraz niższa wartość LCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc. W okresie obserwacji badania (24 tygodnie) McNamara 2019 zaobserwowano wzrost wartości ppFEV1 średnio o 0,5 punktu procentowego oraz spadek LCI_{2,5} średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej u chorych stosujących terapię LUM+IWA. Bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} względem wartości początkowej nie była istotna statystycznie.

- Populacja pediatryczna w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 19. Zmiana wartości FEV1 i LCI względem wartości początkowych (EMA 2017)

LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} [l.]					
-1,0 (-1,3; -0,8)	103	0,1 (-0,2; 0,3)	101	-1,1 (-1,4; -0,8)	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LCI_{5,0} [l.]					
b/d (b/d)	103	b/d (b/d)	101	-0,44 (b/d)	TAK p<0,00001
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]					
1,1 (-0,4; 2,6)	103	-1,3 (-2,8; 0,2)	101	2,4 (0,4; 4,4)	TAK p=0,0182
Względna zmiana wartości ppFEV1 [%]					
2,2 (0,3; 4,1)	101	-0,9 (-2,8; 1,0)	100	3,2 (0,6; 5,7)	TAK p=0,0141

Zmiana względem wartości początkowych w badanych grupach była istotna statystycznie na korzyść LUM+IWA. W badaniu zaobserwowano zmiany wartości LCI_{2,5} od 15 dnia badania oraz utrzymywanie się ich podczas kolejnych wizyt.

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań RCT – TRAFFIC i TRANSPORT

Tabela 20. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]								
<i>TRAFFIC (Wainwright 2015)</i>	Ogółem		<u>2,2 (0,530)</u>	182	-0,44 (0,524)	184	2,6 (1,2; 4,0)	TAK p<0,001
<i>TRANSPORT (Wainwright 2015)</i>			<u>2,9 (0,540)</u>	187	-0,15 (0,539)	187	3,0 (1,6; 4,4)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)</i>			<u>2,5 (0,379)</u>	369	-0,32 (0,376)	371	2,8 (1,8; 3,8)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC i TRANSPORT (Elborn 2016)</i>	ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	-0,5 (0,4)	244	3,3 (2,1; 4,4)	TAK p<0,0001
		≥ 70	b/d (b/d)	114	0,1 (0,8)	109	1,9 (-0,2; 4,0)	NIE p=0,079
		<40	b/d (b/d)	29	0,4 (1,3)	28	3,3 (0,2; 6,4)	TAK p=0,036
		≥ 40	b/d (b/d)	336	-0,4 (0,4)	338	2,8 (1,7; 3,8)	TAK p<0,0001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC i TRANSPORT (EMA 2015)</i>	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	>75	b/d (b/d)	58	b/d (b/d)	55	1,43 (-1,82; 4,69)	NIE p=0,3863
		≤ 75	b/d (b/d)	281	b/d (b/d)	295	2,82 (1,66; 3,98)	TAK p<0,0001
		>85	b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	10	0,37 (-8,63; 9,38)	NIE p=0,9325
		≤ 85	b/d (b/d)	331	b/d (b/d)	340	2,64 (1,51; 3,77)	TAK p<0,0001
	Stosowanie wziewnych antybiotyków przed przyjęciem 1. dawki leku	Tak	b/d (b/d)	225	b/d (b/d)	258	3,12 (1,88; 4,36)	TAK
		Nie	b/d (b/d)	144	b/d (b/d)	113	2,02 (0,26; 3,77)	TAK
	Stosowanie leków rozszerzających oskrzela	Tak	b/d (b/d)	344	b/d (b/d)	342	2,67 (1,62; 3,72)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	ogółem przed przyjęciem 1. dawki leku	Nie	b/d (b/d)	25	b/d (b/d)	29	4,33 (0,44; 8,23)	TAK
	Stosowanie leków rozszerzających oskrzela przed przyjęciem 1. dawki leku	Krótkodziałające	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,51 (0,90; 4,12)	TAK
		Krótko- i długo działające lub tylko długodziałające	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,82 (1,43; 4,21)	TAK
		Nie	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	4,33 (0,44; 8,23)	TAK
	Stosowanie hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej w postaci wziewnej przed przyjęciem 1. dawki leku	Tak	b/d (b/d)	227	b/d (b/d)	220	3,27 (2,00; 4,53)	TAK
		Nie	b/d (b/d)	142	b/d (b/d)	151	2,21 (0,53; 3,89)	TAK
	Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów przed przyjęciem 1. dawki leku	Tak	b/d (b/d)	212	b/d (b/d)	220	2,76 (1,43; 4,10)	TAK
		Nie	b/d (b/d)	157	b/d (b/d)	151	2,82 (1,25; 4,38)	TAK
	Wynik testu na obecność <i>P. aeruginosa</i>	Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,78 (1,68; 3,87)	TAK
		Negatywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,79 (0,43; 5,15)	TAK
Względna zmiana wartości ppFEV1 [%]								
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	Ogółem		<u>4,0 (0,923)</u>	182	-0,34 (0,913)	184	4,3 (1,9; 6,8)	TAK p<0,001
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			<u>5,3 (0,961)</u>	187	0,0 (0,960)	187	5,3 (2,7; 7,8)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			<u>4,6 (0,666)</u>	369	-0,17 (0,662)	371	4,8 (3,0; 6,6)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Elborn 2016)	ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	-0,3 (0,9)	244	5,9 (3,6; 8,2)	TAK p<0,0001
		≥70	b/d (b/d)	114	0,7 (1,1)	109	2,5 (-0,5; 5,5)	NIE p=0,103

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	1,5 (3,4)	28	9,1 (0,7; 17,4)	TAK p=0,034
		≥40	b/d (b/d)	336	-0,2 (0,7)	338	4,5 (2,7; 6,3)	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [l]								
<i>TRAFFIC (EMA 2015)</i>	Ogółem		<u>0,085 (0,0217)</u>	182	0,006 (0,0214)	184	0,079 (0,021; 0,137)	TAK p=0,0081
<i>TRANSPORT (EMA 2015)</i>			<u>0,119 (0,0213)</u>	187	0,011 (0,0212)	187	0,108 (0,051; 0,165)	TAK p=0,0002
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT (EMA 2015)</i>			<u>0,102 (0,0152)</u>	369	0,008 (0,0150)	371	0,094 (0,053; 0,135)	TAK p<0,0001

Zgodnie z publikacją Wainwright 2015 odnotowano poprawę wartości ppFEV1 od 15. dnia badania TRAFFIC i TRANSPORT i utrzymywała się ona aż do 24. tyg. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji. W większości analizowanych podgrupach różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej w odniesieniu do bezwzględnej poprawy wartości ppFEV1.

W tabeli zostały podkreślone wyniki zmiany względem wartości początkowych, które były istotne statystycznie.

Tabela 21. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmiana wartości ppFEV1 ≥5%										
<i>TRAFFIC (Wainwright 2015)</i>	Ogółem		67 (36,8)	182	41 (22,3)	184	2,03 (1,28; 3,22)	0,15 (0,05; 0,24)	7 (5; 20)	TAK*
<i>TRANSPORT (Wainwright 2015)</i>			77 (41,2)	187	42 (22,5)	187	2,42 (1,54; 3,79)	0,19 (0,09; 0,28)	6 (4; 12)	TAK*
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT (Wainwright 2015)</i>			144 (39,0)	369	83 (22,4)	371	2,22 (1,61; 3,06)	0,17 (0,10; 0,23)	6 (5; 10)	TAK
	ppFEV1 w czasie badań	<70	b/d (b/d)	245	b/d (b/d)	244	2,4 (1,6; 3,5)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Elborn 2016)	przesiewowych [punkty procentowe]	≥70	b/d (b/d)	114	b/d (b/d)	109	1,9 (1,0; 3,4)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK p=0,045
	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	b/d (b/d)	28	1,7 (0,6; 5,2)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	NIE p=0,331
		≥40	b/d (b/d)	336	b/d (b/d)	338	2,3 (1,6; 3,2)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK p<0,0001
Zmiana wartości ppFEV1 ≥10%										
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)	Ogółem		89 (24,1)	369	49 (13,2)	371	2,09 (1,42; 3,07)	0,11 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK

*według autorów publikacji Wainwright 2015, wyn ki te nie zostały uznane za statystycznie istotne według analizy hierarchicznej dla pojedynczych badań

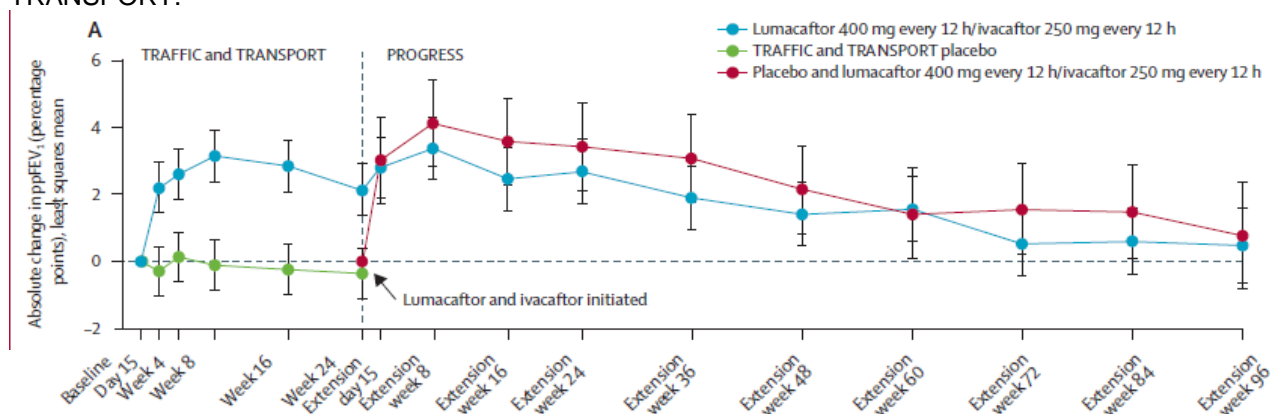
W obydwu badaniach odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 ≥5% lub ≥10%, w grupie LUM+IWA w populacji ogółem.

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badania PROGRESS, które stanowiło fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT (ocena długoterminowa) na podstawie publikacji Konstan 2017

Tabela 22.. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych

OBS	Podgrupa	LSM (95% CI)	N	IS zmiany
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 z wykorzystaniem równania Wang-Hankinsona [punkty procentowe]				
72 tyg.	PLC → LUM+IWA	1,5 (0,2; 2,9)	176	TAK p=0,0254
96 tyg.		0,8 (-0,8; 2,3)	176	NIE p=0,3495
72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	0,5 (-0,4; 1,5)	369	NIE p=0,2806
96 tyg.		0,5 (-0,7; 1,6)	369	NIE p=0,4231
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 z wykorzystaniem równania GLI [punkty procentowe]				
72 tyg.	PLC → LUM+IWA	1,9 (0,6; 3,2)	176	TAK p=0,0040
96 tyg.		1,1 (-0,5; 2,6)	176	NIE p=0,1696
72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	0,9 (0,0; 1,9)	369	NIE p=0,0500
96 tyg.		1,1 (0,0; 2,2)	369	NIE p=0,0535
Względna zmiana wartości ppFEV1 z wykorzystaniem równania Wang-Hankinsona [%]				
72 tyg.	PLC → LUM+IWA	2,6 (0,2; 5,0)	176	TAK p=0,0332
96 tyg.		1,1 (-1,7; 3,9)	176	NIE p=0,4415
72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	1,4 (-0,3; 3,2)	369	NIE p=0,1074
96 tyg.		1,2 (-0,8; 3,3)	369	NIE p=0,2372

W fazie przedłużonej badań TRAFFIC i TRANSPORT odnotowano wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych dla 72 tygodnia obserwacji w obydwu grupach (PLC → LUM+IWA i LUM+IWA → LUM+IWA). W przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana ta była istotna statystycznie. Dodatkowo zmianę w grupie PLC → LUM+IWA definiowano w stosunku do wartości początkowej badania PROGRESS, a w grupie kontynuującej wnoskowaną interwencję zmiana była określana w stosunku do wartości początkowej badań TRAFFIC / TRANSPORT.



Rysunek 1. Bezwzględna zmiana w ppFEV1 w badaniu PROGRESS

Masa ciała, BMI i wzrost

Wzrost masy ciała, BMI i wieku (w odpowiednich zakresach normy dla płci, czy wieku) świadczy o lepszej skuteczności terapii.

Tabela 23. Definicje oceny BMI zgodnie z poszczególnymi badaniami

Ratjen 2017	TRAFFIC i TRANSPORT	PROGRESS	McNamara
Ocena bezwzględnej zmiany BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. stanowiła w badaniu kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono także m.in. pomiar BMI wyrażony w postaci współczynników z-score.	Ocena bezwzględnej zmiany BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Ocenie poddano także pomiar masy ciała wyrażony w postaci współczynników z-score na podstawie Danych od Zamawiającego (analiza ad-hoc). Dane te obliczano na podstawie tablic rozwojowych Narodowego Centrum Statystyki Zdrowia (ang. National Center for Health Statistics). W przypadku chorych w wieku ≥ 20 lat, zastosowano wartości z-score odpowiadające osobom w wieku 240 mies.	Ocena bezwzględnej zmiany BMI (także wyrażonej w postaci z-score u chorych w wieku < 20 lat) względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	W badaniu oceniano: wskaźnik BMI; współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku; współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku; współczynnik z-score dla stosunku wzrostu i wieku; masę ciała i wzrost. Znormalizowano parametry wzrostu dla wieku z normami wzrostu populacji, aby uzyskać wyniki jako z-score. Miało to na celu wykrzywie odchyłeń wzrostu od prawidłowych wartości. Wartości BMI, współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku, współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku i współczynnik z-score dla stosunku długości ciała i wieku obliczano za pomocą siatek centylowych z Centrów Kontroli i Prewencji Chorób).

- Populacja pediatryczna w wieku **2-5 lat** na podstawie badania eksperymentalnego jednoramiennego McNamara 2019

Tabela 24. Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych			
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	1,4 (0,9)	57	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]	0,26 (0,44)	57	TAK p<0,0001
Zmiana BMI względem wartości początkowych			
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]	0,27 (0,75)	57	TAK p=0,0091
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]	0,29 (0,57)	57	TAK p=0,0003
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych			
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]	3,6 (1,2)	57	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]	0,09 (0,25)	57	TAK p=0,0104

W badaniu McNamara w 24 tygodniowym okresie obserwacji zarejestrowano wzrost masy ciała średnio o 1,4 kg, wzrost wartości BMI średnio o 0,27 kg/m² i zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm. Odnotowane zmiany po 24 tygodniach terapii były istotne statystycznie względem wartości początkowych dla parametrów odnoszących się do masy ciała, wzrostu i BMI.

- Populacja pediatria w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 25. Zmiana BMI względem wartości początkowych

LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]					
<u>0,4 (0,3; 0,5)</u>	103	<u>0,3 (0,1; 0,4)</u>	101	0,1 (-0,1; 0,3)	NIE p=0,2522
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]					
<u>0,1 (0,0; 0,2)</u>	103	0,1 (-0,0; 0,1)	101	0,0 (-0,1; 0,1)	NIE p=0,5648

W badaniu zaobserwowano istotny statystycznie wzrost BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. badania w grupie chorych stosujących LUM+IWA oraz w grupie PLC. Natomiast nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. W tabeli zostały podkreślone wyniki zmiany względem wartości początkowych, które były istotne statystycznie.

- Populacja w wieku **≥12 lat** na podstawie badań RCT – TRAFFIC i TRANSPORT

Tabela 26. Zmiana BMI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS	
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]								
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Dane od Zamawiającego 2015b)*								
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]								
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	Ogółem	<u>0,32 (0,071)</u>	182	<u>0,19 (0,070)</u>	184	0,13 (-0,07; 0,32)	NIE p=0,19	
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		<u>0,43 (0,066)</u>	187	0,07 (0,066)	187	0,36 (0,17; 0,54)	TAK p<0,001	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		<u>0,37 (0,048)</u>	369	<u>0,13 (0,048)</u>	371	0,24 (0,11; 0,37)	TAK p<0,001	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Elborn 2016)	ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	0,1 (0,1)	244	0,2 (0,0; 0,3)	TAK p=0,041
		≥70	b/d (b/d)	114	0,1 (0,1)	109	0,3 (0,1; 0,6)	TAK p=0,006
	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	0,1 (0,2)	28	0,3 (-0,2; 0,8)	NIE p=0,261
		≥40	b/d (b/d)	336	0,1 (0,1)	338	0,2 (0,1; 0,4)	TAK p=0,001

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (EMA 2015)	>75		b/d (b/d)	62	b/d (b/d)	57	0,15 (-0,18; 0,48)	NIE p=0,3703
	≤75		b/d (b/d)	290	b/d (b/d)	305	0,25 (0,10; 0,40)	TAK p=0,0009
	>85		b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	10	0,64 (-0,18; 1,47)	NIE p=0,1217

#analiza ad-hoc

W metaanalizie badań TRAFFIC i TRANSPORT odnotowano istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść analizowanej interwencji w odniesieniu do bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku. W trakcie 24 tygodniowego okresu obserwacji zarejestrowano stabilny wzrost BMI, dla którego różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA wykazano w badaniu TRANSPORT oraz w metaanalizie obu badań.

- Populacja w wieku **≥12 lat** na podstawie badania PROGRESS, które stanowiło fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT (ocena długoterminowa) na podstawie publikacji Konstan 2017

Tabela 27. Zmiana BMI względem wartości początkowych

OBS	Podgrupa	LSM (95% CI)	N	IS zmiany
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]				
72 tyg.	PLC → LUM+IWA	0,62 (0,45; 0,79)	176	TAK p<0,0001
96 tyg.		0,76 (0,56; 0,97)	176	TAK p<0,0001
72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	0,69 (0,56; 0,81)	369	TAK p<0,0001
96 tyg.		0,96 (0,81; 1,11)	369	TAK p<0,0001

Zarówno w podstawowej analizie skuteczności (72 tyg. badania), jak i w analizie wrażliwości (96 tyg. badania) zarejestrowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3), postępujący wzrost BMI względem wartości początkowych. Dodatkowo zmianę w grupie PLC → LUM+IWA definiowano w stosunku do wartości początkowej badania PROGRESS, a w grupie kontynuującej wnioskowaną interwencję zmiana była określana w stosunku do wartości początkowej badań TRAFFIC / TRANSPORT.

Zaostrzenia objawów płucnych

Mniejsza częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych świadczy o lepszej skuteczności terapii.

Tabela 28. Definicje zaostrzenia objawów płucnych zgodnie z poszczególnymi badaniami

Ratjen 2017	TRAFFIC i TRANSPORT	PROGRESS	McNamara
Zaostrzenia objawów płucnych stanowią kombinację objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących świadczyć o konieczności zastosowania agresywnej terapii (takiej jak dożylna antybiotykoterapia) lub o potrzebie hospitalizacji. Nie ma ogólnie przyjętej definicji zaostrzeń, a w dużych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych dot. CF stosowano różne definicje przyjęte przez lekarzy. Aby zapewnić spójność danych, dla badania Ratjen 2017 definicję zaostrzeń objawów płucnych określono w oparciu o wyniki innych badań, w tym badania TRAFFIC i TRANSPORT oraz wstępnych badań rejestracyjnych dla IWA. Zaostrzenia objawów płucnych	Zaostrzenia objawów płucnych oceniano według zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa. Definicja odpowiadała opisanej powyżej, przy badaniu Ratjen 2017 (wśród wymienionych objawów nie podano jedynie zmiany w plwocinie). W ramach kluczowych drugorzędowych punktów	W ramach ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych (w tym wymagających hospitalizacji oraz podania dożylnych antybiotyków). Zaostrzenia objawów płucnych definiowano według zmodyfikowanych	Jako dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe (w części B badania) oceniano zaostrzenia objawów płucnych u chorych. Analizowano także czas jaki upłynął do wystąpienia pierwszego zaostrzenia objawów

zdefiniowano jako zastosowanie nowych lub zmienionych antybiotyków (dożylnie, doustnie lub wziewnie) w celu terapii 4 lub więcej z następujących objawów podmiotowych lub przedmiotowych: zmiana w płwocinie, pojawienie się lub zwiększenie nasilenia krwioplucia, wzmożony kaszel, wzmożona duszność, złe samopoczucie, zmęczenie lub letarg, temperatura powyżej 38°C, anoreksja lub utrata masy ciała, ból lub tkliwość zatok, zmiany w wydzielinie z zatok, zmiany widoczne w badaniu fizykalnym klatki piersiowej, zmniejszenie czynności płuc o co najmniej 10% lub zmiany radiograficzne wskazujące na zakażenie płuc. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych w czasie 24 tygodni.	końcowych oceniano częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych w czasie 24 tygodni. Oceniano także zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji i/lub dożylnej antybiotykoterapii.	kryteriów Fuchsa opisanych powyżej dla badań TRAFFIC i TRANSPORT.	płucnych, który był analizowany za pomocą metody Kaplan-Meiera. Analizowano także liczbę zaostrzeń objawów płucnych.
--	--	---	---

- Populacja pediatryczna w wieku **2-5 lat** na podstawie badania eksperymentalnego jednoramiennego McNamara 2019

Tabela 29. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych

Punkt końcowy	n (%)	N
Zaostrzenia objawów płucnych	18 (30,0)*	60

Zaostrzenia objawów płucnych zarejestrowano u 18 (30,0%) chorych. Dodatkowo w publikacji podano, iż częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych wynosiła 0,90 zdarzeń/pacjento-rok. Według danych przedstawionych w publikacji EMA, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zaostrzenia wynosiło w 24. tyg. 0,695 (95% CI: 0,561; 0,796).

- Populacja pediatryczna w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 30. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych

LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N			
20 (19,4)*	103	15 (14,9)**	101	1,38 (0,66; 2,88)	0,05 (-0,06; 0,15)	NIE

*prawdopodobieństwo nie wystąpienia zdarzenia wynosiło 0,800 (95% CI: 0,707; 0,866)

**prawdopodobieństwo nie wystąpienia zdarzenia wynosiło 0,849 (95% CI: 0,761; 0,906)

Zaostrzenia objawów płucnych odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Nie zarejestrowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

- Populacja w wieku **≥12 lat** na podstawie badań RCT – TRAFFIC i TRANSPORT

Tabela 31. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	LUM+IWA		PLC		Iloraz wskaźników (95% CI)*	IS
		Liczba zdarzeń (odsetek/48 tyg.)	N	Liczba zdarzeń (odsetek/48 tyg.)	N		
Zaostrzenia objawów płucnych							
TRAFFIC (Wainwright 2015)	Ogółem	73 (0,71)	182	112 (1,07)	184	0,66 (0,47; 0,93)	TAK p=0,02
TRANSPORT (Wainwright 2015)		79 (0,67)	187	139 (1,18)	187	0,57 (0,42; 0,76)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		Iloraz wskaźników (95% CI)*	IS
			Liczba zdarzeń (odsetek/48 tyg.)	N	Liczba zdarzeń (odsetek/48 tyg.)	N		
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)			152 (0,70)	369	251 (1,14)	371	0,61 (0,49; 0,76)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Elborn 2016)	ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	0,65 (0,50; 0,84)	245	b/d (b/d)	244	b/d (b/d)	TAK p=0,001
		≥70	0,51 (0,32; 0,80)	114	b/d (b/d)	109	b/d (b/d)	TAK p=0,003
	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	0,59 (0,33; 1,05)	29	b/d (b/d)	28	b/d (b/d)	NIE p=0,074
		≥40	0,61 (0,48; 0,77)	336	b/d (b/d)	338	b/d (b/d)	TAK p<0,0001
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji i/lub podania dożylnych antybiotyków								
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Dane od Zamawiającego 2015a)*								
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji								
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)	Ogółem		b/d (0,17)	369	b/d (0,45)	371	0,39 (b/d)	TAK p<0,0001
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające podania dożylnych antybiotyków								
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)	Ogółem		b/d (0,25)	369	b/d (0,58)	371	0,44 (b/d)	TAK p<0,0001

*analiza ad-hoc

W badaniach zaostrzenia objawów płucnych raportowano w czasie 24 tyg. i zostały wyrażone jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na chorego w czasie 48 tyg. Zgodnie z ChPL w 24. tygodniu odsetek chorych, u których nie wystąpiły zaostrzenia objawów ze strony układu oddechowego był znacząco wyższy u chorych otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, w porównaniu do grupy placebo. Według autorów publikacji Wainwright 2015, w przypadku badań TRAFFIC, TRANSPORT oraz ich metaanalizy obserwowano klinicznie i statystycznie istotną redukcję zaostrzeń objawów płucnych definiowanych zgodnie z protokołem badań, wskazującą na korzyść grupy badanej. Metaanaliza wykazała, iż wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych był niższy w grupie LUM+IWA niż w grupie PLC o 39%. Wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do redukcji liczby zaostrzeń objawów płucnych odnotowano także w przypadku większości analizowanych podgrup.

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badania PROGRESS, które stanowiło fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT (ocena długoterminowa) na podstawie publikacji Konstan 2017

Tabela 32.. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych

Podgrupa	Liczba zdarzeń na pacjento-rok (95% CI)	N
Zaostrzenia objawów płucnych		
PLC → LUM+IWA	0,69 (0,56; 0,85)	176
LUM+IWA → LUM+IWA	0,65 (0,56; 0,75)	369
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji		
PLC → LUM+IWA	0,30 (0,22; 0,40)	176
LUM+IWA → LUM+IWA	0,24 (0,19; 0,29)	369
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające podania dożylnych antybiotyków		
PLC → LUM+IWA	0,37 (0,29; 0,49)	176
LUM+IWA → LUM+IWA	0,32 (0,26; 0,38)	369

Roczny wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych w czasie 96 tygodni badania pozostał niższy w podgrupach LUM+IWA → LUM+IWA oraz PLC → LUM+IWA niż u chorych stosujących PLC w czasie trwania badań TRAFFIC lub TRANSPORT. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych obserwowana podczas długotrwałego leczenia była podobna w obu podgrupach i podobna do częstości obserwowanej w grupie przyjmującej LUM+IWA w trakcie trwania badań TRAFFIC lub TRANSPORT. Analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań TRAFFIC i TRANSPORT oraz PROGRESS), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia

4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania LUM+IWA z PLC na podstawie 3 badań RCT (Ratjen 2017, TRAFFIC i TRANSPORT) oraz badania PROGRESS, które było przedłużoną fazą badań TRAFFIC i TRANSPORT. Dodatkowo przedstawiono wyniki z badania eksperymentalnego, jednoramiennego McNamara 2019, ze względu na wyniki dotyczące populacji pediatrycznej 2-5 lat, która jest m.in. wnioskowaną populacją.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki dot. bezpieczeństwa. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Zgony

- Populacja pediatryczna w wieku **2-5 lat** na podstawie badania eksperymentalnego jednoramiennego McNamara 2019

W badaniu McNamara 2019 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

- Populacja pediatryczna w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 33. Częstość występowania zgonów (Ratjen 2017, EMA 2017)

LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem						
0 (0,0)	103	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych						
0 (0,0)	103	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Podczas 24 tygodniowej obserwacji w badaniu Ratjen 2017 nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych).

- Populacja w wieku **≥12 lat** na podstawie badań RCT – TRAFFIC i TRANSPORT

Tabela 34. Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem							
TRAFFIC (Wainwright 2015)	0 (0,0)	182	0 (0,0)	184	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TRANSPORT (Wainwright 2015)	0 (0,0)	187	0 (0,0)	186	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)*	0 (0,0)	369	0 (0,0)	370	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych							
TRAFFIC (Wainwright 2015)	0 (0,0)	182	0 (0,0)	184	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TRANSPORT (Wainwright 2015)	0 (0,0)	187	0 (0,0)	186	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (EMA 2015)*	0 (0,0)	369	0 (0,0)	370	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Podczas 24 tygodniowej obserwacji ww. badaniach nie zaobserwowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych).

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badania PROGRESS, które stanowiło fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT (ocena długoterminowa) na podstawie publikacji Konstan 2017

Tabela 35. Częstość występowania zgonów

Podgrupa	n (%)	N
Zgony		
PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176
LUM+IWA → LUM+IWA	2 (0,6)**	340

W badaniu PROGRESS (96 tygodni obserwacji) w grupie pacjentów, którzy od początku trwania badań TRAFFIC i TRANSPORT przyjmowali LUM+IWA zarejestrowano 2 zgony. Natomiast w drugiej grupie (PLC → LUM+IWA) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Przyczyną jednego zgonu była niewydolność oddechowa związana z infekcyjnym zaostrzeniem objawów płucnych, natomiast zgon u kolejnego chorego wystąpił z powodu wystąpienia zespołu zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego. Analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań TRAFFIC i TRANSPORT oraz PROGRESS), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia

Ciężkie działania niepożądane

- Populacja pediatryczna w wieku **2-5 lat** na podstawie badania eksperymentalnego jednoramiennego McNamara 2019

Tabela 36. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
26 tyg.	Ogółem	Ciężkie działania niepożądane*	1 (1,7)	60
	Chorzy <14 kg		1 (5,3)	19
	Chorzy ≥ 14 kg		0 (0,0)	41

*zdarzenia związane i prawdopodobnie związane z lekiem w opinii badacza

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 1 dziecka (1,7%) stosującego badaną interwencję.

- Populacja pediatryczna w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 37. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane						
2 (1,9)*	103	3 (3,0)**	101	0,65 (0,11; 3,96)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE

*u 1 (1,0%) chorego wystąpiła interakcja z badanym lekiem, a u kolejnego obturacyjne zaburzenie dróg oddechowych

**u 1 (1,0%) chorego odnotowano zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego, a u 2 (2,0%) chorych zwiększoną aktywność aminotransferaz

Ciężkie działania niepożądane odnotowano w obydwu grupach u podobnego odsetka pacjentów, jednak różnice nie były istotne statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

- Populacja pediatryczna w wieku **2-5 lat** na podstawie badania eksperymentalnego jednoramiennego McNamara 2019

Tabela 38. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>McNamara 2019</i>	26 tyg.	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (6,7)	60
<i>McNamara 2019 (EMA 2018)</i>		Chorzy <14 kg		2 (10,5)^	19
		Chorzy ≥14 kg		2 (4,9)^	41
<i>McNamara 2019</i>	26 tyg.	Ogółem	Zaostrzenia objawów płucnych związane z zakażeniem	2 (3,3)	60
			Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (1,7)	60
			Zaparcie*	1 (1,7)	60
			Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym	0 (0,0)	60
			Wzrost aktywności aminotransferaz	0 (0,0)	60

*zdarzenie rozważane jako prawdopodobnie związane z działaniem badanego leku

^zapalenie żołądka i jelit i zaparcie

^^zaostrzenie objawów płucnych

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano ogółem u 4 (6,7%) chorych stosujących terapię LUM+IWA. Były to zaostrzenia objawów płucnych związane z zakażeniem u 2 (3,3%) chorych i wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz zaparcia (po 1 chorym).

- Populacja pediatryczna w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (*Ratjen 2017, EMA 2017*)

Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	8 (7,8)	103	5 (5,0)	101	1,62 (0,51; 5,12)	0,03 (-0,04; 0,09)	NIE

Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem	0 (0,0)	103	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Wzrost aktywności aminotransferaz*	0 (0,0)	103	2 (2,0)	101	0,13 (0,01; 2,11)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE

*zdarzenia te miały nasilenie od łagodnego po umiarkowane, uznano je za możliwe związane z leczeniem, a następnie ustąpiły

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 12,6% chorych z grupy badanej i 10,9% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, zdarzeń związanych z układem oddechowym ogółem oraz wzrostu aktywności aminotransferaz.

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań RCT – TRAFFIC i TRANSPORT

Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRAFFIC (Wainwright 2015)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	33 (18,1)	182	49 (26,6)	184	0,61 (0,37; 1,01)	-0,08 (-0,17; -0,0001)	13 (6; 10000)	TAK
<i>TRANSPORT (Wainwright 2015)</i>		31 (16,6)	187	57 (30,6)	186	0,45 (0,27; 0,74)	-0,14 (-0,23; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)</i>		64 (17,3)	369	106 (28,6)	370	0,52 (0,37; 0,74)	-0,11 (-0,17; -0,05)	10 (6; 20)	TAK
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)</i>	Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	41 (11,1)	369	89 (24,1)	370	0,39 (0,26; 0,59)	-0,13 (-0,18; -0,08)	8 (6; 13)	TAK
	Krwioplucie	5 (1,4)	369	3 (0,8)	370	1,68 (0,40; 7,08)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego	2 (0,5)	369	5 (1,4)	370	0,40 (0,08; 2,06)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

W badaniach TRAFFIC i TRANSPORT w trakcie 24 tygodniowego okresu obserwacji zarejestrowano istotnie statystyczną różnicę wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy) oraz infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych (wynik metaanalizy) w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT.

- Populacja w wieku ≥ 12 lat na podstawie badania PROGRESS, które stanowiło fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT (ocena długoterminowa) na podstawie publikacji Konstan 2017

Tabela 41. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	PLC → LUM+IWA	89 (50,6)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	143 (42,1)	340
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	PLC → LUM+IWA	59 (33,5)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	111 (32,6)	340
Grypa	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	6 (1,8)	340
Zapalenie płuc	PLC → LUM+IWA	1 (0,6)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	5 (1,5)	340
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Cukrzyca związana z CF	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	3 (0,9)	340
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwioplucie	PLC → LUM+IWA	6 (3,4)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	10 (2,9)	340
Nieprawidłowości w oddychaniu	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
Samoistna odma opłucnowa	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	3 (0,3)	340
Nie dodma	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego	PLC → LUM+IWA	10 (5,7)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	6 (1,8)	340
Ból w nadbrzuszu	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
Niedrożność jelita cienkiego	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
Niedrożność jelit	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340
Zapalenie wyrostka robaczkowego	PLC → LUM+IWA	1 (0,6)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
Badania diagnostyczne			

Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Spadek natężonej objętości wydechowej	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340
Wzrost aktywności AIAT	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
Wzrost aktywności AspAT	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
	LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340

W czasie 96 tygodni badania PROGRESS ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA. Najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych (łącznie w obu podgrupach u ok. 33% chorych), krwiotłucie oraz zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (oba zdarzenia wystąpiły u ok. 3% chorych łącznie w obu podgrupach). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u mniej niż 2% chorych. Analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań TRAFFIC i TRANSPORT oraz PROGRESS), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem

- Populacja pediatryczna w wieku **6-11 lat** na podstawie badania RCT Ratjen 2017

Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z badanym lekiem (Ratjen 2017, EMA 2017)

Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Wzrost aktywności aminotransferaz	0 (0,0)	103	2 (2,0)	101	0,13 (0,01; 2,11)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE

Wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako zdarzenie niepożądane możliwe związane z badanym lekiem wystąpił u podobnego odsetka chorych (ok. 10%) w obu grupach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

- Populacja w wieku **≥12 lat** na podstawie badań RCT – TRAFFIC i TRANSPORT

Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem (EMA 2015)

LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N			
14 (3,8)	369	8 (2,2)	370	1,78 (0,74; 4,31)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE

Zdarzenia niepożądane związane, możliwe związane lub o nieznanym (brakującej) kategorii odnotowano u porównywalnych odsetków chorych w obu badaniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (wynik metaanalizy).

4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo wnioskodawca włączył do analizy klinicznej badania jednoramiennie McNamara 2019, Milla 2017, Jennings 2017, Hubert 2017 oraz Graeber 2018. W związku z tym, że badanie McNamara 2019 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Orkambi w populacji pediatrycznej w wieku 2-5 lat i było to badanie najwyższej jakości w tej konkretnej populacji, postanowiono zaprezentować wyniki w analizie głównej niniejszego raportu (Rozdział 4.2. AWA). Badanie Milla 2017 dotyczyło populacji pacjentów w wieku 6-11 lat. Zgodnie z AKL wnioskodawcy włączone badania obserwacyjne, na podstawie których możliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa LUM+IWA (real-world data) to badanie Jennings 2017, które obejmowało pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 12 lat, badanie Hubert 2017 dotyczące populacji chorych dorosłych z FEV1 $< 40\%$ wartości należnej oraz badanie Graeber 2018 przeprowadzone w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat. Natomiast poniżej przedstawiono najbardziej istotne wyniki z pozostałych badań jednoramiennych.

Milla 2017

Badanie eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe. Składało się z 2 części – w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę LUM+IWA w czasie 14 dni, natomiast w części B analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo terapii LUM+IWA w czasie 24 tyg. Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji, farmakodynamiki i skuteczności leczenia skojarzonego lumakافتorem i iwakaftorem u 58 pacjentów w wieku 6-11 lat z mukowiscydozą i homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Interwencja badana: chorzy otrzymywali p.o. 200 mg LUM w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin przez 24 tyg. (dawkowanie określone na podstawie oceny bezpieczeństwa, tolerancji oraz farmakokinetyki analizowanej w części A badania). Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali wcześniej rozpoczęte leczenie przeciwko mukowiscydozie.

W badaniu Milla 2017 zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie (MCID=4 punkty) poprawę jakości życia ocenianej na podstawie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R. W trakcie 24 tygodni trwania badania odnotowano wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC i FEV1/FVC, większość z nich utrzymywała się do 26. tygodnia badania. Zarejestrowano też istotny statystycznie spadek wartości LCI2,5. Istotny statystycznie w badaniu był także wzrost masy ciała i BMI, wyrażonych w postaci kg lub kg/m² oraz współczynników z-score, a także wzrostu wyrażonego w cm, zmiany utrzymywały się do 26. tygodnia badania. W badaniu Milla 2017 nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu. W czasie trwania badania działania niepożądane tj. wzrost aktywności aminotransferaz i wysypkę odnotowano u pojedynczych (1,7%) chorych. Łącznie w badaniu u 31% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem. Były to kaszel, wzrost produkcji płwociny, wzrost aktywności aminotransferaz oraz zaparcie. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 4 (6,9%) chorych, u 2 (3,4%) chorych były to infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, a u pozostałych chorych odnotowano niedrożność jelit i wzrost aktywności aminotransferaz.

Profil bezpieczeństwa był ogólnie podobny do obserwowanego w większych badaniach oceniających lumakافتor z iwakaftorem w starszej populacji pacjentów. W trakcie badania 4 pacjentów zrezygnowało m.in. ze względu na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Wnioski: Lumakافتor w skojarzeniu z iwakaftorem był dobrze tolerowany w młodej populacji pacjentów. W badaniu nie zidentyfikowano nowych niepewności związanych z bezpieczeństwem terapii. Po 24 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę wskaźnika klirensu płucnego, chlorku potu, stanu odżywienia i jakości życia związanej ze zdrowiem.

Jennings 2017

Badanie obserwacyjne, jednoramiennie, retrospektywne, w którym brali udział chorzy na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, a okres obserwacji wynosił maksymalnie około 47 tygodni.

Interwencja badana: LUM+IWA (w badaniu nie podano dokładnej postaci i schematu dawkowania leku, jednakże biorąc pod uwagę iż jest to badanie obserwacyjne, można wnioskować, iż stosowanie leku było zgodne z praktyką kliniczną, czyli chorzy stosowali lek zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Orkambi).

U 11 (9,5%) chorych obniżono dawkę leku, w tym u 10 (8,6%) chorych redukcja ta była spowodowana wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. U 2 (4,9%) spośród 41 chorych z populacji pediatrycznej w trakcie badania zmodyfikowano dawkę leku. U 9 (12,0%) spośród 75 chorych z populacji dorosłych w trakcie badania zmodyfikowano dawkę leku. Leczenie wspomagające: część chorych w trakcie badania przyjmowała terapie, tj. inhibitory pompy protonowej, antydepresanty, azolowe leki przeciwgrzybicze, czy enzymy trzustkowe.

Celem badania była ocena skuteczności praktycznej leku Orkambi w populacji chorych z mukowiscydozą, ze względu ograniczone dane poza badaniami klinicznymi. W badaniu brali udział chorzy na CF w wieku ≥ 12 lat, a okres obserwacji wynosił maksymalnie około 47 tygodni. W badaniu Jennings 2017 odnotowano wzrost średniej wartości ppFEV1 o 0,11%, jednak nie był on istotny statystycznie ($p=0,9$). Na 116 pacjentów włączonych do badania u 46 (39,7%) wystąpiły działania niepożądane, 82,2% spośród tych działań było związanych z układem oddechowym. Do najczęściej obserwowanych działań związanych z układem oddechowym, które odnotowano u 38,8% chorych zaliczono: ucisk lub dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, czy wzmożony kaszel. 20 (17,2%) pacjentów zrezygnowało z badania ze względu na działania niepożądane związane z leczeniem.

Wnioski: Badanie Jennings 2017 podkreśla występowanie działań niepożądanych w populacji chorych na mukowiscydozę, którzy rozpoczęli leczenie LUM+IWA. Autorzy publikacji także zaznaczają, iż w populacji pacjentów występuje stosunkowo wysoki poziom nietolerancji leku.

Hubert 2017

Badanie obserwacyjne, jednoramiennie, prospektywne, wieloośrodkowe dotyczące populacji chorych dorosłych z FEV1 $< 40\%$ wartości należytnej, gdzie wyniki oceniano w czasie ok. 13 tygodni.

Interwencja badana: LUM+IWA (w badaniu nie podano dokładnej postaci i schematu dawkowania leku, jednakże biorąc pod uwagę iż jest to badanie obserwacyjne, można wnioskować, iż stosowanie leku było zgodne z praktyką kliniczną, czyli chorzy stosowali lek zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Orkambi). 51 (96,2%) chorych rozpoczęło terapię od pełnej dawki zalecanej – 2 tabletki 2 razy dziennie, a 2 (3,8%) chorych rozpoczęło terapię od dawki zredukowanej – 1 tabletki 2 razy dziennie w trakcie pierwszego tygodnia leczenia, a później dawkę zwiększono do zalecanej (postępowano tak ze względu na interakcję stosowanych leków z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi). Leczenie wspomagające: terapia lekami rozszerzającymi oskrzela była zalecana, celem złagodzenia występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym, jednak ostateczna decyzja dotycząca podania leku choremu należała do lekarza. Nie wprowadzono żadnych dokładnych rekomendacji względem stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z układem oddechowym.

Celem badania była krótkoterminowa ocena zdarzeń niepożądanych i skuteczności terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem u dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ciężkie choroby płuc.

W badaniu Hubert 2017 zarejestrowano istotny statystycznie wzrost bezwzględnej wartości ppFEV1 w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych z ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania wynoszącym ≤ 30 punktów procentowych. W podgrupie tej zmiana ta była także istotna klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych). W badaniu odnotowano także wzrost BMI, natomiast zmiana ta nie była istotna statystycznie, ani w populacji ogółem, ani w analizowanych podgrupach. W badaniu Hubert 2017 nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu ani przeszczepienia płuc. Zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 64,2% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku odnotowano u 28,3% chorych. W badaniu Hubert 2017 najczęściej obserwowano

zdarzenia związane z układem oddechowym (50,9% chorych), tj. nieprawidłowości w oddychaniu, duszność, czy wzmożony kaszel.

Wnioski: Terapia lumakافتorem z iwakaftorem u pacjentów z mukowiscydozą i ciężkimi chorobami płuc była znacznie częściej przerywana niż raportowano w badaniach klinicznych ze względu na zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym. Pomimo to u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie wykazano wzrost czynności płuc, porównywalnie z kluczowymi badaniami klinicznymi w tym zakresie.

Graeber 2018

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe przeprowadzone w populacji chorych

w wieku ≥ 12 lat, w którym okres obserwacji wynosił od 8 do 16 tygodni.

Interwencja badana: LUM+IWA. Chorzy stosowali lumakافتor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg co 12 godzin (w badaniu nie podano dokładnej postaci i schematu dawkowania leku, jednak zawarto informację, iż stosowanie leku było zgodne z ChPL zatwierdzonym przez FDA).

W badaniu Graeber 2018 odnotowano istotną statystycznie poprawę ppFEV1 o 2,27 punkty procentowe. Zarejestrowano także istotny statystycznie wzrost wartości FEV1 wyrażonej w litrach oraz wartości VC_{max} i FEF₂₅. Natomiast istotnie statystycznie spadek stwierdzono jedynie w przypadku FEV1/VC_{max}. W badaniu Graeber 2018 u większości chorych (40,4% chorych) zaobserwowano zmianę wartości ppFEV1 od 0 do 5 punktów procentowych (zdarzenie korzystne). W badaniu odnotowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3) wzrost BMI o 0,3 kg/m². U większości chorych zaobserwowano także zmiany BMI z zakresu od 0 do -0,5 kg/m² (36,5% chorych).

Wnioski: Poprawę ogólnego funkcjonowania pacjentów zaobserwowano nawet podczas braku poprawy FEV₁

i BMI w krótkoterminowej ocenie terapii.

Tabela 44. Charakterystyka kliniczna pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz po zastosowaniu LUM+IWA

TABLE 1 - Clinical characteristics at baseline and after initiation of lumacaftor-ivacaftor

Clinical characteristic	Baseline mean \pm SD (range) or n (%)	Lumacaftor-ivacaftor therapy mean \pm SD (range)	Change between baseline and lumacaftor-ivacaftor mean \pm SD (range)	p-value
Number of patients	52			
Age (years)	19.8 \pm 6.8 (12.0 - 40.7)	20.1 \pm 6.8 (12.3 - 41.0)		
Sex (female)	24 (46%)			
Genotype Phe508del/Phe508del (%)	52 (100%)			
Pancreatic insufficiency (%)	52 (100%)			
BMI (kg/m ²)	20.0 \pm 2.8 (15.4 - 29.0)	20.2 \pm 2.6 (15.6 - 28.7)	0.3 \pm 0.6 (-1.1 - 2.0)	0.001
FEV ₁ absolut (L)	2.40 \pm 0.86 (0.92 - 4.54)	2.51 \pm 0.86 (0.86 - 4.39)	0.11 \pm 0.19 (-0.34 - 0.65)	<0.001
FEV ₁ % predicted	67.75 \pm 20.19 (26.90 - 106.80)	70.02 \pm 19.31 (25.20 - 103.80)	2.27 \pm 6.21 (-15.30 - 22.20)	0.011
VC _{max} % predicted	83.3 \pm 16.4 (44.0 - 110.9)	87.2 \pm 16.8 (39.5 - 117.0)	3.9 \pm 6.6 (-11.4 - 17.4)	<0.001
FEV ₁ /VC _{max} % predicted	91.6 \pm 23.2 (47.1 - 152.0)	87.4 \pm 16.5 (48.4 - 136.0)	-4.2 \pm 14.6 (-44.0 - 39.0)	0.044
MEF ₂₅ % predicted	39.9 \pm 33.3 (0.0 - 168.5)	41.0 \pm 28.8 (0.0 - 155.2)	1.1 \pm 12.2 (-55.1 - 28.0)	0.029

4.3.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania skojarzeniu lumakaftor+iwakaftor opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z CF z heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem nie jest skuteczny u pacjentów z CF z mutacją F508del na jednym allelu oraz z mutacją na drugim allelu, która może prowadzić do braku wytwarzania CFTR lub która in vitro prowadzi do braku odpowiedzi na podawanie iwakaftoru.

Pacjenci z CF z mutacją genu CFTR powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III)

Nie przeprowadzono badań lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF z mutacją genu CFTR na jednym allelu, powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III), niezależnie od obecności mutacji F508del na drugim allelu. Ponieważ ekspozycja na iwakaftor jest znacząco niższa w przypadku leczenia skojarzonego z lumakaftorem, lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem nie należy stosować u tych pacjentów.

Objawy ze strony układu oddechowego

Objawy ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Poważne objawy ze strony układu oddechowego częściej występowały u pacjentów z FEV1 wyrażoną jako procent wartości należnej (ang. percent predicted FEV1; ppFEV1) <40 i mogły prowadzić do przerwania stosowania produktu leczniczego. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z FEV1 <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich pacjentów podczas rozpoczynania leczenia. U niektórych pacjentów po rozpoczęciu leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano także przejściowy spadek wartości FEV1. Brak doświadczenia we wdrażaniu leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z zaostrzeniem objawów ze strony płuc i nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z zaostrzeniem objawów ze strony płuc.

Wpływ na ciśnienie krwi

U niektórych pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano podwyższone ciśnienie krwi. Podczas leczenia wszystkich pacjentów należy okresowo badać ciśnienie krwi.

Pacjenci z zaawansowanym stadium choroby wątroby

U pacjentów z CF mogą występować nieprawidłowości w czynności wątroby, w tym zaawansowana choroba wątroby. U pacjentów z CF oraz zaawansowaną chorobą wątroby zgłaszano pogorszenie czynności wątroby. U pacjentów z CF i istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano dekompensację czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jeżeli lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem stosowany jest u takich pacjentów, należy ich poddać ścisłej obserwacji po rozpoczęciu leczenia, a dawkę należy zmniejszyć.

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów z CF otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem często zgłaszano podwyższoną aktywność aminotransferaz. W niektórych przypadkach wzrost aktywności aminotransferaz związany był z jednoczesnym wzrostem całkowitego stężenia bilirubiny w osoczu. Podwyższoną aktywność aminotransferaz obserwowano częściej u dzieci niż u pacjentów dorosłych.

Ponieważ nie można wykluczyć związku z uszkodzeniem wątroby, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników testów czynnościowych wątroby (aminotransferaza alaninowa (AIAT), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i bilirubina) przed rozpoczęciem stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia, a w trakcie dalszego leczenia raz na rok. U pacjentów z podwyższoną aktywnością AIAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny w wywiadzie, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby.

W przypadku znacznego wzrostu aktywności AIAT lub AspAT, niezależnie od stwierdzenia podwyższonego stężenia bilirubiny (AIAT lub AspAT >5 x GGN (górną granicę normy), lub AIAT lub AspAT >3 x GGN przy stężeniu bilirubiny >2 x GGN), należy przerwać leczenie i przeprowadzać częste badania laboratoryjne aż do normalizacji wyników. Po normalizacji aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z czułymi substratami CYP3A lub substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym.

Hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym środki podawane doustnie, w postaci iniekcji, przez skórę i w postaci implantów, w razie jednoczesnego stosowania z produktem Orkambi, nie są uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Silne induktory CYP3A

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Orkambi z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności, stosując lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftorem w monoterapii. Choć w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia związanego ze stosowaniem iwakaftoru. U dzieci, u których rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się przeprowadzanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru u pacjentów z CF po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z lekami immunosupresyjnymi.

Sód

Jedna dawka produktu zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Informacje o bezpieczeństwie

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Informacje ze strony FDA

W sierpniu 2018 r. FDA opublikowało zaktualizowany dokument dla produktu leczniczego Orkambi, wskazując następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane z jego stosowaniem:

Stosowanie u chorych w zaawansowanym stadium choroby wątroby

U chorych z CF oraz zaawansowaną chorobą wątroby zgłaszano pogorszenie czynności wątroby, w tym encefalopatię. U chorych z CF i istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano dekompensację czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy ostrożnie stosować u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby, i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jeżeli lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem stosowany jest u takich chorych, należy ich poddać ścisłej obserwacji po rozpoczęciu leczenia, a dawkę należy zmniejszyć.

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

U chorych z CF otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podwyższoną aktywnością aminotransferaz. W niektórych przypadkach wzrost aktywności aminotransferaz związany był z jednoczesnym wzrostem całkowitego stężenia bilirubiny w osoczu. Zaleca się przeprowadzenie oceny wyników testów czynnościowych wątroby (AIAT, AspAT i bilirubina) przed rozpoczęciem stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia, a w trakcie dalszego leczenia raz na rok. U chorych z podwyższoną aktywnością AIAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny w wywiadzie, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby. Chorych z podwyższoną aktywnością AIAT i AspAT lub stężeniem bilirubiny w osoczu, należy ściśle kontrolować do momentu ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku znacznego wzrostu aktywności AIAT lub AspAT, niezależnie

od stwierdzenia podwyższonego stężenia bilirubiny (AIAT lub AspAT >5 x GGN (górną granicę normy), lub AIAT lub AspAT >3 x GGN przy stężeniu bilirubiny >2 x GGN), należy przerwać leczenie i przeprowadzać częste badania laboratoryjne aż do normalizacji wyników. Po normalizacji aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją.

Objawy ze strony układu oddechowego

Objawy ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem niż u chorych stosujących PLC. Zdarzenia te prowadziły do przerwania leczenia i mogą być uznane za ciężkie, zwłaszcza u chorych w zaawansowanym stadium choroby płuc. Doświadczenie kliniczne u chorych z ppFEV1 <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich chorych w czasie rozpoczynania terapii.

Wpływ na ciśnienie krwi

U niektórych chorych leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano podwyższone ciśnienie krwi. Podczas leczenia produktem leczniczym Orkambi® u wszystkich chorych należy okresowo badać ciśnienie krwi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty CYP3A - Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Stosowanie produktu leczniczego Orkambi może powodować zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji produktów leczniczych będących substratami CYP3A, co może doprowadzić do zmniejszenia efektu terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z czułymi substratami CYP3A lub substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym. Lek Orkambi może zmniejszać ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne i redukować ich skuteczność oraz zwiększać częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z miesiączką, np. brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, krwotoki miesiączkowe, nieregularne miesiączkowanie (27% u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne w porównaniu z 3% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych). Hormonalne środki antykoncepcyjne w tym środki podawane doustnie, w postaci iniekcji, przez skórę i w postaci implantów, w razie jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Orkambi, nie są uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Silne induktory CYP3A - Iwakaftor jest substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orkambi® z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)), jako że stosowanie ich razem może powodować znaczący spadek efektu terapeutycznego badanego produktu leczniczego.

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftorem w monoterapii. Choć w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia związanego ze stosowaniem iwakaftoru. U dzieci, u których rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się przeprowadzanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w 2 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, 24-tygodniowych badaniach klinicznych III fazy u chorych na CF. W badaniach tych uczestniczyło łącznie 1 108 chorych od 12 r.ż., z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Dodatkowo przeprowadzono także następujące badania kliniczne:

- 24-tygodniowe badanie otwarte, w którym uczestniczyło 58 chorych na CF, w wieku od 6 do 11 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- 24-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie, w którym uczestniczyło 204 chorych na CF, w wieku od 6 do 11 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- 24-tygodniowe badanie otwarte, w którym uczestniczyło 46 chorych na CF, w wieku od 12 i starszych, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR oraz zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV1 <40);
- 24-tygodniowe badanie otwarte, w którym uczestniczyło 60 chorych na CF, w wieku od 2 do 5 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Z wszystkich 1 108 chorych biorących udział w zbiorowej analizie, 49% stanowiły kobiety, a 99% chorych było rasy białej. 369 chorych otrzymywało produkt leczniczy Orkambi co 12 godzin, a 370 chorych otrzymywało PLC. Odsetek chorych, którzy przedwcześnie zaprzestali stosowania badanego produktu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosił 5% wśród chorych stosujących LUM+IWA i 2% dla chorych przyjmujących PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym te, które w opinii badacza były związane z leczeniem lub nie), które wystąpiły częściej wśród chorych stosujących LUM+IWA obejmowały zapalenie płuc, krwiotłucie, kaszel, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły nie częściej niż u 1% chorych. Profil bezpieczeństwa LUM+IWA uzyskany na podstawie wyników 2 badań klinicznych kontrolowanych PLC u chorych w wieku od 6 do 11 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, był spójny z profilem bezpieczeństwa uzyskanym w pozostałych badaniach klinicznych, dla chorych od 12 r.ż. Zdarzenia niepożądane które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych stosujących LUM+IWA i z częstością $\geq 3\%$ wyższą niż w grupie PLC obejmowały: kaszel z wydzieliną (17,5% vs 5,9%), niedrożność nosa (16,5% vs 7,9%), ból głowy (12,6% vs 8,9%), ból nadbrzusza (12,6% vs 6,9%), wzrost wydzielania płwociny (10,7% vs 2,0%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie badań TRAFFIC i TRANSPORT częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AIAT lub AspAT) >8 , >5 , i >3 x GGN była zbliżona w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z pracą wątroby wystąpiły u 3 chorych stosujących LUM+IWA (w tym u 1 chorego wzrost aminotransferaz (>3 x GGN) związany z podwyższeniem stężenia bilirubiny >2 x GGN), oraz nie wystąpiły u żadnego chorego w grupie PLC. Po przerwaniu stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem parametry czynnościowe wątroby u wszystkich chorych powróciły do wartości <3 GGN. Spośród 6 chorych z marskością wątroby w chwili rozpoczęcia leczenia i (lub) nadciśnieniem wrotnym, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, pogorszenie czynności wątroby, któremu towarzyszył wzrost aktywności AIAT, AspAT, wzrost stężenia bilirubiny oraz encefalopatia wątrobową obserwowano u jednego chorego. Zdarzenie to wystąpiło w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania leku i ustąpiło po przerwaniu podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. W czasie trwającego 24 tygodnie, otwartego badania klinicznego III fazy u 58 chorych w wieku 6-11 lat (badanie Milla 2017), częstość występowania maksymalnego stężenia AIAT lub AspAT >8 , >5 , i >3 x GGN wynosiła 5%, 9% i 19%. U żadnego chorego całkowite stężenie bilirubiny nie wynosiło >2 x GGN. Dawkowanie LUM+IWA było utrzymane lub przywrócone po przerwaniu stosowania u wszystkich chorych, u których odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, z wyjątkiem 1 chorego u którego trwale przerwano stosowanie leku. W czasie trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, u 204 chorych w wieku 6-11 lat (badanie Ratjen 2017), częstość występowania maksymalnego stężenia AIAT lub AspAT >8 , >5 , and >3 x GGN wynosiła 1%, 5% i 13% w grupie LUM+IWA i 2%, 3% oraz 8% w grupie PLC. U żadnego chorego nie odnotowano bilirubiny >2 x GGN. Z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz leczenie przerwało po 2 chorych w grupie badanej i kontrolnej. W czasie trwającego 24 tygodnie, otwartego badania klinicznego III fazy, u 60 chorych w wieku 2-5 lat (badanie McNamara 2019), częstość występowania maksymalnego stężenia AIAT lub AspAT >8 , >5 , and >3 x GGN wynosiła 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) i 15% (9/60). U żadnego chorego nie odnotowano stężenia bilirubiny >2 x GGN. Z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz leczenie przerwało 3 chorych.

Objawy ze strony układu oddechowego

W trakcie badań TRAFFIC i TRANSPORT częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności, i nieprawidłowego oddychania) wynosiła 22% w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu do 14% u chorych otrzymujących placebo. Częstość występowania tych zdarzeń była większa u chorych, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli niższą FEV1. U chorych leczonych LUM+IWA, większość tych zdarzeń wystąpiła w pierwszym tygodniu leczenia. W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy IIIb (badanie Taylor-Cousar 2018) w grupie chorych w wieku 12 lat i starszych z zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV1 <40) (średnia wartość ppFEV1 na początku badania 29,1 (zakres od 18,3 do 42,0)), częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego wynosiła 65%. W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III (badanie Milla 2017) u 58 chorych w wieku 6-11 lat, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym wynosiła 3%. W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego PLC badania klinicznego fazy III (badanie Ratjen 2017) u chorych w wieku 6-11 lat (średnia wartość ppFEV1 na początku badania

wynosiła 89,8% (zakres od 48,6 do 119,6%)), częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym wynosiła 11% w grupie badanej i 9% w grupie PLC. Spadek wartości ppFEV1na początku terapii został zaobserwowany podczas seryjnej oceny spirometrii po podaniu dawki. Absolutna zmiana względem wartości przed podaniem leku i po 4-6 godzinach po podaniu dawki leku wynosiła -7,7 w 1. dniu badania oraz -1,3 w 15. dniu badania wśród chorych przyjmujących LUM+IWA.

Zaburzenia miesiączkowania

W trakcie badań TRAFFIC i TRANSPORT częstość występowania złożonych zaburzeń miesiączkowania (brak miesiączki, bóle menstruacyjne, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, krwotok maciczny, rzadko występujące krwawienia miesiączkowe oraz krwawienia występujące częściej niż fizjologicznie) wynosiła 10% w grupie chorych otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 2% u kobiet otrzymujących placebo. Te zaburzenia miesiączkowania występowały częściej w grupie chorych przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne (27%) w porównaniu do chorych niestosujących antykoncepcji hormonalnej (3%).

Podwyższone ciśnienie krwi

W trakcie badań TRAFFIC i TRANSPORT działania niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem krwi (np. nadciśnienie tętnicze, podwyższone ciśnienie krwi) były obserwowane u 1,1% (4/369) chorych leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem. Takich działań niepożądanych nie odnotowano w grupie placebo. Odsetek chorych, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość ciśnienia skurczowego >140 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego >90 mmHg wynosił odpowiednio 3,6% oraz 2,2% w grupie leczonej iwakaftorem w skojarzeniu z lumakaftorem, w porównaniu do 1,6% oraz 0,5% w grupie placebo.

Informacje ze strony URPL i EMA

Na stronach internetowych URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla lumakaftoru z iwakaftorem.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego lumakaftor i iwakaftor. Najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego lumakaftor i iwakaftor wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2082
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1780
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1493
Badania diagnostyczne	1094
Zaburzenia żołądka i jelit	993
Procedury medyczne i chirurgiczne	974
Zaburzenia układu nerwowego	371
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	356
Zaburzenia psychiczne	340
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	283
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	230
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	198
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	128
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	120
Zaburzenia w obrębie oka	101
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	85
Zaburzenia naczyniowe	83
Zaburzenia układu immunologicznego	59
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	58

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia serca	52
Zaburzenia ucha i błędnika	34
Uwarunkowania społeczne	33
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issue)	19
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	12
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	11
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	7
Zaburzenia endokrynologiczne	7

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 04.09.2019 r.]

Dodatkowe informacje od wnioskodawcy dotyczące bezpieczeństwa

W dokumencie otrzymanym od wnioskodawcy przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii LUM+IWA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

4.5. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania Orkambi w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Przegląd dowodów naukowych wnioskodawca przeprowadził podczas przeglądu systematycznego do analizy głównej (szczegóły strategii wyszukiwania znajdują się w rozdziale 4.1.2. „Ocena strategii wyszukiwania” niniejszej AWA). Ostatecznie do analizy włączono 9 przeglądów systematycznych (Arends 2015, Deeks 2016, McColley 2016, Pettit 2012, Quon 2016, Southern 2018, CFF 2018, Talamo 2017, Wu 2019). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych przez wnioskodawcę opracowań wtórnych.

Arends 2015

Cel: Przegląd stosowania błonowego regulatora przewodnictwa (CFTR) – iwakaftoru w skojarzeniu z lumakaftorem w leczeniu mukowiscydozy.

Metodyka: Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie Medline, włączając publikacje z okresu czasu od 1977 r. do czerwca 2015 r., a także krajowe abstrakty konferencyjne. Autorzy przeglądu wykorzystali następujące hasła podczas wyszukiwania: iwakaftor, VX-770, lumakaftor, VX-809, modulator CFTR i CF.

Wyniki: Skojarzenie substancji czynnych lumakaftor i iwakaftor badane są łącznie w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą. Przegląd systematyczny wykazał, iż kombinacja LUM+IWA jest korzystna u chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del. W populacji chorych od 12 roku życia terapia skojarzona wykazała niewielką poprawę czynności płuc wraz ze zmniejszeniem częstości zaostrzeń płucnych. Autorzy przeglądu odnotowali klinicznie istotne zmniejszenie zaostrzeń, hospitalizacji i dożylnego podawania antybiotyków. Terapia w pozytywny sposób wpłynęła na wskaźnik BMI oraz wyniki dot. jakości życia zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R. W badaniu fazy I oceniano farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję skojarzenia lumakaftoru z iwakaftorem u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6–11 lat. Cały czas trwają badania nad tą terapią w tej grupie wiekowej pacjentów. Ogólnie terapia LUM+IWA była dobrze tolerowana we wszystkich grupach wiekowych, a najczęstsze zdarzenia niepożądane to ból głowy i kaszel.

Wnioski: Wykorzystanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR wykazało poprawę procentowej przewidywanej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy i zmniejszenie liczby zaostrzeń. Skojarzenie tych dwóch substancji zostało niedawno zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del. Aktualnie trwają badania nad skojarzeniem LUM+IWA u młodszych pacjentów, a także innych modulatorów CFTR.

Deeks 2016

Cel: Ocena efektu farmakologicznego, skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii LUM+IWA w dawkach 200/125 mg 2 razy/dobę u chorych na mukowiscydozę.

Metodyka: Baza MEDLINE, PubMed (od 1946 roku) oraz Embase (od 1996 roku). Przeszukiwano także odniesienia bibliograficzne oraz internetowe rejestry badań. Data wyszukiwania: 1 lipca 2016 r.

Wyniki: W dwóch 24-tygodniowych badaniach z zatwierdzoną populacją pacjentów (TRAFFIC i TRANSPORT) lumakaftor 400 mg + iwakaftor 250 mg, podawany co 12 godzin w połączeniu ze standardową terapią, wykazano iż terapia wiązała się z około 3% istotną statystycznie poprawą czynności płuc w porównaniu do placebo (mierzone procentem przewidywanej objętości wymuszonej wydechu w ciągu 1 s). Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem nie poprawiły istotnie objawów w zakresie układu oddechowego, jednak terapia zmniejszyła zaostrzenia płucne w klinicznie istotnym stopniu, a w badaniu TRANSPORT znacznie poprawiły wskaźnik masy ciała (BMI). W fazie przedłużonej tych badań (PROGRESS) lumakaftor i iwakaftor wykazały korzyści kliniczne przez kolejne 72 tygodni leczenia i obserwacji. Terapia skojarzona LUM+IWA miała akceptowalny profil tolerancji, przy czym najczęstsze działania niepożądane miały związek z trudnościami oddechowymi lub żołądkowo-jelitowymi.

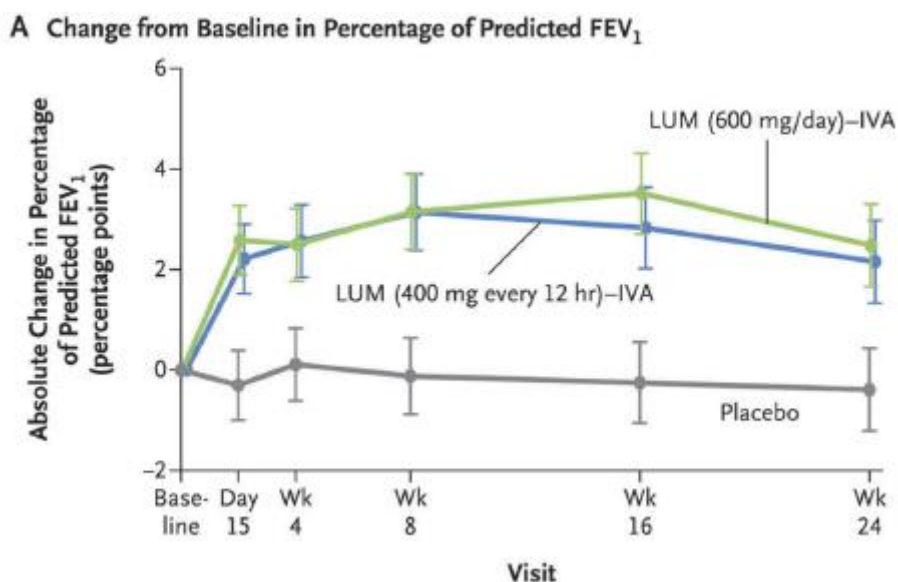
Wnioski: Terapia skojarzona lumakaftorem i iwakaftorem rozszerza opcje leczenia dostępne dla chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del. Jednak dokładne miejsce tej terapii w praktyce klinicznej pozostaje do ustalenia.

McColley 2016

Cel: Ocena podstawowych odkryć (badania II i III fazy) prowadzących do opracowania terapii złożonej LUM+IWA u chorych na CF.

Metodyka: Brak danych na temat daty wyszukiwania. Bazy: PubMed, strona internetowa Google Search oraz rejestr NIH.

Wyniki: Do analizy włączono 2 badania RCT III fazy z grupą kontrolną PLC, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF (TRANSPORT oraz TRAFFIC) oraz badanie Boyle 2014. U chorych otrzymujących LUM+IWA stwierdzono poprawę w ocenie bezwzględnej zmiany ppFEV₁ o 2,6-4,0 punktów procentowych w czasie 24 tygodni badania. Znaczącą poprawę obserwowano od 15. dnia terapii niezależnie od analizowanych podgrup ze względu na wiek, ppFEV₁ oraz zakażenie *P. aeruginosa*. Wskaźnik zaostżeń objawów płucnych uległ obniżeniu o 30-39% względem grupy PLC (wynik wysoko istotny klinicznie). Monitorowanie czynności wątroby jest zalecane z powodu wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u chorych stosujących LUM+IWA (rzadko występujące ciężkie zdarzenia). Stosowanie LUM może wiązać się z objawami ucisku w klatce piersiowej, klasyfikowanymi jako nieprawidłowości w oddychaniu w badaniach klinicznych. Ostrożność należy również zachować w związku z ryzykiem rozwój zaćmy stosujących terapię zawierającą IWA. Istnieje również ryzyko interakcji LUM lub IWA z innymi stosowanymi lekami u chorych.



Wnioski: Leczenie skojarzone lumakaftorem i iwakaftorem przynosi korzyści w leczeniu chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del szczególnie w zmniejszaniu zaostżeń płuc.

Pettit 2012

Cel: Przegląd i ocena modulatorów przezbłonowego regulatora przewodnictwa mukowiscydozy (CFTR) w leczeniu mukowiscydozy.

Metodyka: Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie Medline, włączając publikacje z okresu od 1977 r. do stycznia 2012 r., w bazie Cochrane Library i International Pharmaceutical Abstracts publikacje od 1977r. do marca 2012r. Wyszukiwane hasła obejmowały: iwakaftor, VX-770, VX-809, ataluren, PTC 124, modulator CFTR i mukowiscydozę. Wszystkie artykuły w języku angielskim zidentyfikowane na podstawie źródeł danych zostały ocenione pod kątem włączenia. Badania kliniczne i poszczególne artykuły przeglądowe zostały ocenione dla każdego modulatora CFTR.

Wyniki: U pacjentów w jednym badaniu stwierdzono znaczny spadek wartości chlorku potu i wzrost w testach czynnościowych płuc. Iwakaftor został zatwierdzony przez FDA do przyjmowania doustnego w dawce 150 mg dwa razy dziennie u pacjentów z mukowiscydożą z mutacją G551D starszych

niż 6 lat. Aktualnie trwają badania dotyczące stosowania iwakaftoru w innych mutacjach oraz u młodszych pacjentów. VX-809 pierwotnie badano samodzielnie u pacjentów z mutacją F508del, ale obecnie stosuje się go w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach II fazy. Ataluren umożliwia odczyt przedwczesnych kodonów stop, a badania u pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami nonsensownymi wykazują wzrost transportu chlorków. Ataluren wymaga dawkowania 3 razy dziennie i jest obecnie w III fazie kontrolowanego badania z grupą placebo.

Wnioski: Iwakaftor został niedawno zatwierdzony przez FDA, podczas gdy dla pozostałych leków (VX-809 i ataluren) nadal trwają badania kliniczne. Pacjenci z mukowiscydozą skorzystają ze spersonalizowanej medycyny opartej na ich specyficznym genotypie.

Quon 2016

Cel: Aktualizacja wiedzy dot. struktury i funkcjonowania CFTR ze szczególnym uwzględnieniem terapii celowanej będącej w fazie rozwoju.

Metodyka: Wyszukiwanie prowadzono od 1 stycznia 2005 r. do 15 lipca 2015 r. Bazy: PubMed. Przeszukiwano także odniesienia bibliograficzne do włączonych badań i istotnych artykułów.

Wyniki: Do analizy włączono 2 badania RCT III fazy z grupą kontrolną PLC, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF (TRANSPORT oraz TRAFFIC) oraz Boyle 2014. Wyniki zebrane z obu badań wskazują na zasadność stosowania LUM+IWA u chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją homozygotyczną F508del genu CFTR. Terapia LUM+IWA stanowi pierwszą zatwierdzoną terapię u chorych z mutacją homozygotyczną F508del genu CFTR. W badaniach wykazano m.in. korzystny wpływ terapii LUM+IWA w odniesieniu do parametru FEV1 – istotna poprawa o 3% oraz o 2,5% (w zależności od dawkowania) względem PLC (-0,3%). Wskazano również na istotny wpływ na obniżenie częstości występowania epizodów zaostrzeń objawów płucnych (mniejsza liczba epizodów przy stosowaniu wyższej dawki leku). Terapia z wykorzystaniem obu dawek LUM charakteryzowała się zbliżonych dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa. Wyjątek stanowiły obserwowane zdarzenia duszności oraz ucisku w klatce piersiowej w grupie LUM+IWA. Raportowano również rzadkie przypadki ciężkich zaburzeń dotyczących aktywności enzymów wątrobowych (0,9% w grupie badanej względem 0,0% w grupie PLC). Nieprawidłowości aktywności enzymów wątrobowych cofały się po przerwaniu terapii.

Wnioski: Zatwierdzenie terapii skojarzonej iwakaftorem i lumakaftorem są początkiem nowej ery medycyny w dziedzinie leczenia mukowiscydozy. Terapia ta ma pozytywny wpływ na chorych na mukowiscydozę oraz potencjalnie modyfikują chorobę.

Southern 2018

Cel: Ocena istotnego klinicznie wpływu modulatorów CFTR na dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę z mutacją F508del.

Metodyka: Baza Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Cystic Fibrosis Trials Register (utworzona ze źródeł baz Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Embase) oraz czasopisma Pediatric Pulmonology i the Journal of Cystic Fibrosis. Data wyszukiwania: 24 lutego 2018 r. Przeszukiwano także odniesienia bibliograficzne oraz internetowe rejestry badań klinicznych. Data wyszukiwania: 25 stycznia 2018 r.

Wyniki: Do analizy włączono 10 badań, w tym .min. badania, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF z mutacją homozygotyczną F508del: 4 badania RCT grupą kontrolną PLC, w tym 3 badania III fazy (TRANSPORT, TRAFFIC, Ratjen 2017) i 1 badanie II fazy Boyle 2014 oraz długookresowe przedłużenie badań TRANSPORT i TRAFFIC (badanie PROGRESS). W badaniu Ratjen 2017 uczestniczyli chorzy w wieku 6-11 lat, a w pozostałych badaniach dzieci od 12. roku życia oraz dorośli chorzy. Chorzy otrzymujący LUM+IWA w porównaniu z PLC osiągnęli istotnie statystycznie lepsze wyniki w ocenie jakości życia, na podstawie domeny dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R. Bezwzględna zmiana po 28 dniach względem wartości początkowych wynosiła MD: 3,32 (95%CI: 1,13; 5,51) i MD: 4,13 (95% CI: 1,94; 6,31) dla grup gdzie LUM (+IWA) podawano w dawkach 600 mg/dobę oraz 400 mg co 12 godzin. Wyniki utrzymywały się również podczas oceny po 6 miesiącach w grupie otrzymującej LUM w dawce 600 mg/dzień +IWA oraz w danych dla obu dawek LUM łącznie (+IWA). Istotne różnice na korzyść LUM+IWA po 6 miesiącach otrzymywano w ocenie skali VAS kwestionariusza EQ-5D-3L VAS, jednakże różnic między grupami nie stwierdzono w ocenie ogólnego wyniku tego kwestionariusza. Ocena ppFEV1 po 28 dniach oraz po 6 miesiącach terapii w ramach badań TRAFFIC oraz TRANSPORT wskazuje na znamienne statystycznie korzyści

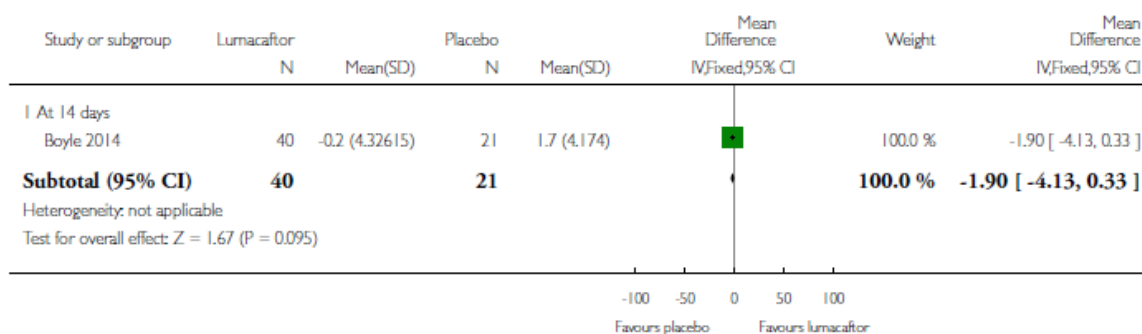
stosowania terapii LUM+IWA w porównaniu z PLC. Parametr MD dla względnej oraz bezwzględnej zmiany ppFEV1 dla obu dawek vs PLC po 6 miesiącach wynosił odpowiednio 5,21 (95% CI: 3,61; 6,80) oraz 3,07 (95% CI: 2,17; 3,97). W badaniu Ratjen 2017 raportowano istotnie statystycznie wyższą redukcję wskaźnika klirensu płucnego w grupie LUM+IWA vs PLC po 24 tygodniach terapii. Profil bezpieczeństwa LUM+IWA był zbliżony do PLC, co stwierdzono na podstawie braku różnic w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, również w ocenie dzieci w wieku 6-11 lat. Różnice obserwowano na niekorzyść PLC w stosunku do LUM w dawce 400 mg co 12 godzin +IWA w przypadku występowania kaszlu oraz na niekorzyść LUM w dawce 600 mg/dzień +IWA w przypadku duszności. Czas do wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych był istotnie dłuższy w grupie LUM+IWA (obie dawki) względem PLC. W badaniach Boyle 2014 oraz Ratjen 2017 wykazano znaczący wpływ LUM+IWA na redukcję stężenia jonów chlorkowych w pocie względem PLC, a w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT korzystny wpływ na stan odżywienia chorego oceniany za pomocą wskaźnika BMI po 6 miesiącach terapii.

Analysis I.1. Comparison I Lumacaftor versus placebo, Outcome I FEV₁ % predicted (absolute change from baseline).

Review: Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis

Comparison: I Lumacaftor versus placebo

Outcome: I FEV₁ % predicted (absolute change from baseline)



Wnioski: Każda z terapii skojarzonych (lumakaftor+iwakaftor i tezakaftor+iwakaftor) skutkuje podobnie niewielką poprawą wyników klinicznych u osób z mukowiscydozą. Tezakaftor+iwakaftor mają lepszy profil bezpieczeństwa niż skojarzenie lumakaftor+iwakaftor. Jednak brak jest danych dla dzieci poniżej 12 roku życia, ale w tej grupie wiekowej lumakaftor+iwakaftor miał istotny wpływ na funkcje oddechowe bez bezpośrednich działań niepożądanych.

CFF 2018

Cel: Opracowanie opartych na dowodach wytycznych dotyczących terapii modulatorem CFTR u pacjentów z mukowiscydozą.

Metodyka: W celu opracowania wytycznych powołano multidyscyplinarny zespół, w którego skład wchodził opiekunowie i przedstawiciele pacjentów z mukowiscydozą. Do zespołu włączono metodologa, epidemiologa, bibliotekarza medycznego i biostatystyka do pomocy w wyszukiwaniu literatury, stopniowaniu dowodów oraz tworzeniu zaleceń. Opracowano kryteria włączenia zgodnie z PICO. Przeprowadzono przegląd systematyczny. Dowody zostały ocenione przy użyciu GRADE i na podstawie tej analizy sformułowano rekomendacje.

Wyniki: Panel ekspertów u pacjentów posiadających dwie kopie mutacji F508del rekomenduje stosowanie LUM+IWA u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat z przewidywaną FEV1 mniejszą niż 90%. Autorzy wytycznych wydali także warunkową rekomendację leczenia LUM+IWA dla dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat z przewidywaną FEV1 większą niż 90% oraz dla dzieci w wieku 6-11 lat.

Wnioski: Przy wykorzystaniu GRADE autorzy stworzyli rekomendacje dotyczące stosowania modulatorów CFTR u pacjentów z mukowiscydozą. Wytyczne będą pomocne dla klinicystów zajmujących się mukowiscydozą, dla pacjentów oraz ich rodzin w podejmowaniu decyzji dotyczących stosowania leków w terapii.

Talamo 2017

Cel: Ocena bezpieczeństwa terapii LUM, IWA oraz LUM+IWA u chorych na mukowiscydozę.

Metodyka: Brak danych na temat daty wyszukania. Bazy: PubMed, strona internetowa Google Search. Wykorzystano kluczowe hasła: VX-770, ivacaftor, VX-809, i lumacaftor.

Wyniki: Do analizy włączono 6 badań, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR: 4 badania RCT z grupą kontrolną PLC, w tym 3 badania III fazy (TRANSPORT, TRAFFIC, Ratjen 2017) i 1 badanie II fazy Boyle 2014, długookresowe przedłużenie badań TRANSPORT i TRAFFIC (badanie PROGRESS) oraz jednoramienne badanie Milla 2017. Stosowanie LUM+IWA prowadzi do uzyskania korzyści klinicznych u chorych na CF w porównaniu z PLC w zakresie poprawy funkcji płuc (poprzez wzrost ppFEV₁), stanu odżywienia oraz poprawy jakości życia. Ponadto stwierdzono redukcję częstości występowania zaostrzeń płucnych względem PLC. Spośród zdarzeń niepożądanych raportowano duszność, ucisk w klatce piersiowej czy wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Profil bezpieczeństwa terapii złożonej został dotychczas szczegółowo opisany i może być prawidłowo monitorowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Autorzy przeglądu wskazują na korzystny stosunek ryzyka do korzyści stosowania LUM+IWA w populacji docelowej.

Wnioski: Terapia skojarzona lumakafatorem i iwakaftorem wykazała poprawę w funkcjonowaniu płuc, tzn. jako zwiększona wartość ppFEV₁, stanu odżywienia oraz pomiaru jakości życia. Zaobserwowano także zmniejszoną częstość zaostrzeń płucnych. Stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny.

Wu 2019

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej w zakresie funkcji płuc, stanu odżywienia, wyniku klinicznego i bezpieczeństwa u chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del.

Metodyka: Autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej w zakresie funkcji płuc, stanu odżywienia, wyniku klinicznego i bezpieczeństwa u chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del. Przeszukano Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline i Embase. Zarejestrowany numer PROSPERO to CRD42018085875.

Wyniki: Do analizy włączono pięć badań RCT, w tym włączonych zostało 1637 chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del, którzy zaakceptowali terapię skojarzoną korektorem (lumakafator) i wzmacniaczem (iwakaftor) CFTR, tym samym kontynuując terapię podstawową (objawową). Analiza pierwotna wykazała, że terapia skojarzona poprawiła następujące badane parametry: procent przewidywanego FEV₁ (ppFEV₁) (MD 2,38, 1,62-3,15, P < 0,00001), wynik w kwestionariuszu mukowiscydozy (CFQ-R) w skali domeny oddechowej (MD 2,59, 0,96-4,22, P = 0,002) i wskaźnik masy ciała (BMI) (MD 0,21, 0,03-0,39, P = 0,02). W analizie wtórnej leczenie skojarzone nie miało wpływu na liczbę zgłaszanych zdarzeń niepożądanych (OR 0,88, 0,58-1,33, P = 0,53), ale zwiększyło odsetek przerwanych terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (OR 2,71, 1,3-5,63, P = 0,008).

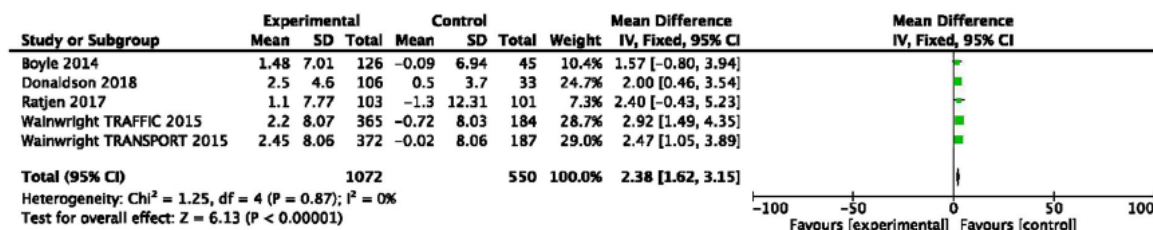
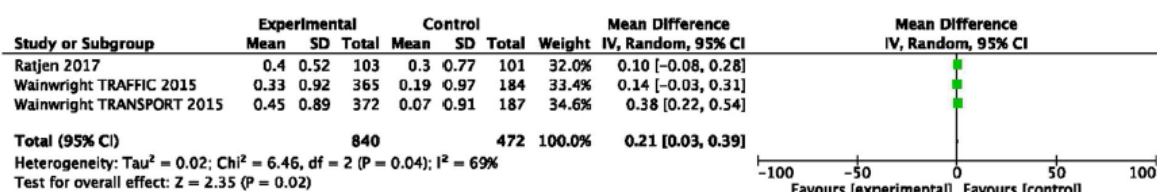
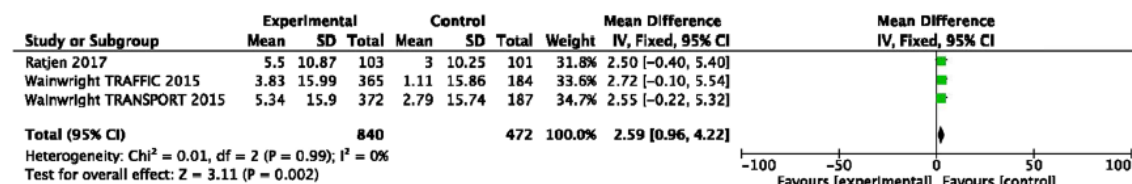
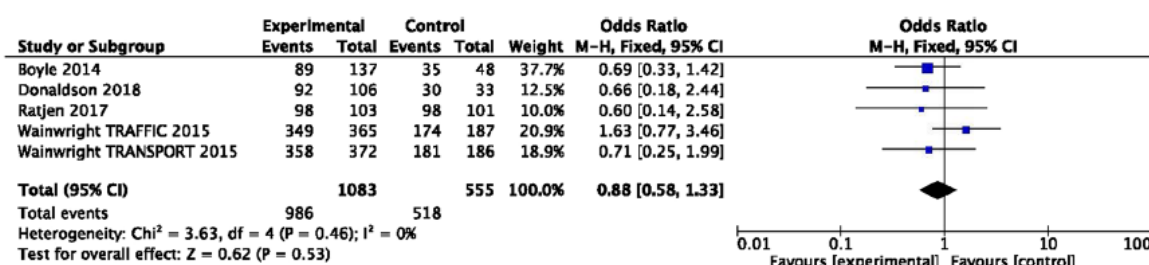


Fig. 2 Changes in ppFEV₁. CI confidence interval, SD standard derivation, IV inverse variance, ppFEV₁ percent of predicted forced expiratory volume in 1 s

Fig. 3 Changes in BMI. *CI* confidence interval, *SD* standard derivation, *IV* inverse variance, *BMI* body-mass indexFig. 4 Changes in CFQ-R respiratory domain score. *CI* confidence interval, *SD* standard derivation, *IV* inverse variance, *CFQ-R* cystic fibrosis questionnaire-revisedFig. 5 The number of participants reporting AEs. *CI* confidence interval, *M-H*. Mantel–Haenszel, *AEs* adverse events

Wnioski: Terapia skojarzona korektorem (lumakaftor) i wzmacniaczem (iwakaftor) CFTR skutecznie poprawia czynność płuc, stan odżywienia i wynik kliniczny u chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del oraz posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Wnioski autorów odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wnioskowaniem analizy klinicznej niniejszej AWA.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 2 wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne III fazy porównujące terapię skojarzoną lumakaftorem i iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku 6- 11 lat (Ratjen 2017), ≥ 12 roku życia (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz 1 badanie randomizowane (PROGRESS) stanowiące fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT. Wnioskodawca zidentyfikował także badania jednoramienne umożliwiające przedstawienia skuteczności zastosowania terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem, szczególnie w populacji dzieci 2-5 lat. W celu przedstawienia wyników dla populacji pediatrycznej w wieku 2-5 lat opisano wielośrodkowe badania eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy (McNamara 2019). Wnioskodawca przedstawił także szczegółowe wyniki wielośrodkowego badania jednoramienne, otwartego III fazy (Milla 2017), badania obserwacyjnego, jednoramienne, retrospektywnego (Jennings 2017) oraz 2 wielośrodkowe badania obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne (Hubert 2017, Graeber 2018). Jednak w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia wyników z ww. badań jednoramiennych skrótowo. Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował 9 opracowań wtórnych (Arends 2015, Deeks 2016, McColley 2016, Pettit 2012, Quon 2016, Southern 2018, CFF 2018, Talamo 2017, Wu 2019).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: jakość życia; wyniki badań spirometrycznych (FEV1, LCI itp.); stężenie chlorków w pocie; masa ciała, BMI i wzrost; parametry oceny funkcjonowania trzustki; zaostrzenia objawów płucnych; hospitalizacja; obecność kultur bakterii w układzie oddechowym; akceptowalność i smak; stosowanie się chorych od zaleceń oraz profil bezpieczeństwa.

Skuteczność LUM+IWA

Populacja pediatryczna 6-11 lat - LUM+IWA vs PLC (badanie RCT Ratjen 2017)

W okresie 24 tygodni trwania badania Ratjen 2017 zaobserwowano istotny statystycznie **wzrost jakości życia** (ocena objawów układu oddechowego zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R). Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do **bezwzględnych zmian wartości LCI2,5, LCI5,0 oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1**. Istotny statystycznie był także **wzrost BMI** względem wartości początkowych w grupie chorych stosujących LUM+IWA oraz w grupie PLC. Zmiany te były także istotne klinicznie (MCID=0,3). **Zaostrzenia objawów płucnych** odnotowano u podobnego odsetkach chorych w obu grupach, jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Populacja pacjentów ≥12 roku życia - LUM+IWA vs PLC (badania RCT: TRAFFIC, TRANSPORT, PROGRESS)

W badaniu TRANSPORT i metaanalizie badań TRAFFIC i TRANSPORT w grupie badanej odnotowano istotne klinicznie zmiany w **ocenie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R** względem wartości początkowych (MCID=4 punkty). Zarówno w populacji ogółem, jak i dla większości analizowanych podgrup odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazując na przewagę grupy badanej, w odniesieniu do bezwzględnej i względnej **zmiany wartości ppFEV1**. Zaobserwowano także stabilny **wzrost BMI**.

Znamienną statystycznie **poprawę jakości życia** zaobserwowano w analizie dla 72 tyg. badania u chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz LUM+IWA → LUM+IWA. Odnotowano także **wzrost wartości ppFEV1** względem wartości początkowych w obu analizowanych podgrupach. W przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana ta była istotna statystycznie. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania PROGRESS, roczny **wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych** w czasie 96 tygodni badania pozostał **niższy** w podgrupach LUM+IWA → LUM+IWA oraz PLC → LUM+IWA niż u chorych stosujących PLC w czasie trwania badań TRAFFIC lub TRANSPORT.

Populacja pediatryczna 2-5 lat - LUM+IWA (badanie jednoramienne McNamara 2019)

W czasie 24 tygodni badania odnotowano u chorych stosujących terapię LUM+IWA **wzrost wartości ppFEV1** średnio o 0,5 punktu procentowego oraz **spadek LCI2,5** średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej. Zarejestrowano także **wzrost masy ciała** średnio o 1,4 kg, **wzrost wartości BMI** średnio o 0,27 kg/m² i zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm. **Zaostrzenia objawów płucnych** odnotowano u 18 spośród 60 (30%) chorych.

Badania jednoramienne - LUM+IWA (Milla 2017 – 6-11lat, Jennings 2017 i Graeber 2018 – powyżej 12 r. ż., Hubert 2017 - dorośli)

W badaniu Milla 2017 odnotowano istotną statystycznie i klinicznie (MCID=4 punkty) **poprawę jakości życia** oraz **wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC i FEV1/FVC**. Odnotowano także istotny statystycznie **wzrost masy ciała i BMI** wyrażonych w postaci kg lub kg/m² oraz współczynników z-score, a także **wzrostu** wyrażonego w cm. W badaniu Jennings 2017 trwającym maksymalnie 47 tyg. odnotowano **wzrost średniej wartości ppFEV1** o 0,11%. Nie był on istotny statystycznie. W badaniu Graeber 2018 natomiast odnotowano istotną statystycznie **poprawę ppFEV1** o 2,27 punkty procentowe oraz zaobserwowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3) **wzrost BMI** o 0,3 kg/m². W badaniu Hubert 2017 u ponad 30% chorych odnotowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako **zmiana wartości ppFEV1** ≥5% oraz **wzrost BMI**, jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie.

Bezpieczeństwo LUM+IWA

Populacja pediatryczna 6-11 lat - LUM+IWA vs PLC (badanie RCT Ratjen 2017)

W czasie 24 tygodni trwania badania Ratjen 2017 nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**. **Ciężkie działania niepożądane** odnotowano u podobnego, niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie. Wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako **ciężkie zdarzenie niepożądane możliwe związane z badanym lekiem** odnotowano u 2 (2,0%) chorych z grupy placebo i żadnego z chorych z grupy badanej. Z kolei wzrost aktywności aminotransferaz zaliczany do kategorii **zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z badanym lekiem** zaobserwowano u ok. 10% chorych z grupy badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Populacja pacjentów ≥ 12 roku życia - LUM+IWA vs PLC (badania RCT: TRAFFIC, TRANSPORT, PROGRESS)

W czasie 24 tygodni trwania badań TRAFFIC i TRANSPORT nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**. **Zdarzenia niepożądane** związane, możliwe związane lub o nieznannej (brakującej) kategorii odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu badaniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem oraz infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie PLC.

W badaniu PROGRESS wśród chorych z grupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA zaobserwowano **2 zgony**. Według autorów badania żaden z nich nie został uznany za związany z badanym lekiem. U chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W czasie 96 tygodni badania PROGRESS **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA.

Populacja pediatryczna 2-5 lat - LUM+IWA (badanie jednoramienne McNamara 2019)

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**. **Ciężkie działania niepożądane** w czasie 26 tygodni obserwacji wystąpiły u 1 (1,7%) chorego stosującego terapię LUM+IWA. **Działania niepożądane** wystąpiły zaś u 3,3% chorych stosujących terapię LUM+IWA. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** zaobserwowano ogółem u 4 chorych stosujących terapię LUM+IWA.

Badania jednoramienne - LUM+IWA (Milla 2017 – 6-11lat, Jennings 2017 i Graeber 2018 – powyżej 12 r. ż., Hubert 2017 - dorośli)

W badaniu Milla 2017 nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**, natomiast **działania niepożądane** tj. wzrost aktywności aminotransferaz i wysypkę odnotowano u pojedynczych (1,7%) chorych w badaniu. W badaniu Hubert 2017 nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**, ani **przeszczepienia płuc**, a **zdarzenia niepożądane** odnotowano łącznie u 64,2% chorych. W badaniu Jennings 2017 **działania niepożądane** odnotowano łącznie u 39,7% chorych.

Profil bezpieczeństwa LUM+IWA z dodatkowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych.

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównawczych dla populacji pacjentów w wieku 2-5 lat (dostępne jest jedynie jedno badanie jednoramienne). Dodatkowo należy zwrócić uwagę na stosunkowo krótki okres obserwacji w uwzględnionych badaniach, szczególnie dla populacji w wieku poniżej 12 lat (24 tygodnie). Pozostałe ograniczenia niniejszej analizy przedstawiono w Rozdziale 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” oraz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena użyteczności kosztowej refundacji lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM+IWA - Orkambi) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, w wieku powyżej 2 lat.

Populacja

Chorzy na mukowiscydozę w wieku 2 lat i starsi z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym Orkambi).

Interwencja

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM+IWA), który stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia wspomagającego (BSC).

Komparator

Standardowe leczenie wspomagające (BSC) – aktualnie brak jest leczenia przyczynowego mukowiscydozy refundowanego ze środków publicznych w Polsce, BSC stanowi jedynie leczenie objawowe.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ+pacjent) oraz perspektywa społeczna.

Horyzont czasowy

Dożywotni.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leku (Orkambi), koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszt opieki standardowej (BSC), koszty leczenia zaostrzeń, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt przeszczepienia płuc.

W ramach perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z abstenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów.

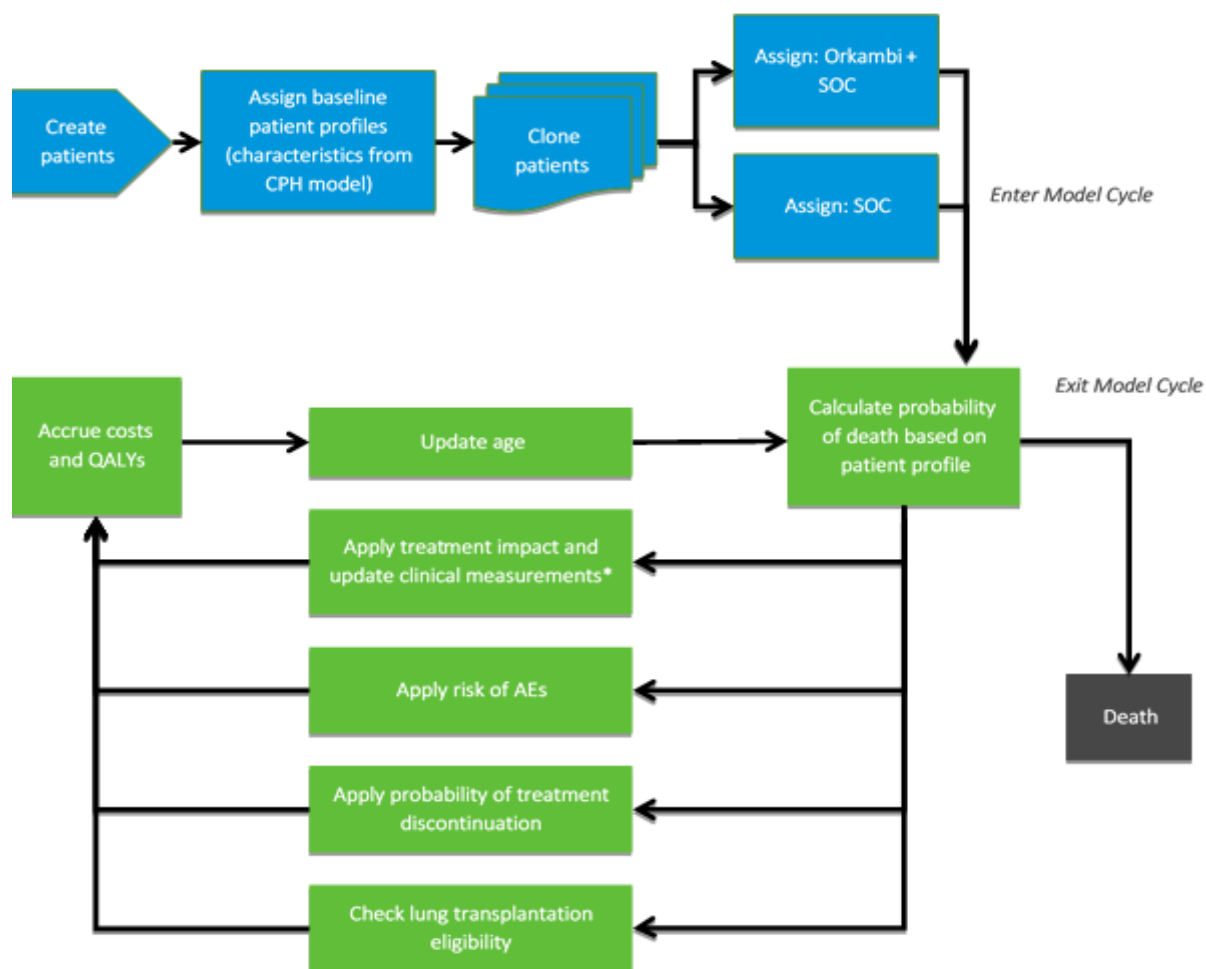
Model

Wykorzystano globalny model symulacyjny (model oparty na zdarzeniach, discrete-event simulation, DES) dostarczony przez wnioskodawcę. Początkowa charakterystyka chorych w modelu została określona na podstawie kohorty chorych włączonych do badań *TRAFFIC/TRANSPORT* (populacja w wieku 12+) oraz *Rajten 2017* i *Milla 2017* (populacja w wieku 6-11). Zbiór danych zawiera zatem profile chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR w wieku powyżej 6 lat, a więc spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia LUM+IWA w ramach projektowanego programu lekowego. Na profil chorego składa się wiek, płeć, a także początkowe wartości wskaźników ppFEV1 i WFAZ (współczynnik stosunku wieku do masy ciała).

Charakterystykę populacji wejściowej przedstawiono w tabeli 48.

Wykazano istotne statystycznie różnice w bezwzględnej zmianie wartości ppFEV1 i bezwzględnej zmianie wartości współczynnika dla stosunku masy ciała do wieku (WFAZ), a także redukcję zaostreżeń objawów płucnych na korzyść LUM+IWA w skojarzeniu z BSC. Wszystkie wymienione punkty końcowe wpływają na przeżycie chorych. W każdym cyklu aktualizowane są takie zmienne jak wiek chorego, wartość wskaźnika ppFEV1, WFAZ, prawdopodobieństwo wystąpienia zaostreżeń objawów płucnych, prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy, prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych oraz ryzyko dyskontynuacji leczenia, które stanowią zindywidualizowane czynniki prognostyczne przeżycia. Ryzyko zgonu zmienia się pod wpływem zmian ww. charakterystyk w trakcie przechodzenia przez odpowiednie zdarzenia w modelu. Zbiór oraz wartości współczynników predykcji zgonu zostały określone na podstawie publikacji *Liou 2001* (autorzy publikacji *Liou 2001* zebrali dane dla ok. 90% wszystkich chorych na mukowiscydozę w Stanach Zjednoczonych w latach 1986 – 1997, na podstawie jednowymiarowego logistycznego modelu regresji wyodrębniono czynniki prognozujące przeżycie: wiek, płeć, ppFEV1, WFAZ, zewnętrznydzielnicza niewydolność trzustki, obecność cukrzycy, zakażenie *Staphylococcus aureus* oraz *Burkerholderia cepacia*, liczba zaostreżeń objawów płucnych oraz liczba zaostreżeń objawów płucnych połączona z zakażeniem *Burkerholderia cepacia*). Dla każdego z czynników prognostycznych niezbędne jest określenie jego wartości, z jaką chory zostanie uwzględniony w danym cyklu modelu. Początkowy wiek, płeć oraz wartości ppFEV1 i WFAZ określono na podstawie charakterystyki chorych włączonych do badań klinicznych. W modelu przyjęto, iż u wszystkich chorych (100%) obserwuje się zewnętrznydzielniczną niewydolność trzustki (94% chorych z badań *TRAFFIC/TRANSPORT* wykazywało niewydolność trzustki, na podstawie raportu *Sands 2019* 98,4% pacjentów chorych na mukowiscydozę w Polsce przyjmuje enzymy trzustkowe). Prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy oraz zakażeń płucnych *Staphylococcus aureus* i *Burkerholderia cepacia* określono zaś na podstawie rejestru chorych na CF prowadzonego w Stanach Zjednoczonych.

Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę wykorzystanego przez autorów AE wnioskodawcy modelu farmakoekonomicznego.



Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

W modelu przyjęto zmienną długość cyklu. Przez okres pierwszych 2 lat od rozpoczęcia leczenia długość cyklu wynosi 4 tygodnie, natomiast w okresie powyżej 2 lat długość cyklu wynosi 1 rok. Krótsza długość cyklu w początkowym okresie leczenia została przyjęta w celu uchwycenia wyników krótkookresowych badań klinicznych, na podstawie których został uwzględniony efekt terapeutyczny. Dla większości uwzględnionych punktów końcowych efekt był mierzony w 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Zdarzenia jakie mogą pojawić się w trakcie leczenia to m. in. rozwój zakażeń płucnych, rozwój cukrzycy, wystąpienie zaostrzeń objawów płucnych, dyskontynuacja leczenia, kwalifikacja do przeszczepienia płuc, wystąpienie działań niepożądanych lub zgon.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Modelowanie przeżycia chorych oraz progresji choroby przy ograniczonych informacjach na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem;

-

- Założenie o porównywalnym efekcie terapeutycznym związanym z leczeniem technologią wnioskowaną w grupie wiekowej 2-5 lat jak w grupie wiekowej 6-11 lat;

- Brak informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano dane opublikowane w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco, który był przedmiotem oceny we wskazaniu obejmującym chorych na mukowiscydozę z innymi mutacjami niż homozygotą F508del genu CFTR. Ponadto wykorzystano dane literaturowe na temat korelacji wysokości kosztu opieki standardowej ze stanem klinicznym pacjenta mierzonym wskaźnikiem ppFEV1;

5.1.3. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 47. Zestawienie kluczowych złożeń

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	4 tygodnie przez pierwsze 2 lata, następnie 1 rok	Założenie
Dawka dobową	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci 2-5 lat, <14 kg: 2 sasz. 100 + 125 mg LUM+IWA • pacjenci 2-5 lat, ≥14 kg: 2 sasz. 150 + 188 mg LUM+IWA • pacjenci 6-11 lat: 4 tabl. 100 + 125 mg LUM+IWA • pacjenci 12+: 4 tabl. 200 + 125 mg LUM+IWA 	ChPL Orkambi
Wnioskowana cena zbytu netto – Orkambi, wszystkie prezentacje (PLN)	[redacted]	Dane wnioskodawcy
RSS	[redacted]	Dane wnioskodawcy
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT

Tabela 48. Charakterystyka populacji wejściowej

Parametr	Wartość średnia
Wiek (w latach)	[redacted]
Odsetek mężczyzn	[redacted]
Średni WFAZ	[redacted]
Średni ppFEV1	[redacted]
Odsetki pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych	
2-5 lat	[redacted]
6-11 lat	[redacted]
Powyżej 12 lat	[redacted]

Komentarza Agencji:

Odsetki poszczególnych grup wiekowych przedstawione przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję w znacznym stopniu odbiegają od założonych przez autorów AE wnioskodawcy. Zdaniem Prof. Dr hab. Halina Batura-Gabryel - Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc pacjenci w wieku 2-5 lat stanowią 30%, pacjenci w wieku 6-11 lat stanowią 35%, a pacjenci w wieku powyżej 12 lat kolejne 35%. Dane NFZ również sugerują wyższe odsetki najmłodszych pacjentów, odpowiednio: 19,4%, 21,3% i 59,3%. Dane NFZ odnoszą się do wszystkich pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10 E84, bez wyszczególnienia pacjentów z rozpatrywaną mutacją. Wyższy odsetek najmłodszych pacjentów (2-5 lat) ogranicza wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionej analizy, ze względu na fakt, że dla tej grupy wiekowej brak jest danych klinicznych wysokiej jakości (dostępne jedynie badania jednoramienne, dla tej subpopulacji wykorzystano dane z populacji w wieku 6-11 lat).

Tabela 49. Roczne stopy dyskontynuacji leczenia LUM+IWA

Moment dyskontynuacji*	Wiek		
	2-5 lat	6-11 lat	12+
0-24 tyg.			
24-96 tyg.			
96+ tyg.**			

* - [redacted]. ** - Agencja w ramach wymagań minimalnych wezwała wnioskodawcę o uwzględnienie możliwości dyskontynuacji leczenia po 96 tygodniu, wnioskodawca przedstawił takie wyniki w ramach analizy wrażliwości (wariant nr 40).

Tabela 50. Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia w punktach procentowych

Punkt końcowy	Wiek		
	2-5 lat	6-11 lat	12+
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w 24 tyg. leczenia	2,4	2,4	2,8

Tabela 51. Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych

Kategoria wiekowa (w latach)	BSC	LUM+IWA w skojarzeniu z BSC		
		rozpoczęcie leczenia w wieku 2-5	rozpoczęcie leczenia w wieku 6-11	rozpoczęcie leczenia w wieku 12+
6-8				
9-12				
13-17				
18-24				
25-100				

Tabela 52. Roczne wielkości zmian parametru WFAZ (ang. weight for age z-score – współczynnik stosunku masy ciała do wieku)

Okres od rozpoczęcia leczenia (w latach)	BSC	LUM+IWA w skojarzeniu z BSC		
		rozpoczęcie leczenia w wieku 2-5	rozpoczęcie leczenia w wieku 6-11	rozpoczęcie leczenia w wieku 12+
0-2				
2+				

Tabela 53. Stopy redukcji zaostżeń objawów płucnych przyjęte w modelu

Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 2-5*	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 6-11*	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 12+

* - [redacted]

Tabela 54. Roczne częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu porównywanych ramionach

Zdarzenie niepożądane	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 2-5	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 6-11	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 12+	Rozpoczęcie leczenia BSC w wieku 2-5	Rozpoczęcie leczenia BSC w wieku 6-11	Rozpoczęcie leczenia BSC w wieku 12+
Duszność						

Zdarzenie niepożądane	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 2-5	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 6-11	Rozpoczęcie leczenia LUM+IWA w wieku 12+	Rozpoczęcie leczenia BSC w wieku 2-5	Rozpoczęcie leczenia BSC w wieku 6-11	Rozpoczęcie leczenia BSC w wieku 12+
Biegunka	■	■	■	■	■	■
Nudności	■	■	■	■	■	■
Nieprawidłowe oddychanie	■	■	■	■	■	■
Ból gardła	■	■	■	■	■	■

Tabela 55. Współczynniki funkcji użyteczności z badania Solem 2016b

Parametr*	Wartość współczynnika	SD	Oszacowane wartości 95% CI
β_0	■	■	■
β_1	■	■	■
β_2	■	■	■
β_3	■	■	■

* - użyteczność danego stanu zdrowia symulowano przy wykorzystaniu następującego wzoru:

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 56. Zestawienie danych kosztowych

Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu [PLN]	
	LUM+IWA wraz z terapią BSC	BSC
Koszty tożsame dla wszystkich perspektyw		
Koszt leku LUM+IWA, bez RSS (na rok)	■	n/d
Koszt leku LUM+IWA, z RSS (na rok)	■	n/d
Koszt kwalifikacji do PL (przed rozpoczęciem leczenia)	■	n/d
Koszt monitorowania w PL (I. rok)	■	n/d
Koszt monitorowania w PL (II. rok i lata kolejne)	■	n/d
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, 2-5 lat (roczny)	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, 6-11 lat (roczny)	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, +12 lat (roczny)	■	■
Perspektywa płatnika publicznego / społeczna		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)	■	
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)	■	
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)	■	

Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu [PLN]	
	LUM+IWA wraz z terapią BSC	BSC
Koszt leczenia zaostrzeń (za zdarzenie)		
Koszt przeszczepienia płuc (I. rok)		
Koszt przeszczepienia płuc (kolejne lata) – jedynie leczenie immunosupresyjne		
Perspektywa wspólna		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)		
Koszt leczenia zaostrzeń (za zdarzenie)		
Koszt przeszczepienia płuc (I. rok)		
Koszt przeszczepienia płuc (kolejne lata) – jedynie leczenie immunosupresyjne		
Perspektywa społeczna		
Utrata dochodów w sektorze finansów publicznych (na 1h pracy)		

5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR oraz ICER uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 57. Zestawienie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy

Wyniki	Wartość*
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	[redacted]
Wartość współczynnika ICER (PLN/LY)	[redacted]
Perspektywa społeczna	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	[redacted]
Wartość współczynnika ICER (PLN/LY)	[redacted]

* - wynik z RSS / bez RSS

Stosowanie terapii lekiem Orkambi wraz z BSC w miejsce jedynie BSC wiąże się z [redacted]

Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej są bardzo zbliżone.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowo wyniki dotyczące wymodelowanych efektów zdrowotnych oraz kosztów.

Tabela 58. Zestawienie efektów zdrowotnych, analiza podstawowa wnioskodawcy

Parametr	Orkambi + BSC	BSC	Wartość inkrementalna
Lata życia skorygowane o jakość - QALY (zdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana oczekiwanej długości życia (lata)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lata życia - LY (zdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lata życia - LY (niezdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni czas z ppFEV1 ≥ 90%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni czas z ppFEV1 od 70% do 90%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni czas z ppFEV1 od 40% do 70%	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Orkambi + BSC	BSC	Wartość inkrementalna
Średni czas z ppFEV1 < 40%	■	■	■
Całkowita liczba zaostrzeń objawów płucnych	■	■	■
Roczna stopa zaostrzeń	■	■	■

Tabela 59. Zestawienie kosztów, analiza podstawowa wnioskodawcy

Koszty różniące	Orkambi + BSC	BSC	Wartość inkrementalna
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Całkowity koszt różniący terapii	■	■	■
Koszt leków	■	■	■
Koszt BSC	■	■	■
Koszt leczenia zaostrzeń	■	■	■
Koszt kwalifikacji i monitorowania	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Koszty związane z przeszczepieniem płuc	■	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)			
Całkowity koszt różniący terapii	■	■	■
Koszt leków	■	■	■
Koszt BSC	■	■	■
Koszt leczenia zaostrzeń	■	■	■
Koszt kwalifikacji i monitorowania	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Koszty związane z przeszczepieniem płuc	■	■	■
Perspektywa społeczna			
Całkowity koszt różniący terapii	■	■	■
Koszt leków	■	■	■
Koszt BSC	■	■	■
Koszt leczenia zaostrzeń	■	■	■
Koszt kwalifikacji i monitorowania	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Koszty związane z przeszczepieniem płuc	■	■	■
Koszty pośrednie	■	■	■

* - koszty z RSS / bez RSS

Zmienna	Rozkład	Błąd standardowy (SE)	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawione wyniki odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego i uwzględniają proponowany RSS, pozostałe wyniki znajdują się w AE wnioskodawcy, jednak wnioski z nich płynące są analogiczne. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedynie 100 niezależnych symulacji, co może być wartością niewystarczającą do przedstawienia całkowitej zmienności wyników generowanych przez wykorzystany model, niska liczba symulacji uzasadniona jest jednak poziomem komplikacji obliczeń.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi

[REDACTED]



Rysunek 3. Płaszczyzna efektywności kosztowej Orkambi+BSC vs BSC (wariant z RSS, perspektywa NFZ)

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

Tabela 61. Parametry badane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Numer wariantu	Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

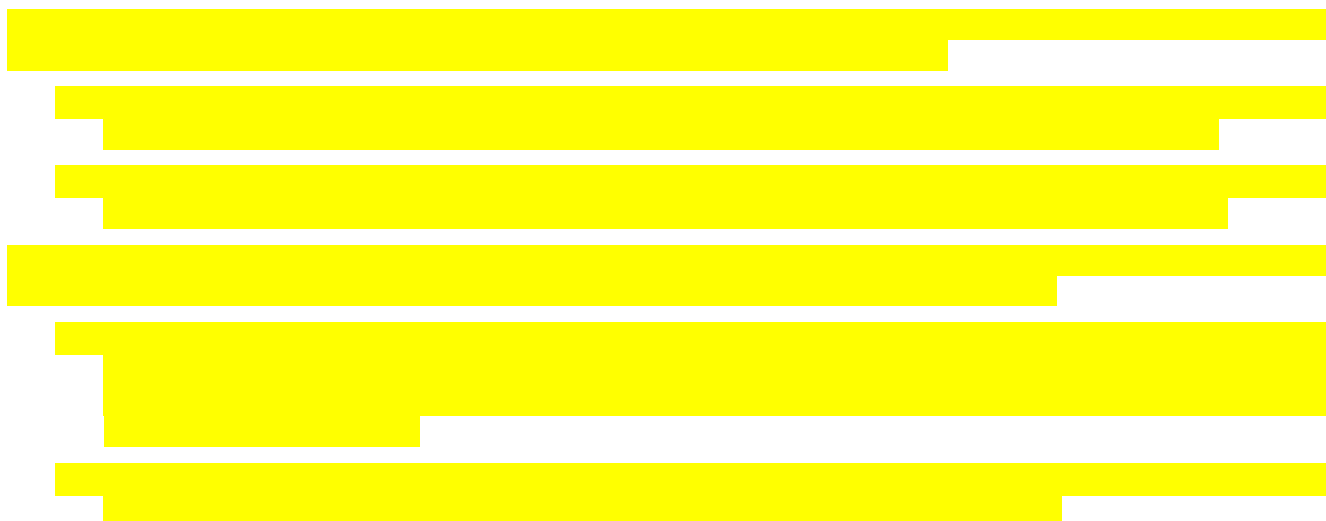
Numer wariantu	Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności	
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Numer wariantu	Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności			
31				■	■	
32				■	■	
33				■	■	
34			■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	
35			■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	
36			■	■ ■	■ ■	
37			■	■ ■	■ ■	
38				■ ■	■ ■	
39			■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■			
40			■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



Rysunek 4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - wykres tornado (wariant z RSS, perspektywa NFZ)



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 62. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Aktualnie brak jest innych technologii stosowanych jako leczenie przyczynowe mukowiscydozy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / ?	Dla pacjentów w wieku 2-5 lat brak jest badań porównawczych, dostępne są jedynie dane z badań jednoramiennych. Dla powyższej populacji wykorzystano dane z populacji w wieku 6-11 lat.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (najdłuższy okres obserwacji to 120 tygodni – około 2,3 roku), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ horyzontu czasowego oraz stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicz wiarygodność uzyskanych wyników.

Odsetki poszczególnych grup wiekowych przedstawione przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję w znacznym stopniu odbiegają od założonych przez autorów AE wnioskodawcy. Zdaniem Prof. Dr hab. Halina Batura-Gabryel - Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc pacjenci w wieku 2-5 lat stanowią 30%, pacjenci w wieku 6-11 lat stanowią 35%, a pacjenci w wieku powyżej 12 lat kolejne 35%. Dane NFZ również sugerują wyższe odsetki najmłodszych pacjentów, odpowiednio: 19,4%, 21,3% i 59,3%. Dane NFZ odnoszą się do wszystkich pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10 E84, bez wyszczególnienia pacjentów z rozpatrywaną

mutacją. Według założeń wnioskodawcy populacja w wieku 2-5 lat stanowi około [redacted] populacji wnioskowanej. Wyższy odsetek najmłodszych pacjentów (2-5 lat) ogranicza wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionej analizy, ze względu na fakt, że dla tej grupy wiekowej brak jest danych klinicznych wysokiej jakości (dostępne jedynie badania jednoramienne, dla tej subpopulacji wykorzystano dane z populacji w wieku 6-11 lat).

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Dla pacjentów w wieku 2-5 lat brak jest badań porównawczych, dostępne są jedynie dane z badań jednoramiennych. Dla powyższej populacji wykorzystano dane z populacji w wieku 6-11 lat.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych, które przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, odnaleziono analizy ekonomiczne dotyczyły populacji w wieku 12 lat i więcej. W niniejszej analizie populacja pacjentów w wieku powyżej 12 lat stanowi około [redacted] populacji wejściowej do modelu. Jest to podstawowa różnica uniemożliwiająca bezpośrednie zestawienie wyników uzyskanych na podstawie ocenianego modelu farmakoekonomicznego z wynikami raportowanymi w raporcie NICE 2016, publikacji Dilokthornsakul 2017 czy Sharma 2018. Nie jest możliwe precyzyjne porównanie wyników ocenianego modelu z wynikami innych modeli ekonomicznych, głównie ze względu na rozbieżność wieku uwzględnionych populacji

W celu zestawienia wyników ocenianego modelu z wynikami przedstawionymi w publikacji Dilokthornsakul 2017 dostosowano stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych – przyjęto 3% dyskonto dla efektów. Naiwne zestawienie wyników przedstawionych w publikacji Dilokthornsakul 2017, którą cechuje szereg odmiennych założeń, sugeruje [redacted] QALYG odpowiednio [redacted] vs 2,42, LYG odpowiednio [redacted] vs 2,91. Warto zwrócić uwagę na znacznie większy wpływ uwzględnienia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia na wyniki (QALYG vs LYG) przedstawione w publikacji Dilokthornsakul 2017, różnica ta może wynikać z odmiennej metodyki szacowania/uwzględnienia użyteczności.

Wyniki przedstawione w raporcie NICE 2016 sugerują [redacted] inkrementalne zyski w efektach zdrowotnych (QALYG: [redacted] vs 3,45, LYG: [redacted] vs 3,46) niż przedstawione w niniejszej analizie.

Dodatkowo odnaleziono publikację Sharma 2018 i Vadagam 2018. Publikacja Vadagam 2018 nie daje możliwości walidacji konwergencji uzyskanych wyników (brak niezbędnych danych, roczny horyzont czasowy). Publikacja Sharma 2018 bazuje na modelu wykonanym w aplikacji TreeAge 2016, modelowanie przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym, uwzględniono 3% stopę dyskonta dla efektów zdrowotnych, modelowano kohortę pacjentów w wieku 12 lat. Wyniki QALY uzyskane w scenariuszu podstawowym to 6,84 dla BSC i 7,29 dla ramienia LUM+IWA. W ocenianym modelu (skracając horyzont czasowy do 10-lat i dostosowując stopę dyskontową dla efektów) uzyskane wyniki są następujące: [redacted]. Wyniki uzyskane na podstawie ocenianego modelu są [redacted] niż wyniki raportowane w publikacji Sharma 2018. Pewne wątpliwości budzi fakt, że dla starszej populacji (uwzględnionej w Sharma 2018) uzyskano wyższe wartości QALY, co może wynikać z wyższego wymodelowanego przeżycia (brak wystarczających danych w publikacji, aby zweryfikować to założenie), lub wyższej średniej użyteczności stanów zdrowia.

Na poniższym wykresie przedstawiono wykres dotyczący przeżycia pacjentów – zestawienie wyników uzyskanych na podstawie ocenianego modelu, dla obu porównywanych ramion, dane dla populacji ogólnej Polski oraz dane z amerykańskiego rejestru US CF Registry. Nie jest możliwa weryfikacja wyników dla ramienia technologii wnioskowanej (brak powszechnego stosowania Orkambi), można natomiast zauważyć [redacted]



Rysunek 5. Zestawienie krzywych przeżycia(krzywe wymodelowane, polska populacja ogólna, populacja z rejestru US CF Registry – dane uwzględniają pacjentów, którzy przeżyli do 6 r.ż.)

Mediana przeżycia uzyskana na podstawie modelu dla ramienia BSC wynosi [redacted] [redacted] mediana wieku polskich pacjentów w momencie zgonu (około 24 lata) – może to sugerować, że inkrementalne zyski w efektach zdrowotnych mogą być [redacted]. Mediana przeżycia pacjentów stosujących technologię wnioskowaną, uzyskana na podstawie modelu, wynosi około [redacted] – brak jest możliwości weryfikacji tego wyniku.

5.4.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.5. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena użyteczności kosztowej refundacji lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM+IWA - Orkambi) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, w wieku powyżej 2 lat.

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM+IWA), który stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia wspomagającego (BSC) porównano z jedynie leczeniem standardowym – aktualnie brak jest leczenia przyczynowego mukowiscydozy refundowanego ze środków publicznych w Polsce, BSC stanowi jedynie leczenie objawowe. Jako technikę analityczną zastosowano analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leku (Orkambi), koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszt opieki standardowej (BSC), koszty leczenia zaostrzeń, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt przeszczepienia płuc. W ramach perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające

z abstenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów.

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki:

Stosowanie terapii lekiem Orkambi wraz z BSC w miejsce jedynie BSC wiąże się z

Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na PLN/QALY z RSS i PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej są bardzo zbliżone.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi (lumakaftor + iwakaftor, LUM+IWA) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi w przedstawionym wskazaniu.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono również perspektywę społeczną.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od września 2019 do sierpnia 2021 roku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że produkt leczniczy Orkambi nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że produkt leczniczy Orkambi jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią chorzy na mukowiscydozę w wieku ≥ 2 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: ankiety przeprowadzonej w ośrodkach leczenia mukowiscydozy, danych epidemiologicznych oraz danych dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii jednego z ekspertów oraz założenia, że raz na rok diagnozuje się [redacted] z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR ([redacted]). Do oszacowania wariantu maksymalnego populacji wykorzystano dane zaczerpnięte z Europejskiego Rejestru chorych na CF i danych producenta wnioskowanego preparatu. W wariantcie minimalnym wykorzystano dane z ankiety eksperckiej, przy czym w oszacowaniu nie uwzględniono chorych z jednego z ośrodków ze względu na brak dokładnych danych związanych z rozkładem wiekowym leczonych w tym ośrodku pacjentów i przyjęte powyżej założenie.

Udziały

[redacted]

Koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leku (technologii wnioskowanej), koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym, koszt opieki

standardowej (BSC) z wykluczeniem leczenia zaostrzeń, koszty leczenia zaostrzeń, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z abstenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów uwzględniono w ramach perspektywy społecznej.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Orkambi wynosi

W analizie uwzględniono finansowanie

leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

Wartości poszczególnych parametrów kosztowych przedstawiono w Rozdziale 2.6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy.

Nazwa parametru		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy		2 lata	Założenie
Cena zbytu netto leku Orkambi - wszystkie prezentacje (PLN)			Dane wnioskodawcy
RSS			Dane wnioskodawcy
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych			Oszacowanie własne
Dawkowanie LUM (mg) / IWA (mg)	Chorzy w wieku 2. - 5. r.ż. z masą ciała poniżej 14 kg	200 / 250	ChPL Orkambi
	Chorzy w wieku 2. - 5. r.ż. z masą ciała powyżej 14 kg	300 / 376	
	Chorzy w wieku 6. - 11. r.ż.	400 / 500	
	Chorzy w wieku 12. r.ż. i starsi	800 / 500	
Poziom adherencji chorych w okresie 24 tygodni leczenia (%)	Chorzy w wieku 2. - 5. r.ż.		TRAFFIC/TRANSPORT Ratjen 2017 McNamara 2019
	Chorzy w wieku 6. - 11. r.ż.		
	Chorzy w wieku 12+ r.ż.		
Poziom adherencji chorych po okresie 24 tygodni leczenia (%)			Założenie
Koszt kwalifikacji (PLN)	Diagnostyka		Zarządzenia Nr 94/2018/DSOZ Prezesa NFZ Informator o umowach NFZ Założenie: koszt punktu 1,00 PLN
	Wizyty lekarskie		
	Łączny koszt kwalifikacji		
Koszt monitorowania (PLN)	Diagnostyka – I. rok		
	Diagnostyka – II. rok i kolejne		
	Wizyty lekarskie – I. rok		
	Wizyty lekarskie – II. rok i kolejne		
Łączny koszt monitorowania w I. roku			
Koszt kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (PLN)			Zarządzenia Nr 127/2017/DSOZ
Koszty różniące z perspektywy NFZ: LUM+IWA wraz z terapią BSC / BSC*			
LUM+IWA bez RSS			Zarządzenia MZ, Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-21/2015
Koszt leku LUM+IWA z RSS			
Koszt kwalifikacji do PL (przed rozpoczęciem leczenia)			
Koszt monitorowania w PL (I rok)			

Koszt monitorowania w PL (II rok i lata kolejne)	
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)	
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)	
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)	
Koszt leczenia zaostrzeń (za zdarzenie)	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 2.-5. r.ż. (roczny)	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 6.-11. r.ż. (roczny)	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 12. r.ż. i u starszych chorych (roczny)	
Koszt przeszczepienia płuc (I rok)*	
Koszt przeszczepienia płuc (II rok i lata kolejne)**	

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt LUM+IWA (Orkambi)				
Całkowite koszty różniące*				
Scenariusz nowy				
Koszt LUM+IWA (Orkambi)				
Całkowite koszty różniące*				
Wyniki inkrementalne				
Koszt LUM+IWA (Orkambi)				
Całkowite koszty różniące*				

*biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

Uwaga Agencji

Należy zwrócić uwagę na

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 66. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii <u>tyko jednego eksperta</u> (na 13 ankietowanych) oraz założenia, że raz na rok diagnozuje się [redacted] z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR ([redacted]).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2019 do sierpnia 2021 roku. Biorąc pod uwagę obecny status procesu refundacyjnego data początkowa horyzontu BIA jest nierealna.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek dotychczas nie był refundowany. Populacja docelowa jest węższa od populacji określonej kodem ICD E84 – mutacja F508 CFTR na obu allelach
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację nie pokrywa zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkty lecznicze Orkambi będą dostępne w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 8.1 BIA wnioskodawcy
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie tożsamym z analizą ekonomiczną (większość wariantów ma związek z modelowaniem przeżycia chorych). Testowano również wariant z alternatywnym odsetkiem chorych z mutacją F508del spośród wszystkich chorych na mukowiscydozę.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

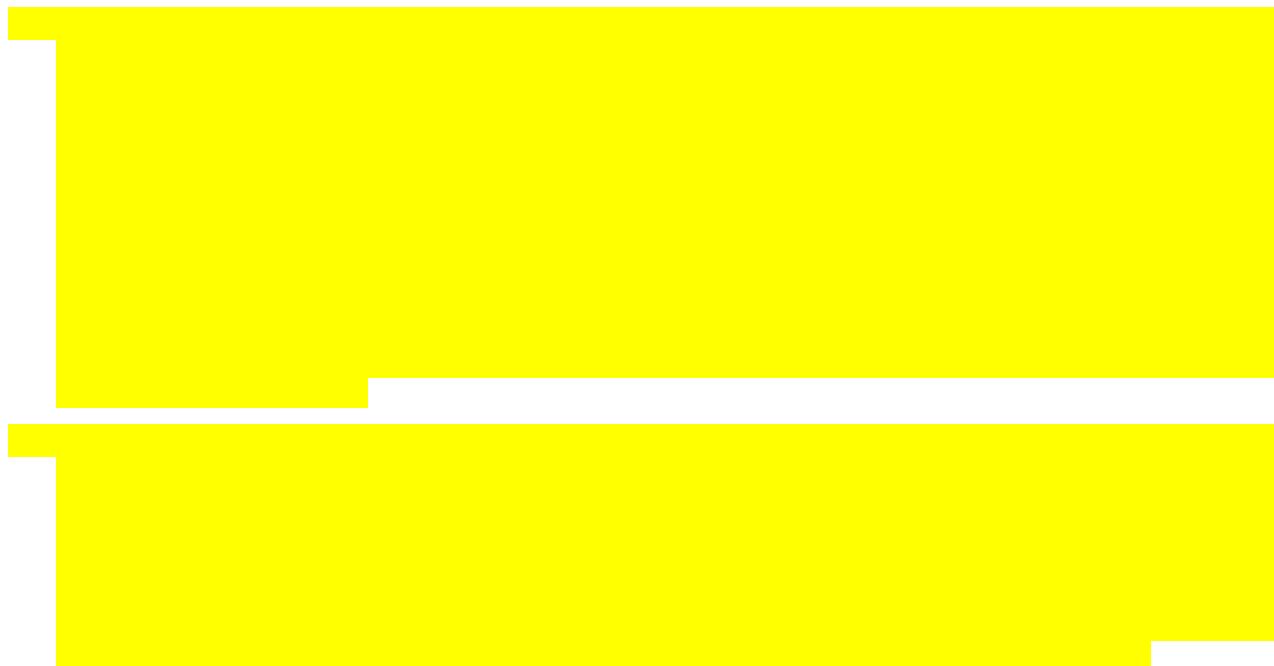
W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych ograniczeń ponadto co wykazano w analizie BIA Wnioskodawcy

Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy



- Uwzględnienie wszystkich rozpatrywanych kategorii kosztowych na podstawie modelowania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy. W wyniku przyjęcia takiego podejścia kalkulacja uwzględnia zmniejszone wartości kosztów ponoszone w czasie spowodowane ryzykiem zgonu lub dyskontynuacji leczenia.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. Do oszacowania wariantu maksymalnego populacji wykorzystano dane zaczerpnięte z Europejskiego Rejestru chorych na CF i danych producenta wnioskowanego preparatu. W wariantcie minimalnym wykorzystano dane z ankiety eksperckiej, przy czym w oszacowaniu nie uwzględniono chorych z jednego z ośrodków ze względu na brak dokładnych danych związanych z rozkładem wiekowym leczonych w tym ośrodku pacjentów i przyjęte powyżej założenie.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 67. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszt LUM+IWA (Orkambi)				
Całkowite koszty różniące*				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant maksymalny				
Koszt LUM+IWA (Orkambi)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty różniące*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] rocznie w wariantcie bez RSS. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio [redacted] (wariant bez RSS).

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości:

Tabela 69. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych [źródło: BIA wnioskodawcy]

Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją produktów leczniczych Orkambi (Lumakaftor+iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w wieku powyżej 2 lat.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) i społecznej. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkty lecznicze Orkambi nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś w scenariuszu nowym – wnioskowana technologia jest objęta refundacją.

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane literaturowe i ankietę ekspercką. Oszacowano zarówno wariant maksymalny, jak i minimalny analizy w zakresie liczebności populacji oraz przeprowadzono analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leku (technologii wnioskowanej), koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego, koszt opieki standardowej (BSC) z wykluczeniem leczenia zaostrzeń, które to koszty szacowane były niezależnie oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Orkambi wynosi [redacted]. Wnioskodawca zaproponował RSS, zgodnie z którym [redacted]. W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

Przeprowadzona walidacja wewnętrzna dostarczonego przez wnioskodawcę modelu nie wykazała żadnych nieprawidłowości.

Ograniczenia analizy BIA wnioskodawcy przedstawiono w Rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.

Wyniki:

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted]

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



Tabela 70. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria	Suma w okresie horyzontu analizy – perspektywa płatnika publicznego	
	Bez RSS	Z RSS
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)		
Oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania		
Wynik inkrementalny		

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (w wariantcie bez RSS) związane z finansowaniem Orkambi wyniosą w okresie horyzontu analizy około

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię.

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię – **Prof. Dr hab. Halina Batura-Gabryel** – Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc. Ekspert nie zgłasza uwag do kształtu proponowanego programu lekowego, uważa go za optymalny i zwraca uwagę, że wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym Orkambi.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Orkambi w leczeniu mukowiscydozy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.09.2019 r. (data ostatniego wyszukiwania) przy zastosowaniu słów kluczowych „Orkambi”, „lumacaftor”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 rekomendacji (przedstawionych wraz z aktualizacjami w 14 dokumentach), z których 5 było negatywnych i 5 pozytywnych, w jednym przypadku wydanie rekomendacji zostało odroczone.

W przypadku rekomendacji negatywnych często zwracano uwagę na nieakceptowalnie wysokie koszty terapii oraz niepewność wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc i przeżycie. Negatywne rekomendacje kanadyjskie (CADTH 2016 i 2018) zwracają uwagę na niepewność związaną z wynikami badań klinicznych, co przekłada się na niepewną dodatkową korzyść związaną z refundacją Orkambi. NICE w swej negatywnej rekomendacji dla populacji w wieku powyżej 12 r. ż. (NICE 2016) zwraca uwagę, na umiarkowaną i nieistotną klinicznie korzyść związaną z ppFEV1 oraz brak efektywności kosztowej. Podobne argumenty (niewystarczająca korzyść zdrowotna w stosunku do kosztu terapii) przytoczono w negatywnej rekomendacji SMC 2016, w której dodatkowo zwrócono uwagę na brak wystarczająco wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej. Australijski PBAC początkowo (PBAC 2016, 2016a, 2017) wyraził negatywną opinię odnośnie refundacji Orkambi w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat (ze względu na nieakceptowalną efektywność kosztową oraz niepewność długoterminowego wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc i przeżycie). W rekomendacji z 2018 roku PBAC rekomenduje finansowanie Orkambi w ramach wysokospecjalistycznego programu lekowego, w uzasadnieniu zwrócono uwagę na akceptowalną efektywność kosztową przy proponowanej cenie i wprowadzeniu dodatkowych instrumentów podziału ryzyka. W przypadku populacji w wieku 6-11 lat wydanie rekomendacji zostało odroczone przez PBAC.

W przypadku pozytywnych rekomendacji niemieckich zwrócono uwagę, że dodatkowa korzyść jest trudna do określenia w przypadku populacji w wieku powyżej 6 r. ż. (IQWIG 2018), natomiast dla populacji powyżej 12 lat IQWIG zaznacza, że udowodniono dodatkową korzyść związaną ze stosowaniem Orkambi (IQWIG 2016). Pozytywne rekomendacje francuskie, zarówno dla populacji powyżej 12 r. ż. (HAS 2016) jak i powyżej 6 r. ż. (HAS 2018) zwracają na niezaspokojoną potrzebę, brak alternatywy klinicznej oraz niewielką kliniczną wartość dodaną wynikającą ze stosowania Orkambi.

Tabela 71. Rekomendacje refundacyjne dla Orkambi

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018 (Kanada)	Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>CADTH nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>CADTH przytoczył argumenty wymienione poniżej dla leku Orkambi dotyczące wyników z badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>, a ponadto wskazał na następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w badaniu <i>PROGRESS</i> przeprowadzono porównanie względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF, które wykazało, iż spadek nachylenia funkcji płuc uległ redukcji u chorych leczonych LUM (400 mg) + IWA w porównaniu do chorych z dopasowanej

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>kohorty z rejestru amerykańskiego (-1,33% vs -2,29% na rok w czasie 2 lat). Z powodu ograniczeń dot. tej analizy, obaw dotyczących porównywalności chorych z obu kohort oraz kwestii związanych z uogólnieniem wyników dla chorych z amerykańskiego rejestru w stosunku do chorych z Kanady, niewiadomym jest czy LUM+IWA miałyby taki sam wpływ na wskaźnik spadku funkcji płuc u chorych z Kanady;</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych w wieku od 6.-11. r.ż. terapia LUM (200 mg co 12 godzin) + IWA (250 mg co 12 godzin) nie było związane ze statystycznie istotną poprawą w wynikach dot. BMI, masy ciała i wzrostu (w tym wyrażonych jako z-score); • u chorych w wieku od 6.-11. r.ż. terapia LUM+IWA nie przyczyniła się do wystąpienia statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do oceny parametru LCI_{2,5} w porównaniu z placebo w czasie 24 tyg. leczenia (bezwzględna redukcja: -1,09). Kliniczna istotność tego wyniku jest nieznana, a minimalna istotna klinicznie różnica nie została określona dla tego punktu końcowego. Jego znaczenie jako surogatowego punktu końcowego nie jest znane i nie jest on standardowo stosowany w praktyce klinicznej w Kanadzie. Terapia LUM+IWA nie była także związana ze statystycznie istotną poprawą w odniesieniu do wskaźnika zaostrzeń objawów płucnych u chorych w wieku od 6. do 11. r.ż.; • dla porównania LUM+IWA vs placebo nie wykazano statystycznie istotnej poprawy w odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza CFQ-R (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie) dla domeny oceniającej objawy związane z układem oddechowym w czasie 24 tygodni badania.
<p>CADTH 2016 (Kanada)</p>	<p>Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</p>	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>CADTH nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Chociaż w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych (TRAFFIC [N = 559] i TRANSPORT [N = 563]) wykazano, iż terapią LUM/IWA była związana z istotną statystycznie poprawą procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej w porównaniu z PLC, to wielkość odnotowanej poprawy była niepewna pod kątem istotności klinicznej. W dodatku analiza częstości występowania odpowiedzi na leczenie, wykazała że większość chorych nie uzyskała poprawy o co najmniej 5% w zakresie procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej. Wyniki z badań RCT nie wykazały konsekwentnie, że terapia LUM/IWA jest związana z istotną statystycznie poprawą w odniesieniu do BMI czy masy ciała. Chociaż w badaniu TRANSPORT wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie BMI, to wielkość odnotowanej poprawy była niepewna pod kątem istotności klinicznej. Ponad to nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy w zakresie jakości życia chorych w obu badaniach RCT w grupie stosującej LUM/IWA w porównaniu do grupy PLC.</p> <p>Terapia LUM / IWA była związana z niższą częstością występowania zaostrzeń płucnych w porównaniu z placebo po 24 tygodniach leczenia, jednak wyników nie można było uznać za istotne statystycznie z uwagi na hierarchiczne testowanie istotności w badaniach i brak istotnych statystycznie różnic między grupami na wcześniejszym etapie testowania. Dane dotyczące zaostrzeń były ograniczone przez relatywnie krótki czas trwania badań i brak niezależnej oceny zaostrzeń.</p>
<p>IQWiG 2018 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>IQWiG rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Decyzja dot. refundacji z 2016 r. również nie ulega zmianie.</p> <p>Dodatkowa korzyść jest trudna do określenia.</p>

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2016 (Niemcy)	Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>IQWIG rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Udowodniono dodatkową korzyść ze stosowania leku.</p>
HAS 2018 (Francja)	Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>HAS rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie skuteczności produktu leczniczego Orkambi w oparciu o poprawę wskaźnika klirensu płucnego, ocenianego krótkoterminowo (24 tygodnie) w porównaniu z placebo, • brak udowodnionego wpływu leku na jakość życia, • profil bezpieczeństwa podobny do obserwowanego u młodzieży i dorosłych, brak identyfikacji nowych zagrożeń w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat, • niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku od 6 do 11 lat z mutacją F508del genu CFTR (najczęstszą mutacją obserwowaną u chorych na mukowiscydozę, powodującą stosunkowo ciężką postać choroby), <p>produkt leczniczy Orkambi zapewnia rzeczywistą korzyść w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p>
HAS 2016 (Francja)	Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>HAS rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Biorąc pod uwagę umiarkowaną skuteczność leku w zakresie zmiany FEV1 w porównaniu z PLC, jego profil bezpieczeństwa i brak alternatywny terapeutycznej która bezpośrednio wpływa na patofizjologiczny mechanizm mukowiscydozy, wnioskowany lek zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w leczeniu wnioskowanej populacji.</p>
NICE 2016 (Anglia)	Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>NICE nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W opinii komitetu zmiany długoterminowe były bardziej właściwe klinicznie niż zmiany ostre w zakresie procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej w ocenie długoterminowej u chorych z mukowiscydozą. Obserwowana podczas terapii poprawa procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej była umiarkowana i klinicznie nieistotna. Zmniejszenie zaostreżeń płucnych obserwowane u chorych stosujących wnioskowany lek było istotne klinicznie i ważne w leczeniu rozpatrywanej jednostki chorobowej. Oszacowany ICUR był znacznie wyższy niż zwykle uważany za efektywny kosztowo w ramach NHS.</p>

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>PBAC 2018, PBAC 2018a (Australia)</p>	<p>Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</p>	<p>Rekomendacja pozytywna. PBAC rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) u chorych w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, spełniających kryteria określone dla wysokospecjalistycznego programu lekowego, w ramach którego lek ma być dostępny. Uzasadnienie: U wybranych chorych LUM+IWA wykazuje istotną skuteczność względem najlepszego leczenia wspomagającego. Ponadto, efektywność kosztowa LUM+IWA jest akceptowalna przy proponowanej cenie i wprowadzeniu dodatkowych instrumentów oceny ryzyka.</p>
<p>PBAC 2018a (Australia)</p>	<p>Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</p>	<p>Rekomendacja odroczone. PBAC odroczył wydanie rekomendacji dla leku Orkambi we wnioskowanej populacji, aby umożliwić TGA zakończenie negocjacji z producentem leku dot. dostarczenia długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA stosowanego w ramach systemu opieki zdrowotnej w Australii. PBAC bierze pod uwagę, iż w trwającym 24 tygodnie randomizowanym badaniu, w którym LUM+IWA porównywano z placebo wykazano podobną poprawę ppFEV1 w kohorcie dzieci w wieku 6-11 lat, jak w populacji chorych w wieku >12 lat, pomimo że grupa ta wykazywała niższy potencjał poprawy ppFEV1 niż starsi chorzy. Ponadto, PBAC zgodził się z uzasadnieniem rozpoczęcia leczenia, które spowalnia postęp progresji choroby we wczesnym stadium. Jednak PBAC uznał, iż dowody na to, że LUM+IWA jest lekiem modyfikującym chorobę, który zapobiega długotrwałe spadkowi funkcji płuc u chorych na CF nie są jeszcze dostępne. PBAC uznał za stosowne, aby sponsor dostarczył kolejne wyniki z badań dot. terapii LUM+IWA u chorych w grupie wiekowej 6-11 lat w celu rozpatrzenia ich przez PBAC, w szczególności w kontekście długotrwałego leczenia małych dzieci, które może powodować zdarzenia niepożądane. PBAC zauważył, że pełny raport z planowanej tymczasowej analizy badania 110 powinien być obecnie dostępny, a dane dotyczące pełnego okresu badania powinny być dostępne w najbliższej przyszłości.</p>
<p>PBAC 2016, 2016a, 2017 (Australia)</p>	<p>Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</p>	<p>Rekomendacja negatywna. PBAC nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Uzasadnienie: Powodem wydania negatywnej rekomendacji jest nieakceptowalna efektywność kosztowa leku przy zaproponowanej cenie i niepewność odnośnie długoterminowego wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc i przeżycie.</p>
<p>SMC 2016 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i powyżej z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR</p>	<p>Rekomendacja negatywna. SMC nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Uzasadnienie: Uzasadnienie kosztu leczenia przez wnioskodawcę w odniesieniu do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, ponadto wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej by uzyskać akceptację SMC.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 72. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	100%	Zgodnie z ChPL	nie
Belgia	-	-	-
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	-	-	-
Dania	100%	Uzgodniony limit wydatków	tak
Estonia	-	-	-
Finlandia	-	-	-
Francja	-	-	-
Grecja	-	-	-
Hiszpania	-	-	-
Holandia	100%	Uzgodniony limit wydatków	tak
Irlandia	100%	Uzgodniony limit wydatków	tak
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	100%	Zgodnie z ChPL	nie
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	Zgodnie z ChPL	nie
Norwegia	100%	Zgodnie z ChPL	nie
Portugalia	-	-	-
Rumunia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Słowenia	-	-	-
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	100%	Uzgodniony limit wydatków	tak
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100%	Zgodnie z ChPL	nie
Włochy	100%	Zgodnie z ChPL	nie

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Wnioskowany lek jest finansowany w 10 krajach – Austria, Dania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy – UE i EFTA na 31 wskazanych. W żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB Orkambi nie jest finansowany ze środków publicznych. We wszystkich krajach, w których lek jest refundowany poziom refundacji wynosi 100%. W 4 krajach – Dania, Holandia, Irlandia, Szwecja – uzgodniono limit wydatków, w tych krajach funkcjonują również instrumenty podziału ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.07.2019 r., znak PLR.4600.191.2019.PB.IV, PLR.4600.192.2019.PB.IV, PLR.4600.193.2019.PB.IV oraz PLR.4600.194.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 04.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902;
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909,

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.07.2019 r., znak OT.4331.36.2019.PK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.08.2019 r.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (złóknienie 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). 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. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita). W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów).

Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmu prowadzącego do zmniejszenia ilości i/lub sprawności białka. Najczęstszą (ok 66% alleli) spośród 2 017 opisanych do maja 2017 r. anomalii genu CFTR jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 – F508del.

Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie dostępne dla Polski dane (wyniki rejestru prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków, prowadzonego w Polsce od 2009 roku, oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. Przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie

Rekomendacje kliniczne

Amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy (ang. Cystic Fibrosis Foundation, CFF 2018) zaleca stosowanie LUM+IWA w chorych z homozygotyczną mutacją F508del w wieku powyżej 6 r. ż., dla pacjentów młodszych komitet nie wydał rekomendacji. Rekomendacje dla poszczególnych grup wiekowych mają różną siłę ze względu na jakość dowodów. Dla pacjentów w wieku 6-11 lat rekomendacja jest warunkowa ze względu na bardzo niską jakość dowodów, warunkowe są również rekomendacje dla starszych pacjentów z ppFEV1>90% (niska jakość dowodów). W przypadku pacjentów w wieku 12 lat i starszych z poziomem ppFEV1 <40-90% rekomendacja jest silna, a jakość dowodów umiarkowana. Również Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. European Cystic Fibrosis Society, ECFS 2018) stwierdza, że LUM+IWA powinien być dostępny jako opcja

leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del, zwrócono jednak uwagę na fakt, terapia może powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania.

Wytyczne NICE 2017/2018 oraz RBHT NHS 2017 nie są stricte wytycznymi klinicznymi, lecz rekomendacjami refundacyjnymi. W dokumentach zwrócono uwagę na skuteczność LUM+IWA, jednak ze względu na wysokie koszty terapia ta nie jest zalecana.

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie odnoszą się do terapii LUM+IWA, jednakże wskazują, iż nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR (do których można zaliczyć Orkambi), mogą stać się przełomowe i spowodować zmianę przebiegu choroby. Również wytyczne PTM z 2009 r. nie zawierają informacji odnośnie wnioskowanej terapii, należy jednak zauważyć, że Orkambi zostało dopuszczone do obrotu w roku 2015, zatem 6 lat po publikacji wspomnianego dokumentu.

Alternatywne technologie medyczne

Leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb (najlepsze leczenie wspomagające, BSC). Wybór komparatora należy uznać za zasadny, aktualnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych żadna terapia przyczynowa mukowiscydozy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównawczych dla populacji pacjentów w wieku 2-5 lat (dostępne jest jedynie jedno badanie jednoramienne). Dodatkowo należy zwrócić uwagę na stosunkowo krótki okres obserwacji w uwzględnionych badaniach, szczególnie dla populacji w wieku poniżej 12 lat (24 tygodnie).

Populacja pediatryczna 6-11 lat - LUM+IWA vs PLC (badanie RCT Ratjen 2017)

W okresie 24 tygodni trwania badania Ratjen 2017 zaobserwowano istotny statystycznie **wzrost jakości życia** (ocena objawów układu oddechowego zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R). Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do **bezwzględnych zmian wartości LC12,5, LC15,0 oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1**. Istotny statystycznie był także **wzrost BMI** względem wartości początkowych w grupie chorych stosujących LUM+IWA oraz w grupie PLC. Zmiany te były także istotne klinicznie (MCID=0,3). **Zaostrzenia objawów płucnych** odnotowano u podobnego odsetkach chorych w obu grupach, jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Populacja pacjentów ≥12 roku życia - LUM+IWA vs PLC (badania RCT: TRAFFIC, TRANSPORT, PROGRESS)

W badaniu TRANSPORT i metaanalizie badań TRAFFIC i TRANSPORT w grupie badanej odnotowano istotne klinicznie zmiany w **ocenie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R** względem wartości początkowych (MCID=4 punkty). Zarówno w populacji ogółem, jak i dla większości analizowanych podgrup odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazując na przewagę grupy badanej, w odniesieniu do bezwzględnej i względnej **zmiany wartości ppFEV1**. Zaobserwowano także stabilny **wzrost BMI**.

Znamienną statystycznie **poprawę jakości życia** w badaniu PROGRESS zaobserwowano w analizie dla 72 tyg. badania u chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz LUM+IWA → LUM+IWA. Odnotowano także **wzrost wartości ppFEV1** względem wartości początkowych w obu analizowanych podgrupach. W przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana ta była istotna statystycznie. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania PROGRESS, roczny **wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych** w czasie 96 tygodni badania pozostał **niższy** w podgrupach LUM+IWA → LUM+IWA oraz PLC → LUM+IWA niż u chorych stosujących PLC w czasie trwania badań TRAFFIC lub TRANSPORT.

Populacja pediatryczna 2-5 lat - LUM+IWA (badanie jednoramienne McNamara 2019)

W czasie 24 tygodni badania odnotowano u chorych stosujących terapię LUM+IWA **wzrost wartości ppFEV1** średnio o 0,5 punktu procentowego oraz **spadek LC12,5** średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej. Zarejestrowano także **wzrost masy ciała** średnio o 1,4 kg, **wzrost wartości BMI** średnio o 0,27 kg/m² i zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm. **Zaostrzenia objawów płucnych** odnotowano u 18 spośród 60 (30%) chorych.

Badania jednoramienne - LUM+IWA (Milla 2017 – 6-11lat, Jennings 2017 i Graeber 2018 – powyżej 12 r. ż., Hubert 2017 - dorośli)

W badaniu Milla 2017 odnotowano istotną statystycznie i klinicznie (MCID=4 punkty) **poprawę jakości życia** oraz **wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC i FEV1/FVC**. Odnotowano także istotny statystycznie **wzrost masy ciała**

i **BMI** wyrażonych w postaci kg lub kg/m² oraz współczynników z-score, a także **wzrostu** wyrażonego w cm. W badaniu Jennings 2017 trwającym maksymalnie 47 tyg. odnotowano **wzrost średniej wartości ppFEV1** o 0,11%. Nie był on istotny statystycznie. W badaniu Graeber 2018 natomiast odnotowano istotną statystycznie **poprawę ppFEV1** o 2,27 punkty procentowe oraz zaobserwowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3) **wzrost BMI** o 0,3 kg/m². W badaniu Hubert 2017 u ponad 30% chorych odnotowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako **zmiana wartości ppFEV1** $\geq 5\%$ oraz **wzrost BMI**, jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie.

Profil bezpieczeństwa

Populacja pediatryczna 6-11 lat - LUM+IWA vs PLC (badanie RCT Ratjen 2017)

W czasie 24 tygodni trwania badania Ratjen 2017 nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych). **Ciężkie działania niepożądane** odnotowano u podobnego, niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie. Wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako **ciężkie zdarzenie niepożądane możliwe związane z badanym lekiem** odnotowano u 2 (2,0%) chorych z grupy placebo i żadnego z chorych z grupy badanej. Z kolei wzrost aktywności aminotransferaz zaliczany do kategorii **zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z badanym lekiem** zaobserwowano u ok. 10% chorych z grupy badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Populacja pacjentów ≥ 12 roku życia - LUM+IWA vs PLC (badania RCT: TRAFFIC, TRANSPORT, PROGRESS)

W czasie 24 tygodni trwania badań TRAFFIC i TRANSPORT nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**. **Zdarzenia niepożądane** związane, możliwe związane lub o nieznannej (brakującej) kategorii odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu badaniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem oraz infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie PLC.

W badaniu PROGRESS wśród chorych z grupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA zaobserwowano **2 zgony**. Według autorów badania żaden z nich nie został uznany za związany z badanym lekiem. U chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W czasie 96 tygodni badania PROGRESS **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA.

Populacja pediatryczna 2-5 lat - LUM+IWA (badanie jednoramienne McNamara 2019)

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**. **Ciężkie działania niepożądane** w czasie 26 tygodni obserwacji wystąpiły u 1 (1,7%) chorego stosującego terapię LUM+IWA. **Działania niepożądane** wystąpiły zaś u 3,3% chorych stosujących terapię LUM+IWA. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** zaobserwowano ogółem u 4 chorych stosujących terapię LUM+IWA.

Badania jednoramienne - LUM+IWA (Milla 2017 – 6-11lat, Jennings 2017 i Graeber 2018 – powyżej 12 r. ż., Hubert 2017 - dorośli)

W badaniu Milla 2017 nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**, natomiast **działania niepożądane** tj. wzrost aktywności aminotransferaz i wysypkę odnotowano u pojedynczych (1,7%) chorych w badaniu. W badaniu Hubert 2017 nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**, ani **przeszczepienia płuc**, a **zdarzenia niepożądane** odnotowano łącznie u 64,2% chorych. W badaniu Jennings 2017 **działania niepożądane** odnotowano łącznie u 39,7% chorych.

Profil bezpieczeństwa LUM+IWA z dodatkowym informacją dotyczących bezpieczeństwa jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Stosowanie terapii lekiem Orkambi wraz z BSC w miejsce jedynie BSC wiąże się z

Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej są bardzo zbliżone.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi [redacted]

[REDAKOWANE]

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

[REDAKOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.09.2019 r. (data ostatniego wyszukiwania) przy zastosowaniu słów kluczowych „Orkambi”, „lumacaftor”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 rekomendacji (przedstawionych wraz z aktualizacjami w 14 dokumentach), z których 5 było negatywnych i 5 pozytywnych, w jednym przypadku wydanie rekomendacji zostało odroczone.

W przypadku rekomendacji negatywnych często zwracano uwagę na nieakceptowalnie wysokie koszty terapii oraz niepewność wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc i przeżycie. Negatywne rekomendacje kanadyjskie (CADTH 2016 i 2018) zwracają uwagę na niepewność związaną z wynikami badań klinicznych, co przekłada się na niepewną dodatkową korzyść związaną z refundacją Orkambi. NICE w swej negatywnej rekomendacji dla populacji w wieku powyżej 12 r. ż. (NICE 2016) zwraca uwagę, na umiarkowaną i nieistotną klinicznie korzyść związaną z ppFEV1 oraz brak efektywności kosztowej. Podobne argumenty (niewystarczająca korzyść zdrowotna w stosunku do kosztu terapii) przytoczono w negatywnej rekomendacji SMC 2016, w której dodatkowo zwrócono uwagę na brak wystarczająco wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej. Australijski PBAC początkowo (PBAC 2016, 2016a, 2017) wyraził negatywną opinię odnośnie refundacji Orkambi w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat (ze względu na nieakceptowalną efektywność kosztową oraz niepewność długoterminowego wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc i przeżycie). W rekomendacji z 2018 roku PBAC rekomenduje finansowanie Orkambi w ramach wysokospecjalistycznego programu lekowego, w uzasadnieniu zwrócono uwagę na akceptowalną efektywność kosztową przy proponowanej cenie i wprowadzeniu dodatkowych instrumentów podziału ryzyka. W przypadku populacji w wieku 6-11 lat wydanie rekomendacji zostało odroczone przez PBAC.

W przypadku pozytywnych rekomendacji niemieckich zwrócono uwagę, że dodatkowa korzyść jest trudna do określenia w przypadku populacji w wieku powyżej 6 r. ż. (IQWiG 2018), natomiast dla populacji powyżej 12 lat IQWiG zaznacza, że udowodniono dodatkową korzyść związaną ze stosowaniem Orkambi (IQWiG 2016). Pozytywne rekomendacje francuskie, zarówno dla populacji powyżej 12 r. ż. (HAS 2016) jak i powyżej 6 r. ż. (HAS 2018) zwracają na niezaspokojoną potrzebę, brak alternatywy klinicznej oraz niewielką kliniczną wartość dodaną wynikającą ze stosowania Orkambi.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja oraz ekspert ankietowany przez Agencję nie zgłaszają uwagi to treści proponowanego programu lekowego.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca uzupełnił dane.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie.
Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe warianty analizy wrażliwości.
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)	TAK	Wnioskodawca uzupełnił dane.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Arends 2015	Arends A. M., Petit R. S., Profile of lumacaftor/ivacaftor combination: potential in the treatment of cystic fibrosis, Orphan Drugs: Research and Reviews 2015, 5: 61-68
CFF 2018	Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis, Ann Am Thorac Soc 2018, 15 (3): 271-280 Southern K. W., Patel S., Sinha I. P., Nevitt S. J., Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2018: 1-196
Dane od Zamawiającego	Dane od Zamawiającego
Deeks 2016	Deeks E. D., Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis, Drugs 2016, 76 (12): 1191-1201
Elborn 2016	Elborn J. S., Ramsey B. W., Boyle M. P. i in., 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, 4 (8): 617-626
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report, Orkambi, International non-proprietary name: LUMACAFTOR / IVACAFTOR, Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000, EMA/667775/2015, 2015
EMA 2017	European Medicines Agency, Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, Orkambi lumacaftor / ivacaftor, Procedure no: EMEA/H/C/003954/P46/009.1, EMA/711838/2017, 2017
EMA 2017a	European Medicines Agency, Assessment report, Orkambi, International non-proprietary name: lumacaftor / ivacaftor, Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0020, EMA/781319/2017, 2017
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report, Orkambi, International non-proprietary name: lumacaftor / ivacaftor Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G, 2018, 1-65
Graeber 2018	Graeber S. Y., Dopfer C., Naehrlich L. i in., 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 2018, 197 (11): 1433-1442
Hubert 2017	Hubert D., Chiron R., Camara B. i in., 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. 2017, 16 (3): 388-391
Jennings 2017	Jennings M. T., Dezube R., Paranjape S. i in., An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor, Ann Am Thorac Soc 2017, 14 (11): 1662-1666
Konstan 2017	Konstan M. W., McKone E. F., Moss R. B. i in., Assessment of safety and efficacy of longterm treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study, Lancet Respir Med 2017, 5 (2): 107-118
McColley 2016	McColley S. A., A combination lumacaftor and ivacaftor therapy for cystic fibrosis, Expert Opinion Drug Safety 2016, 4 (2): 233-242
McNamara 2019	McNamara J., McColley S., Marigowda G. i in., Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study, Lancet Respir Med. 2019, S2213-2600 (18) 30460-0
Milla 2017	Milla C. E., Ratjen F., Marigowda G. i in., Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR, Am J Respir Crit Care Med 2017, 195 (7): 912-920
Pettit 2012	Pettit R. S., Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment, Annals of Pharmacotherapy Journals 2012, 46 (7-8): 1065-1075
Ratjen 2017	Ratjen F., Hug C., Marigowda G. i in., 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, Lancet Respir Med 2017, 5 (7): 557-567
Ratjen 2017 suplement	Corrections: 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 (The Lancet Respiratory Medicine (2017) 5(7) (557-567)(S2213260017302151) (10.1016/S2213-2600(17)30215-1)), The lancet respiratory medicine 2017, 5 (8): 28
Southern 2018	Southern K. W., Patel S., Sinha I. P., Nevitt S. J., Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2018: 1-196
Talamo 2017	Talamo Guevara M., McColley S. A., The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis, Expert Opinion on Drug Safety 2017, 16 (11): 1305-1311
Quon 2016	Quon B. S., Rowe S. M., New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis, British Medical Journal 2016, 30 (352): 1-14
Wainwright 2015	Wainwright C. E., Elborn J. S., Ramsey B. W. i in., Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR., N Engl J Med. 2015, 373 (3): 220-231

Wu 2019	Wu H., Zhu M., Xiong X.F. i in., Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>Adv Ther.</i> 2019 Feb; 36 (2): 451-461
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2018	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, Lumacaftor/Ivacaftor, October 2018
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Final Recommendation Lumacaftor / Ivacaftor (Orkambi® — Vertex Pharmaceuticals [Canada] Inc.), 2016, 1-9
CFF 2018	Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic F brosis, <i>Ann Am Thorac Soc</i> 2018, 15 (3): 271-280
CFF 2013	Mogayzel P. J., Naureckas E. T., Robinson K. A. i in., Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2013, 187 (7): 680-689
ECFS 2018	Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C. i in., ECFS best practice guidelines: the 2018 revision, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2018, 17: 153-178
HAS 2018	Haute Autorité de Santé, Commission De La Transparence Orkambi 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé, 5 décembre 2018, 1-23
HAS 2016	Haute Autorité de Santé, Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion Orkambi® (Lumacaftor / Ivacaftor), June 2016, 1-2
IQWiG 2018	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 643, Lumacaftor/Ivacaftor (zystische F brose) – Addendum zum Auftrag A18-08, Auftrag: A18-39; Version: 1.0., 10.07.2018, 1-15
IQWiG 2016	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 372, Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, Auftrag: G15-14, Version: 1.0., 01.03.2016, 1-15
KOMPAS 2017	Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1, <i>Pediatrics polska</i> 2017, 92: 431-445 Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2, <i>Pediatrics polska</i> 2017: 1-13
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation, Ta398, 2016
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline, Ng78, 2017
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation, Technology appraisal guidance, 27 July 2016, 1-49
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting, LUMACAFITOR WITH IVACAFTOR Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd
PBAC 2018a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting 15.08 LUMACAFITOR with IVACAFTOR, Tablet containing lumacaftor 100 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Lumacaftor And Ivacaftor Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®, 2017, 1-35
PBAC 2016	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Lumacaftor And Ivacaftor Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®, March 2016, 1-19
PBAC 2016a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Lumacaftor And Ivacaftor Tablet containing lumacaftor 200 mg with ivacaftor 125 mg, Orkambi®, November 2016, 1-14
PTM 2009	Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D. i in., Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów, <i>Standardy medyczne/pediatrics</i> 2009, 6: 352-378
RBHT NHS 2017	Royal Brompton and Harefield Hospital NHS, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 2017
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, lumacaftor 200mg, ivacaftor 125 mg film-coated tablet (Orkambi®), SMC No. (1136/16), 2016, 1-12
Pozostałe publikacje	
Acaster 2015	Acaster S., Pinder B., Mukuria C. i in., Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches, <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2015, 13:33.
ChPL Orkambi	
FDA 2018	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor), 2018, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211358s000lbl.pdf

Liou 2001	Liou T. G., Adler F. R., FitzSimmons S. C. i in., Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic F brosis, Am J Epidemiol 2001, 153 (4): 345-352
PSUR	Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): Lumacaftor in combination with Ivacaftor (dane od Zamawiajacego)
Ratjen 2017	Ratjen F., Hug C., Marigowda G. i in., 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, Lancet Respir Med 2017, 5(7):557-567.
Sands 2019	Redakcja naukowa: prof. dr hab. n. med. Dorota Sands, Autorzy: dr n. med. Adam Koziarkiewicz, mgr Anna Skoczylas-Ligocka, dr hab.n. med. Szczepan Cofta, dr n. med. Katarzyna Walicka-Serzysko, lek. Łukasz Woźniacki, mgr Monika Natkaniec, mgr Beata Megas, mgr Dariusz Gilewski. Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019
Sawicki 2017	Sawicki G., Konstan M., McKone E. i in., Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. Paper presented at: American Thoracic Society International Conference May 19-24, 2017, 2017; Washington, DC
Solem 2016b	Solem C., Vera-Llonch M., Tai M. i in., Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic F brosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Paper presented at: ISPOR 21st Annual International Meeting May 21-25, 2016, 2016; Washington, DC
Suthoff 2016	Suthoff E., Bonafede M., Limone B. i in., Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. Journal of medical economics. Sep 2016;19(9):845-851
Wagener 2018	Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. Journal of cystic f brosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. Jul 2018;17(4):503-510
WHO UMC	http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 04.09.2019 r.)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: "Orkambi (lumakافتor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Zał. 2. Analiza kliniczna: "Orkambi (lumakافتor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna: "Orkambi (lumakافتor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 06.08.2019 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: "Orkambi (lumakافتor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 06.08.2019 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna: "Orkambi (lumakافتor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo OT.4331.36.2019.PK.2 – odpowiedzi i wyjaśnienia w związku z pismem informującym o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych (...);