

Rekomendacja nr 79/2019

z dnia 20 września 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM+IWA) przeprowadzono na podstawie randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy porównujących aktywną terapię z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017), ≥ 12 roku życia (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz badania (PROGRESS) stanowiące fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT. Dla populacji pediatrycznej w wieku 2-5 lat opisano badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy McNamara 2019. Ponadto przedstawiono wyniki 4 badań jednoramiennych – Milla 2017, Jennings 2017, Hubert 2017, Graeber 2018.

Dane przedstawione dla populacji w wieku 2-5 lat (McNamara 2019) wykazały, że w czasie 24 tygodni badania odnotowano u chorych stosujących terapię LUM+IWA wzrost wartości ppFEV1 średnio o 0,5 punktu procentowego oraz spadek LCI_{2,5} średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej. Zmiana była nieistotna statystycznie. Zarejestrowano natomiast istotny statystycznie wzrost w stosunku do wartości początkowych 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.

W populacji w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017), w okresie 24 tygodni trwania badania, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną pod względem jakości życia (kwestionariusz CFQ-R), wpływu na wartość BMI oraz zaostrzeń objawów płucnych. Natomiast odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia względem wartości początkowych w grupie chorych stosujących LUM+IWA; w grupie kontrolnej nie wykazano istotnej klinicznie poprawy. Odnotowano również istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść leczenia w odniesieniu do zmian parametrów funkcji płuc: wartości LCI_{2,5} oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1.

W metaanalizie badań randomizowanych (TRAFFIC i TRANSPORT) w grupie ocenianej terapii w porównaniu z placebo (PLC) wykazano istotną statystycznie przewagę odnośnie bezwzględnej poprawy wartości ppFEV1, bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, bezwzględnej zmiany BMI oraz liczby zaostrzeń objawów płucnych. Nie wykazano jednak istotnie statystycznych różnic między porównywanymi technologiami odnośnie bezwzględnej zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem CFQ-R, natomiast odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia względem wartości początkowych w grupie chorych stosujących LUM+IWA; w grupie kontrolnej nie wykazano istotnej klinicznie poprawy.

W badaniu PROGRESS stwierdzono, że przedłużona terapia LUM+IWA związana jest z poprawą jakości życia ocenianej w 72 tyg. w odniesieniu do wartości początkowej w obu badanych grupach, jak i w grupie dotychczas otrzymującej placebo. Ocena przeprowadzona w 96 tyg. wykazała brak różnic pod względem jakości życia w grupie otrzymującej wcześniej placebo. Istotny statystycznie wzrost wartości ppFEV1 w 72 tyg. odnotowano jedynie w przypadku podgrupy otrzymującej wcześniej placebo. Jednakże wartość ppFEV1 oceniana w 96 tyg. nie była istotna statystycznie w żadnej z analizowanych podgrup. Roczny wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych w czasie 96 tygodni badania był zbliżony w obu analizowanych podgrupach.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami istotnie wpływającymi na jej wiarygodność. Do najważniejszych aspektów ograniczających możliwość wiarygodnego wnioskowania w oparciu o przedstawione wyniki należą: brak możliwości oceny relatywnej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii względem wybranego komparatora tj. BSC (w obu ramionach badania możliwe było leczenie objawowe, którego efekt mógł być odnotowany w wynikach); brak danych o długoterminowej efektywności terapii (szczególnie dla populacji w wieku poniżej 12 lat) względem długiej perspektywy prowadzenia leczenia w praktyce (przez całe życie pacjenta); badania dotyczą populacji węższej niż populacja wnioskowana. Ponadto analiza opiera się o surogatowe punkty końcowe. Chociaż wytyczne EMA dotyczące rozwoju produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia mukowiscydozy wskazują, że wykazano korelację pomiędzy FEV1 a przeżyciem, to sposób mierzenia wartości tego parametru w badaniach pozostaje wątpliwy. Niejasne jest również jaka różnica w wyniku stanowi zmianę istotną klinicznie w przypadku ppFEV1.

Rekomendacje kliniczne wskazują na kluczowe znaczenie wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia mukowiscydozy, obejmującego profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenie chorób towarzyszących i powikłań. Nowsze wytyczne odnoszą się także do stosowania terapii lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem jako opcji terapeutycznej w leczeniu mukowiscydozy.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii lekowej w miejsce standardowego leczenia wiąże się z uzyskaniem

od uwzględnienia zaproponowanego RSS. Należy podkreślić, że oszacowane wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR)

Jednocześnie przedstawiony model nie jest wolny od ograniczeń, do których m.in. należą: brak danych długookresowych, co wymusza konieczność ekstrapolacji danych.; konieczność przełożenia wyników w zakresie surogatowych punktów końcowych (FEV1) na przeżycie oraz brak danych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego w dłuższym okresie czasu. Istotne jest również przyjęcie założenia o compliance niższym niż wykazane w badaniach wykorzystanych do szacowania efektów zdrowotnych, co skutkuje zaniżeniem ICUR

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wzrost wydatków płatnika publicznego na poziomie od w poszczególnych latach analizy (z RSS odpowiednio ok. przy czym należy mieć na uwadze niepewność związaną z liczebnością populacji docelowej uwzględnioną w obliczeniach. Jednocześnie powielenie założenia z analizy ekonomicznej o compliance po 24 tyg. terapii niższym niż w badaniach skutkuje zaniżeniem wydatków płatnika publicznego

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej,

publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej.

Powyższe wnioskowanie znajduje również odzwierciedlenie w części rekomendacji refundacyjnych (tych negatywnie odnoszących się do finansowania leku) wydanych przez zagraniczne instytucje dla ocenianej technologii medycznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800, z ceną zbytu netto w wysokości
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701, z ceną zbytu netto w wysokości
- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902, z ceną zbytu netto w wysokości

- Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909, z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

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

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

Najczęstszą przyczyną zgonu w ocenianym wskazaniu (>90%) jest niewydolność oddechowa, dlatego wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) mają największą wartość rokowniczą. Postępujące pogorszenie wydolności oddechowej ogranicza aktywność chorych, w tym możliwość nauki i pracy, natomiast utrzymywanie aktywności poprawia jakość życia. Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA (*S. aureus* odporne na metycylinę), zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwiopłucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

W Polsce średnia wieku w momencie zgonu pacjenta wynosi 24 lata.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na kluczowe znaczenie wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia mukowiscydozy, obejmującego 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 przeciwzapalnych oraz leków przeciwgrzybiczych. Ponadto część wytycznych wskazuje lumakaftor i iwakaftor jako opcję terapeutyczną w leczeniu w chorych z homozygotyczną mutacją F508del w wieku powyżej 6 r. ż. (CFF 2018; ECFS 2018).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie ma terapii alternatywnej wobec ocenianej technologii leczenia przyczynowego, która byłaby aktualnie refundowana w Polsce. Podkreślono, że aktualnie w leczeniu mukowiscydozy stosowane są terapie objawowe.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 65) we wnioskowanym wskazaniu w Polsce aktualnie refundowane są:

- antybiotyki: azytromycyna – *off-label* (Azibiot, Azimycin, AzitroLek, Azitrox, Azycyna, Azytact, Canbiox, Macromax, Nobaxin, Sumamed), kolistyna (Colistin TZF);
- leki mukolityczne: karbocysteina (Mukolina), domaza alfa (Pulmozyme);
- wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu: fenoterol+bromek ipratropium – *off-label* (Berodual, Berodual N), bromek ipratropium – *off-label* (Atrodil, Atrovent, Atrovent N);
- enzymy trzustkowe: Kreon, Lipancrea;
- dieta (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).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) wskazał leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb, uznając je jako najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

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

Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy działania, za pomocą których lumakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały do końca poznane.

Produkt leczniczy Orkambi jest wskazany:

- w postaci tabletek - w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- w postaci granulatu - w leczeniu mukowiscydozy u dzieci w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu rejestracyjnym leku. Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, lek ma być stosowany u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z mukowiscydozą z mutacją F508del genu CFTR na obu allelach.

Produkt leczniczy Orkambi podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono:

- Ratjen 2017 – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójne zaślepienie badanie kliniczne III fazy, porównujące terapię skojarzoną lumakaftorem i iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat:
 - w ramach leczenia wspomagającego chorzy mogli stosować takie terapie jak m.in. dornaza alfa, czy hipertoniczny roztwór soli fizjologiczne;
 - do badania włączono 204 pacjentów, w tym 103 do grupy LUM (lumacaftor) 200 mg co 12 h + IWA (ivacaftor) 250 mg co 12 h oraz 101 do grupy PLC;
 - okres obserwacji wynosił 24 tygodnie;
 - jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad; ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie dla domen: generowanie sekwencji losowej; utajenie reguły alokacji; zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe, niekompletne dane końcowe; inne źródła błędów oraz na wysokie dla domeny: selektywna prezentacja wyników;
- TRAFFIC / TRANSPORT (publikacje Wainwright 2015 oraz Elborn 2016) – wieloośrodkowe, prospektywne badania III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo, porównujące terapię skojarzoną lumakaftorem i iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych powyżej 12 r.ż. ze zdiagnozowaną mukowiscydozą homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR o przewidywanej wartości FEV1 w przedziale 40-90%:
 - w badaniu w przypadku leczenia wspomagającego chorzy kontynuowali przyjmowanie wcześniej stosowanych leków;
 - do badań włączono 368 pacjentów do grupy LUM 600 mg raz/dobę + IWA250 mg co 12 h; 369 pacjentów do grupy LUM 400 mg co 12 h + IWA 250 mg co 12 h oraz 371 pacjentów do grupy placebo (PLC);
 - okres obserwacji wynosił 24 tygodnie;
 - jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad; ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie dla domen: generowanie sekwencji losowej; utajenie reguły alokacji; zaślepienie

osoby oceniającej punkty końcowe, niekompletne dane końcowe; inne źródła błędów oraz na wysokie dla domeny: selektywna prezentacja wyników;

- PROGRESS (publikacja Konstan 2017) – faza przedłużona badań TRAFFIC i TRANSPORT:
 - liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: 341 pacjentów (340 pacjentów otrzymywało co najmniej 1 dawkę leku) otrzymujących LUM 400 mg co 12 h + IWA 250 mg oraz 176 pacjentów w grupie PLC; 334 pacjentów otrzymujących LUM 600 mg + IWA 250 mg oraz 179 pacjentów w grupie PLC;
 - okres obserwacji wynosił: 72 tygodnie – analiza podstawowa; 96 tygodni – analiza wrażliwości;
 - jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad; ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie dla wszystkich domen.
- McNamara 2019 - wieloośrodkowe badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy, składające się z 2 części (w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę LUM+IWA w czasie 15. dni, natomiast w części B analizie poddano skuteczność, bezpieczeństwo farmakokinetykę oraz farmakodynamikę terapii LUM+IWA w czasie 24 tyg., po których nastąpił 2-tygodniowy okres wymywania). W badaniu uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku 2-5 lat o masie ciała ≥ 8 kg, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.
 - do części A włączono 12 pacjentów (utracono 1 pacjenta z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego), a do części B 60 pacjentów (utracono 4 pacjentów, w tym 3 z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego oraz 1 z powodu zaprzestania stosowania dawki leku 1. mies. wcześniej z powodów administracyjnych).
 - okres obserwacji wynosił 26 tygodni.
 - jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE.

W analizie uwzględniono wyniki badań TRAFFIC/TRANSPORT i PROGRESS dla grupy pacjentów przyjmującej zarejestrowaną dawkę LUM 400 mg co 12 h + IWA 250 mg co 12 h.

Dodatkowo uwzględniono badanie Milla 2017 – badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, składające 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.). Celem badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakodynamiki i skuteczności leczenia skojarzonego lumakaftorem i iwakaftorem u 58 pacjentów w wieku 6-11 lat z mukowiscydozą i homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Pacjenci otrzymywali p.o. 200 mg LUM w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin przez 24 tyg. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;;

Ocenę skuteczności praktycznej oparto na:

- Jennings 2017 – badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności praktycznej leku Orkambi w populacji chorych z mukowiscydozą. Do badania włączono 41 pacjentów pediatrycznych (≥ 12 lat) oraz 75 pacjentów dorosłych. Okres obserwacji wynosił maksymalnie około 47 tygodni. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE;;
- Hubert 2017 – badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe dotyczące populacji chorych dorosłych z FEV1 <40% wartości należącej, gdzie wyniki oceniano w czasie ok. 13 tygodni. Celem badania była krótkoterminowa ocena zdarzeń niepożądanych i skuteczności terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem u dorosłych chorych na

mukowiscydozę oraz ciężkie choroby płuc. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;

- Graeber 2018 – badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe. Do badania włączono pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy stosowali lumakaftor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg co 12 godzin. Okres obserwacji wynosił od 8 do 16 tygodni. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- MD (ang. *mean difference*) – średnia różnic;
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans;
- LSMD (ang. *least squares mean difference*)/ LSM (ang. *least squares mean*) - różnica średnich najmniejszych kwadratów.

Punkty końcowe odnosiły się do oceny:

- jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza CFQ-R (ang. *Specific Quality of Life Questionnaire for Cystic Fibrosis*); kwestionariusz jakości życia przeznaczony dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców), gdzie wyższy wynik oznacza wyższą jakość chorego. MCID (ang. *minimal clinically important difference* – minimalna klinicznie istotna różnica) wynosi 4 punkty dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R.
- LCI (ang. *lung clearance index*) – wskaźnik oczyszczania płuc dostarcza informacji o tym, ile razy objętość gazu w płucach na starcie wyptukiwania musi być wymieniona, aby doprowadzić do wyeliminowania azotu z płuc do 1/40 (2,5%) stężenia wyjściowego.
- FEV1 (ang. *forced expiratory volume in one second*) - nasiloną pierwszosekundową objętość wydechu to objętość powietrza, którą badany jest w stanie wydmuchać z płuc podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu. Zależy ona od wielkości płuc (czyli od pojemności życiowej oraz od drożności dróg oddechowych). Zwężenie oskrzeli ogranicza przepływ powietrza w czasie wydechu i powoduje zmniejszenie FEV1.
- FVC (ang. *forced vital capacity*) - nasiloną pojemność życiowa to ilość powietrza, jaką można wydmuchać od najgłębszego wdechu do maksymalnego wydechu. Zależy od wielkości płuc.
- FEV1/FVC, czyli tzw. test Tiffeneau - iloraz FEV1 i FVC pozwala ocenić, czy zaburzenia obserwowane w badaniu spirometrycznym są wynikiem zwężenia oskrzeli (wynik zmniejszony) czy zmniejszenia objętości płuc (wynik prawidłowy lub zwiększony).

Skuteczność kliniczna

Jakość życia

Populacja pediatryczna w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017)

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 (LUM+IWA: LSM=5,5 (95%CI: 3,4; 7,6) - różnica istotna klinicznie vs PLC: LSM=3,0 (95%CI: 1,0; 5,0) – różnica nieistotna klinicznie). Istotność statystyczna wynikała ze zmian w stosunku do wartości początkowych w poszczególnych ramionach badania. Natomiast różnice między tymi grupami nie były istotne statystycznie.

Populacja w wieku ≥ 12 lat (TRAFFIC i TRANSPORT)

Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT wykazała różnice istotne statystycznie dla porównania LUM+IWA vs PLC na korzyść LUM+IWA wyłącznie dla grupy pacjentów z ppFEV1 ≥ 40 pkt procentowych w momencie rozpoczęcia badania – LSMD=2,9 (95%CI: 0,5; 5,3).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R w populacji ogółem, w populacji pacjentów z ppFEV1<70 i ppFEV1≥70 w czasie badań przesiewowych oraz w populacji pacjentów z ppFEV1<40 w momencie rozpoczęcia badania.

Populacja w wieku ≥12 lat (PROGRESS)

Wyniki badania PROGRESS wykazały istotnie statystyczną poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza CFQ-R:

- w grupie pacjentów kontynuujących leczenie LUM+IWA:
 - w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła LSM=5,7 (95%CI: 3,8; 7,5) - różnica istotna klinicznie;
 - w 96. tygodniowym okresie obserwacji - różnica średnich wynosiła LSM= 3,5 (95%CI: 1,3; 5,8) - różnica nieistotna klinicznie;
- w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IWA w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła LSM=3,3 (95%CI: 0,7; 5,9).

Wyniki badań spirometrycznych – wartość FEV1 i LCI

Populacja pediatryczna w wieku 2-5 lat (McNamara 2019)

Badanie McNamara 2019 wykazało po 24 tygodniach obserwacji istotnie statystycznie bezwzględny spadek wartości LCI_{2,5} średnio o 0,76 jednostek względem wartości początkowej w populacji pacjentów o masie ciała ≥14 kg, gdzie niższa wartość LCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej pierwszosekundowej objętości wydechowej ppFEV1 (ang. *percent predicted FEV1*) względem wartości początkowych oraz w zakresie bezwzględnej zmiany wartości LCI_{2,5} i LCI_{5,0} w populacji ogółem.

Populacja pediatryczna w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017)

W wyniku badania Ratjen 2017 odnotowano istotnie statystycznie różnice dla porównania LUM+IWA vs PLC na korzyść LUM+IWA w zakresie:

- bezwzględnej zmiany wartości LCI_{2,5} – spadek wartości o 1,1 jednostek względem wartości początkowych: LSMD=-1,1 j. (95%CI: -1,4; -0,8);
- bezwzględnej zmiany wartości LCI_{5,0} – spadek wartości o 0,44 jednostek względem wartości początkowych: LSMD=-0,44 j.;
- bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 – wzrost wartości o 2,4 punkty procentowe względem wartości początkowej: LSMD=2,4 pkt procentowe (95%CI: 0,4; 4,4);
- względnej zmiany wartości ppFEV1 – wzrost wartości o 3,2% względem wartości początkowej: LSMD=3,2 (95%CI: 0,6; 5,7).

Populacja w wieku ≥12 lat (TRAFFIC i TRANSPORT)

Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT wykazała różnice istotne statystycznie dla porównania LUM+IWA vs PLC na korzyść LUM+IWA w populacji ogółem w zakresie:

- bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 - wzrost wartości o 2,8 punkty procentowe względem wartości początkowej: LSMD=2,8 pkt procentowe (95%CI: 1,8; 3,8);
- względnej zmiany wartości ppFEV1 – wzrost wartości o 4,8% względem wartości początkowej: LSMD=4,8% (95%CI: 2,7; 6,3);
- bezwzględnej zmiany wartości FEV1 – wzrost wartości o 0,094 względem wartości początkowej: LSMD=0,094 (95%CI: 0,053; 0,135);

- odsetka chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie:
 - ponad 2-krotnie wyższa szansa zwiększenia wartości ppFEV1 o $\geq 5\%$ w grupie pacjentów przyjmujących LUM 400 mg + IWA 250 mg w porównaniu z grupą PLC - OR=2,22 (95%CI: 1,61; 3,06);
 - ponad 2-krotnie wyższa szansa zwiększenia wartości ppFEV1 o $\geq 10\%$ w grupie pacjentów przyjmujących LUM 400 mg + IWA 250 mg w porównaniu z grupą PLC - OR=2,09 (95%CI: 1,42; 3,07).

Populacja w wieku ≥ 12 lat (PROGRESS)

W wyniku badania PROGRESS stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie:

- bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej wartości ppFEV1 względem wartości początkowej w 72. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IWA:
 - na podstawie równania Wang-Hankinson – LSM=1,5 (95%CI: 0,2; 2,9);
 - na podstawie równania Global Lungs Initiative (GLI) – LSM=1,9 (95%CI: 0,6; 3,2);
- względnej zmiany procentu przewidywanej wartości FEV1 względem wartości początkowej w 72. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IWA na podstawie równania Wang-Hankinson – LSM=2,6 (95%CI: 0,2; 5,0).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowej na podstawie równania Wang-Hankinson w 96. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IWA oraz w 72. i 96. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów kontynuujących terapię LUM+IWA;
- bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowej na podstawie równania GLI w 96. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IWA oraz w 72. i 96. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów kontynuujących terapię LUM+IWA;
- względnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowej na podstawie równania Wang-Hankinson w 96. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IWA oraz w 72. i 96. tygodniowym okresie obserwacji w grupie pacjentów kontynuujących terapię LUM+IWA.

Masa ciała, BMI i wzrost

Populacja pediatryczna w wieku 2-5 lat (McNamara 2019)

W badaniu McNamara w 24 tygodniowym okresie obserwacji odnotowano zmiany istotnie statystycznie względem wartości początkowych dla parametrów odnoszących się do masy ciała, wzrostu i BMI:

- wzrost masy ciała średnio o 1,4 kg;
- wzrost wartości BMI średnio o 0,27 kg/m²;
- zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm.

Populacja pediatryczna w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017)

W badaniu Ratjen 2017 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla porównania LUM+IWA vs PLC w zakresie bezwzględnej zmiany BMI oraz bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku.

Populacja w wieku ≥ 12 lat (TRAFFIC i TRANSPORT)

Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT wykazała różnice istotne statystycznie dla porównania LUM+IWA vs PLC na korzyść LUM+IWA w populacji ogółem w zakresie:

- bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku –
- bezwzględnej zmiany BMI – LSM=0,24 kg/m² (95%CI: 0,11; 0,37).

Populacja w wieku ≥ 12 lat (PROGRESS)

W wyniku badania PROGRESS stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie bezwzględnej zmiany indeksu masy ciała (BMI) względem wartości początkowej:

- w grupie pacjentów, którym zmieniono leczenie placebo na terapię LUM+IWA:
 - w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła LSM=0,62 (95%CI: 0,45; 0,79);
 - w 96. tygodniowym okresie obserwacji - różnica średnich wynosiła LSM=0,76 (95%CI: 0,56; 0,97);
- w grupie pacjentów kontynuujących leczenie LUM+IWA:
 - w 72. tygodniowym okresie obserwacji – różnica średnich wynosiła LSM=0,69 (95%CI: 0,56; 0,81);
 - w 96. tygodniowym okresie obserwacji - różnica średnich wynosiła LSM=0,96 (95%CI: 0,81; 1,11).

Zaostrzenie objawów płucnych

Populacja pediatryczna w wieku 2-5 lat (McNamara 2019)

Zaostrzenia objawów płucnych zarejestrowano u 18 (30,0%) chorych. Dodatkowo wskazano, 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 (Ratjen 2017)

W badaniu Ratjen 2017 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla porównania LUM+IWA vs PLC w zakresie częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych.

Populacja w wieku ≥ 12 lat (TRAFFIC i TRANSPORT)

Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT wykazała różnice istotne statystycznie dla porównania LUM+IWA vs PLC na korzyść LUM+IWA w populacji ogółem w zakresie:

- niższy o 39% wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych (iloraz wskaźników=0,61 (95%CI: 0,49; 076));
- niższy o wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji i/lub podania dożylnych antybiotyków (iloraz wskaźników

- niższy o 61% wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji (iloraz wskaźników=0,39);
- niższy o 56% wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających podania dożylnych antybiotyków (iloraz wskaźników=0,44).

Populacja w wieku ≥ 12 lat (PROGRESS)

Zgodnie z wynikami badania PROGRESS 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.

Skuteczność praktyczna

Jennings 2017

Badanie Jennings 2017 wykazało:

- odnotowano wzrost średniej wartości ppFEV1 o 0,11%, jednak nie był on istotny statystycznie;
- 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.

Ponadto autorzy badania Jennings 2017 zaznaczyli, iż w populacji pacjentów występuje stosunkowo wysoki poziom nietolerancji leku.

Hubert 2017

W badaniu Hubert 2017 wykazano:

- istotny statystycznie wzrost bezwzględnej wartości ppFEV1 w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych z ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania wynoszącym ≤ 30 punktów procentowych;
- odnotowano wzrost BMI, jednak zmiana nie była istotna statystycznie;
- 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;
- najczęściej obserwowano zdarzenia związane z układem oddechowym (50,9% chorych), tj. nieprawidłowości w oddychaniu, duszność, czy wzmożony kaszel.

Autorzy badania Hubert 2017 wskazują, iż terapia lumakaftorem 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

W badaniu Graeber 2018 odnotowano:

- istotną statystycznie poprawę ppFEV1 o 2,27 punkty procentowe;

- istotny statystycznie wzrost wartości FEV1 wyrażonej w litrach oraz wartości VC_{max} i FEF₂₅;
- istotnie statystycznie spadek FEV1/VC_{max};
- u większości chorych (40,4% chorych) zaobserwowano zmianę wartości ppFEV1 od 0 do 5 punktów procentowych;
- istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3) wzrost BMI o 0,3 kg/m²;
- u większości chorych (36,5% chorych) zaobserwowano zmiany BMI z zakresu od 0 do -0,5 kg/m².

Bezpieczeństwo

Populacja pediatryczna w wieku 2-5 lat (McNamara 2019)

Badanie McNamara 2019 wykazało:

- nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ciężkie działania niepożądane odnotowano u 1 dziecka (1,7%) stosującego LUM+IWA;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano ogółem u 4 (6,7%) chorych stosujących terapię LUM+IWA (zaostrenia objawów płucnych związane z zakażeniem u 2 (3,3%) chorych, wirusowe zapalenie żołądka i jelit u 1 chorego oraz zaparcia u 1 chorego).

Populacja pediatryczna w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017)

Wyniki badania Ratjen 2017 wykazały:

- podczas 24-tygodniowej obserwacji nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych);
- ciężkie działania niepożądane odnotowano w obydwu grupach u podobnego odsetka pacjentów, jednak różnice nie były istotne statystycznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 12,6% chorych z grupy LUM+IWA i 10,9% chorych z grupy PLC, jednak różnice nie były istotne statystycznie;
- wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako zdarzenie niepożądane możliwe związane z badanym lekiem wystąpił u podobnego odsetka chorych (ok. 10%) w obu grupach, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Populacja pediatryczna w wieku ≥12 lat (TRAFFIC i TRANSPORT)

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w metaanalizie badań TRAFFIC/TRANSPORT wykazały różnice istotne statystycznie dla porównania LUM+IWA vs PLC na korzyść LUM+IWA:

- mniejsze o 48% prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie LUM+IWA w porównaniu do grupy PLC – OR=0,52 (95%CI: 0,37; 0,74);
- mniejsze o 61% prawdopodobieństwo wystąpienia infekcyjnego zaostrenia objawów płucnych w grupie LUM+IWA w porównaniu do grupy PLC – OR=0,39 (95%CI: 0,26; 0,59).

Populacja pediatryczna w wieku ≥12 lat (PROGRESS)

Wyniki badania PROGRESS po 96. tygodniach obserwacji wykazały, że ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA, w tym najczęściej raportowano:

- infekcyjne zaostrenia objawów płucnych (łącznie w obu podgrupach u ok. 33%);
- krwioplucie (łącznie w obu grupach u ok. 3%);

- zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego ((łącznie w obu grupach u ok. 3%).

W badaniu odnotowano 2 zgony w grupie pacjentów kontynuującej leczenie LUM+IWA - jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej związanej z zaostrzeniem choroby i jeden z powodu wystąpienia zespołu zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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;
- istotny statystycznie spadek wartości LCI_{2,5}, 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;
- nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu;
- działania niepożądane tj. wzrost aktywności aminotransferaz i wysypkę odnotowano u pojedynczych (1,7%) chorych;
- u 31% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem (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;
- po 24 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę wskaźnika klirensu płucnego, chlorku potu, stanu odżywienia i jakości życia związanej ze zdrowiem.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Orkambi, według danych zebranych z kontrolowanych badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należały: duszność (14,0% w porównaniu do 7,8% w grupie placebo), biegunka (11,0% w porównaniu do 8,4% w grupie placebo) oraz nudności (10,2% w porównaniu do 7,6% w grupie placebo). Ciężkie działania niepożądane występujące u co najmniej 0,5% pacjentów obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych, np. zwiększoną aktywność aminotransferaz, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz encefalopatię wątrobową.

W sierpniu 2018 r. Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) opublikowała zaktualizowany dokument dla produktu leczniczego Orkambi, dotyczący ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z jego stosowaniem m.in. u chorych w zaawansowanym stadium choroby wątroby, u chorych z objawami ze strony wątroby i dróg żółciowych, możliwych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Na stronie VigiAccess odnaleziono informacje dotyczące działań niepożądanych występujących 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.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Orkambi na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i produktów Biobójczych (URPL) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency* – EMA).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

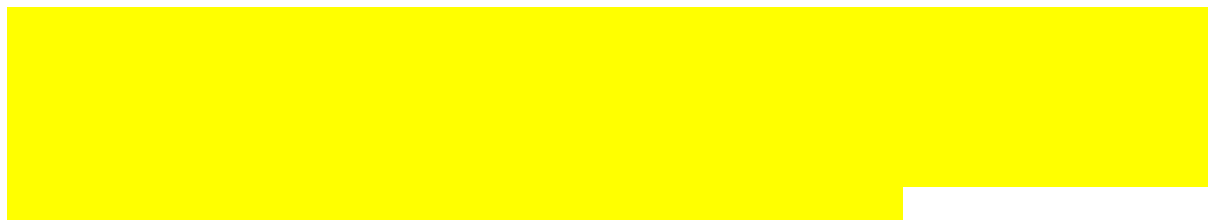
- w włączonych badaniach RCT pacjenci stosowali leczenie wspomagające w obu ramionach. W publikacjach nie przedstawiono oddzielnych wyników z podziałem na stosowanie/niestosowanie oraz typ stosowanego leczenia wspomagającego. W związku z powyższym na podstawie dostępnych wyników badań RCT nie można wnioskować o relatywnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie ocenianej technologii;
- 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;
- stosunkowo krótki okres obserwacji w uwzględnionych badaniach, szczególnie dla populacji w wieku poniżej 12 lat (24 tygodnie), względem długiej perspektywy prowadzenia terapii mukowiscydozy (przez całe życie pacjenta);
- we włączonych badaniach porównujących LUM 400 mg + IWA 250 mg z placebo, ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych (surogatów). Pierwszorzędnym 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. Wątpliwość budzi sposób mierzenia wartości pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT, mianowicie wyciąganie średniej z wartości uzyskanej po 16 i po 24 tygodniach leczenia. W publikacji Wainwright 2015 nie podano odrębnych wartości uzyskanych w tych punktach czasowych. Ograniczenie to dotyczy również przedłużonej fazy powyższych badań, tj. badania PROGRESS;

- W dokumencie NICE „Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation” odnoszącym się do analizy opartej o te same badania co w ocenianym przypadku, wskazano, że bezwzględne zmiany ppFEV1 były bardziej istotne klinicznie niż zmiany względne oraz że bezwzględna zmiana ppFEV1 o 5% lub więcej byłaby uważana za klinicznie istotną. Evidence Review Group doszła do wniosku, że chociaż lumakaftor – iwakaftor plus standard opieki miał statystycznie znaczący wpływ na kluczowe wyniki w porównaniu z samym standardem opieki, nie było jasne, czy były one istotne klinicznie.
- 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; Eksperti ankietowani przez Agencję nie wskazali różnicy istotnej klinicznie, zaś jeden z nich wskazał, że istnieje zmienność indywidualna w tym zakresie;
- jakość życia oceniana była tylko za pomocą jednej domeny kwestionariusza CFQ-R. Kwestionariusz ten ocenia ponadto inne ważne dla pacjenta kwestie, m.in. funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczne, których nie zawarto w ocenie niniejszych badań. Jakość życia była także oceniana wg kwestionariusza EQ-5D-3L. W rekomendacji NICE 2016 wskazano, że producent twierdził, że pacjenci z badań mieli bardzo wysokie wartości wstępne w kwestionariuszu EQ-5D-3L, ponieważ urodzili się oni z mukowiscydozą i uznali swoją jakość życia za „normalną” (odpowiadającą pacjentom bez mukowiscydozy). Tym samym poprawa w jakości życia tych pacjentów nie mogła być zauważona, ze względu na „efekt sufitu” (*ceiling effect*). Zwrócono uwagę, że jest to wyzwanie często zgłaszane w badaniach oceniających mukowiscydozę;
- w badaniu McNamara 2019 przeprowadzonym w populacji chorych na CF w wieku od 2 do 5 lat nie przedstawiono analizy dotyczącej oceny jakości życia chorych;
- w badaniach oceniano również punkty końcowe związane z rozwojem dzieci (wzrost, waga i BMI), jednakże dla najmłodszej populacji (w wieku 2-5 lat – badanie McNamara 2019, jednoramienne) brakuje danych porównawczych dla pacjentów niepoddanych terapii Orkambi, natomiast należy spodziewać się wzrostu masy i wzrostu u dzieci bez względu na stosowane terapie, zatem na podstawie tych danych ciężko wnioskować o skuteczności terapii ocenianym lekiem;
- brak grupy kontrolnej w badaniu McNamara 2019 utrudnia również wnioskowanie w zakresie zaostrzeń objawów płucnych w populacji od 2 do 5 lat, przy czym ekspert kliniczny wskazał na rzadkie występowanie tego rodzaju zaostrzeń w tej grupie wiekowej, co utrudnia ocenę skuteczności w omawianym zakresie;

- 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;
- w badaniu PROGRESS pomiędzy 72 a 96 tygodniem zaobserwowano znaczny wzrost w ilości pacjentów przerywających badanie (związany z dostępnością leku). Z uwagi na powyższe, analiza skuteczności została skrócona do 72 tygodni. Natomiast wyniki analizy wrażliwości uwzględniające okres 84 – 96 tygodni należy interpretować z ostrożnością;
- 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;
- 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;
- część wyników/danych odczytywano z wykresów, w związku z czym istnieje niepewność co do precyzji odczytu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), stanowiącego terapię dodaną do standardowego leczenia wspomagającego (BSC) z leczeniem standardowym (BSC) przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), perspektywę wspólną (NFZ i pacjent) oraz perspektywę społeczną. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono 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.

Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii lekiem Orkambi wraz z BSC w miejsce leczenia standardowego (BSC), [REDACTED]

Wartość oszacowanego inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) z perspektywy NFZ wynosi bez RSS: [REDACTED] PLN/QALY). Wyniki z perspektywy wspólnej oraz społecznej są bardzo zbliżone.

Oszacowana wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu opłacalności, [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu Orkambi.

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości [REDACTED]

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ [REDACTED]

Ograniczenia analizy

W związku z faktem, że analiza ekonomiczna opiera się na przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej, należy uznać, że ograniczenia odnoszące się do tej analizy mają również zastosowanie przy ocenie ekonomicznej.

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- 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 ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników; Ponadto w dokumencie NICE „Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation“ wskazano również na dodatkowe ograniczenia odnoszące się do modelowania efektu terapii, które w omawianym przypadku mają zastosowanie:
 - brak jest danych dotyczących utrzymania się efektu terapeutycznego w dłuższym okresie czasu, w związku z czym trudno ocenić wiarygodność wymodelowanego efektu terapii.
 - z uwagi na oparcie analizy o surogatowe punkty końcowe (FEV1) konieczne było ich przełożenie na przeżycie całkowite pacjentów, co może nie być do końca zgodne z rzeczywistym przeżyciem pacjentów poddawanych omawianej terapii.
 - w analizie podstawowej uwzględniono niższy compliance niż wynikający z badań RCT, wykorzystanych do szacowania efektów zdrowotnych, [REDACTED]
- przyjęte w analizie odsetki poszczególnych grup wiekowych przedstawione przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję w znacznym stopniu odbiegają od założonych przez autorów AE wnioskodawcy. Zgodnie z nimi 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).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

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

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz perspektywy społecznej. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty leku, 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. W perspektywie społecznej uwzględniono koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z abstenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów.

Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] osób w II roku refundacji.

Z perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) spowoduje [redacted]

W wariantcie minimalnym analizy w zakresie liczebności populacji koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted]
[redacted] W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio [redacted]
[redacted]

Wyniki analizy wrażliwości [redacted]
[redacted]

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- niepewności oszacowania populacji – [redacted]
[redacted]

- uwzględnienie wszystkich rozpatrywanych kategorii kosztowych na podstawie modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również analizy wpływu na budżet. W wyniku przyjęcia takiego podejścia kalkulacja uwzględnia zmniejszone wartości kosztów ponoszone w czasie spowodowane ryzykiem zgonu lub dyskontynuacji leczenia.
- podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej: po 24 tygodniu terapii uwzględniano niższy compliance pacjentów - [redacted] co może wpływać na zniżenie kosztów LUM+IWA. Przy uwzględnieniu wyższego compliance koszty wzrastają [redacted] co może wskazywać na niedoszacowanie wydatków płatnika związanych z objęciem finansowaniem ze środków publicznych ocenianego leku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie o skuteczności terapii z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, jak również [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Prezes Agencji uznaje aktualną propozycję wnioskodawcy za dalece niewystarczającą.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

[REDAKTOWANE]

Zastosowanie zaproponowanego rozwiązania miałyby pozwolić na wygenerowanie [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 dokumentów odnoszących się do leczenia pacjentów z mukowiscydozą:

- ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (KOMPAS) 2017 (Polska);
- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM) 2009 (Polska);
- European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2018 (Europa);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017, 2018 (Wielka Brytania);

- Royal Brompton and Harefield Hospital NHS (RBHT NHS) 2017 (Anglia);
- Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2013, 2018.

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 przeciwwzapalnych oraz leków przeciwgrzybiczych.

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. 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.

W dokumentach NICE 2017/2018 oraz RBHT NHS 2017 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.

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Orkambi wydanych przez:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016, 2018 (Niemcy) – we wskazaniach:
 - leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (2016);
 - leczenie mukowiscydozy u osób 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (2018);
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016, 2018 (Francja) – we wskazaniu:
 - leczeniu mukowiscydozy chorych w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (2018);
 - leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (2016);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018, (Australia) w leczeniu chorych w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad 2017 (Holandia) – we wskazaniu: leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR. Refundacja produktu została poprzedzona negocjacjami cenowymi.

Negatywne rekomendacje w zakresie finansowania wnioskowej technologii zostały wydane przez:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (Kanada) – nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi z uwagi na niepewne wyniki pod kątem istotności klinicznej we wskazaniu:
 - leczenie mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (2016);

- leczenie mukowiscydozy u osób 6-11 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR (2018);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2016 (Wielka Brytania) – nie rekomendowano finansowania produktu zawierającego lumakaftor+iwakaftor we wskazaniu: mukowiscydozy u osób ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del w genie CFTR ze względu na zbyt wysoki ICUR;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016a, 2016b, 2017 (Australia) – nie rekomendują finansowania ze względu na nieakceptowalnie wysoki ICUR związany z zaproponowaną ceną oraz niepewność wyników długoterminowych;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 i 2019 (Szkocja) nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi ze względu na niewystarczające uzasadnienie wysokich kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych oraz brak przedstawienia przez firmę wystarczająco solidnej w ocenie SMC analizy klinicznej i ekonomicznej. Jednocześnie z informacji przekazanych przez wnioskodawcę wynika, że lek zostanie jednak objęty refundacją w Szkocji dla wszystkich pacjentów kwalifikujących się do terapii.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2018a) 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.194.2019.PB.IV; PLR.4600.193.2019.PB.IV; PLR.4600.192.2019.PB.IV; PLR.4600.191.2019.PB.IV), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulat, 150+188 mg, 56, sasz., kod EAN: 00351167131800; Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulat, 100+125 mg, 56, sasz., kod EAN: 00351167131701; Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., kod EAN: 00351167114902; Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., kod EAN: 00351167131909 w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”;
2. 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: 5 września 2019 r.