



**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)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie 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

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800; granulaty, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701; tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902; tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909, w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

Mukowiscydoza jest genetycznie uwarunkowaną chorobą, której objawy wywołane są mutacją genu kodującego białko CFTR. Mutacja jest przyczyną komórkowych zaburzeń transportu chloru i sodu. Skutkuje to zwiększeniem gęstości śluzu, między innymi w drogach oddechowych, co prowadzi



do upośledzenia klirensu śluzowo-rzęskowego i przewlekłych zakażeń. Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich. W Polsce żyje około 2400 chorych na mukowiscydozę. Obecnie w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata a najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa.

Dowody naukowe

Dowody na skuteczność kliniczną lumakaftoru z iwakaftorem (Orkambi, LUM+IWA) pochodzą przede wszystkim z wieloośrodkowych, 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 jednego badania randomizowanego (PROGRESS) stanowiące fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT. Dla populacji poniżej 6 roku życia dane kliniczne pochodzą z otwartych badań jednoramiennych.

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. Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść leczenia w odniesieniu do zmian parametrów funkcji płuc: wartości LCI2.5 oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1.

W populacji pacjentów ≥ 12 roku życia (TRAFFIC, TRANSPORT) wykazano, że stosowanie LUM+IWA w porównaniu z placebo nie ma istotnego wpływu na jakość życia (kwestionariusz CFQ-R). Stwierdzono natomiast statystycznie istotny wpływ leczenia na parametr ppFEV1. 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 $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$, w grupie LUM+IWA. Wykazano ponadto pozytywny wpływ na ryzyko zaostrzeń objawów płucnych. Wyniki metaanalizy dały wyniki zbieżne z wynikami poszczególnych badań. Wpływ na wartość BMI był istotny w badaniu TRANSPORT i w metaanalizie badań, nie wykazano natomiast takiego efektu w badaniu TRAFFIC.

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 (zarówno kontynuującej aktywne leczenie; grupa LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA) jak i w grupie dotychczas otrzymującej placebo (grupa PLC \rightarrow LUM+IWA w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT). 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 (PLC \rightarrow

LUM+IWA). 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 LUM+IWA → LUM+IWA oraz PLC → LUM+IWA.

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 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. Jednakże fakt, że powyższe dane pochodzą z badania jednoramiennego, co biorąc pod uwagę wyniki badania Ratjen 2017 i uzyskane istotne wyniki dla aktywnie leczonej grupy, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, z jednoczesnym brakiem istotnych różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, powoduje, że należy traktować je z ostrożnością.

W badaniach jednoramiennych (Milla 2017 – populacja 6-11 lat, Jennings 2017 i Graeber 2018 – populacja powyżej 12 r. ż., Hubert 2017 - dorośli) oceniano wpływ lumakaftoru z iwakaftorem na parametry oddechowe. W badaniu Milla 2017 odnotowano istotną poprawę jakości życia, wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC i FEV1/FVC, wzrost masy ciała i BMI. W badaniu Jennings 2017, trwającym maksymalnie 47 tyg., nie odnotowano istotnego wpływu na wartości ppFEV1 (wzrost o 0,11%). W badaniu Graeber 2018 natomiast odnotowano istotną statystycznie poprawę ppFEV1 o 2,27 punkty procentowe oraz zaobserwowano istotny wzrost BMI o 0,3 kg/m². W badaniu Hubert 2017 nie odnotowano istotnych zmian wartości ppFEV1 oraz BMI.

Rekomendacje kliniczne, zarówno polskie jak i zagraniczne (CFF 2013, CFF 2018, ECFS 2018, NICE 2017, NICE 2018, RBHT NHS 2017, KOMPAS 2017, PTM 2009), wskazują na krytyczne 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 LUM+IWA jako opcji terapeutycznej w leczeniu mukowiscydozy.

Wytyczne kliniczne CFF 2018 rekomendują stosowanie LUM+IWA w chorych z homozygotyczną mutacją F508del. Rekomendacje, od warunkowej (6 -11 r.ż.) do silnej (>12 rż), mają poziomy dowód od bardzo niskiego do umiarkowanego. Nie wydano rekomendacji dla populacji w wieku 0-5 lat.

Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (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.

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie odnoszą się bezpośrednio 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.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania LUM+IWA nie są zbieżne, co więcej odnoszą się do różnych grup wiekowych pacjentów z mukowiscydozą. Dla populacji pacjentów powyżej 6 rż. odnaleziono 1 negatywną (CADTH 2018), 2 pozytywne rekomendacje (IQWiG 2018, HAS 2018), w jednym przypadku wydanie rekomendacji dla populacji pomiędzy 6 a 11 rż. zostało odroczone (PBAC 2018). Z kolei dla pacjentów powyżej 12 rż. odnaleziono 3 negatywne (CADTH 2016, NICE 2016, SMC 2016) i 3 pozytywne rekomendacje (IQWiG 2016, HAS 2016, PBAC 2018). W przypadku rekomendacji negatywnych najczęściej zwracano uwagę na nieakceptowalnie wysokie koszty terapii oraz niepewność dotyczącą istotności klinicznej uzyskanej poprawy a także długoterminowego wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc, ryzyko zaostrzeń i przeżycie. W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na brak alternatywnego leczenia przyczynowego i potwierdzoną dodatkową korzyść u pacjentów z mukowiscydozą.

Analiza kliniczna wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. W badaniach klinicznych stwierdzono dwa zgony, oba podczas badania PROGRESS, w grupie kontynuującej przyjmowanie LUM+IWA. 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.

W populacji w wieku 6-11 lat ciężkie działania niepożądane występowały ze zbliżoną częstością zarówno w populacji leczonej jak i w grupach kontrolnych, natomiast w grupie powyżej 12 rż. ich częstość była niższa w grupie aktywnie leczonej. Spośród działań niepożądanych zakwalifikowanych jako ciężkie występowały zakażenia układu oddechowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zaparcia, a także wzrost aktywności aminotransferaz. W badaniu PROGRESS (obserwacja 96 tyg.) ciężkie działania niepożądane wystąpiło u około 50% pacjentów a najczęściej występującymi były: zaostrzenia objawów płucnych (ponad 30% pacjentów) oraz krwioplucie (około 3%). Częstość pozostałych działań niepożądanych nie przekraczała 2%.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności. Stosowanie terapii lekiem Orkambi wraz z BSC, w miejsce jedynie BSC, wiąże się z [REDAKTOWANE]. Finansowanie ocenianej technologii w porównaniu z BSC jest [REDAKTOWANE]. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej. [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że finansowanie będzie się wiązało [REDAKTOWANE].

Główne argumenty decyzji

Orkambi (połączenie iwakافتoru z lumakافتorem) jest lekiem zarejestrowanym do leczenia mukowiscydozy. Dostępne dane kliniczne pochodzące z randomizowanych badań wskazują, że w obserwacji krótkoterminowej, lek może być użyteczny w leczeniu w zakresie parametrów wydolności układu oddechowego, ryzyka zaostrzeń objawów płucnych jak również wpływu na BMI. Niemniej w populacji 6-11 lat, poza istotnym wpływem na parametry płucne, nie wykazano istotnego wpływu leczenia, w porównaniu z placebo, na wartość BMI oraz ryzyko zaostrzeń objawów płucnych. W populacji powyżej 12 r.ż. wykazano, że lek pozytywnie wpływa na parametry płucne, ryzyko zaostrzeń objawów płucnych oraz na wartość BMI. W obu wymienionych grupach wiekowych nie wykazano istotnych zmian, w porównaniu z placebo, dotyczących wpływu na jakość życia. Nie jest znany długoterminowy wpływ leku na rokowanie u pacjentów z mukowiscydozą a dla populacji w wieku poniżej 12 lat maksymalny okres obserwacji wynosi 24 tygodnie. Ponadto brak jest badań porównawczych dla populacji pacjentów w wieku 2-5 lat (dostępne jest jedynie jedno badanie jednoramienne). Podsumowując, biorąc pod uwagę wymienione ograniczenia analizy klinicznej i [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne. Finansowanie niektórych najnowszych, wysokokosztowych technologii mogłoby być zasadne, pod warunkiem właściwego określenia mechanizmu dzielenia ryzyka i ceny, po wprowadzeniu zmian systemowych, zapewniających koordynowaną opiekę nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą, uwzględniającą także inne, bardziej podstawowe leki, zabiegi rehabilitacyjne i inne potrzeby pacjentów.

Rada uważa za konieczne opracowanie programu opieki koordynowanej nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.36.2019 „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)«”. 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.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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