

Rekomendacja nr 86/2019

z dnia 17 października 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kalydeco (iwakaftor), granulaty w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205;
- Kalydeco (iwakaftor), granulaty w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103;
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606,

w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (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 iwakaftoru (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 (ENVISION) oraz w wieku ≥ 12 roku życia (STRIVE) z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu. Dla populacji w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną diagnozą CF z mutacją bramkowania inną niż G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR opisano badanie randomizowane z grupą kontrolną KONNECTION, a dla populacji chorych w wieku od 2-5 lat z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR przedstawiono wyniki badań jednoramiennych KIWI i KLIMB (stanowiącego przedłużenie badania KIWI). Natomiast dla populacji chorych na CF w wieku od 12 miesięcy do <2 lat z mutacją bramkowania na co najmniej 1 allelu genu CFTR opisano badanie jednoramienne, eksperymentalne ARRIVAL.

Dane przedstawione dla populacji w wieku 6-11 lat (ENVISION) wykazały brak istotnych statystycznie różnic między IWA a PLC w zakresie bezwzględnej zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci) po 24 i 48 tyg. obserwacji, bezwzględnej zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla opiekunów) po 48 tyg. obserwacji, bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku oraz częstotliwości zaostrzeń objawów płucnych. Natomiast wykazano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść IWA w odniesieniu do oceny jakości życia ocenianej na podstawie bezwzględnej zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla opiekunów) po 24 tyg. obserwacji, bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁, względnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej oraz w litrach, bezwzględnej zmiany wartości FEV_{25/75} dla populacji ogółem, zmiany stężenia chlorków w pocie, a także oceny zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI.

W populacji w wieku ≥ 12 (STRIVE), w okresie 24 tygodni trwania badania, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku oraz bezwzględnej zmiany wzrostu. Jednak w 24 i 48 tyg. obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść IWA w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wspólne wyniki z wersji dla dzieci w wieku 12-13 lat oraz dla młodzieży i dorosłych), bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, bezwzględnej zmiany BMI, występowania zaostrzeń objawów płucnych, zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji i zaostrzeń objawów płucnych wymagających podania dożylnych antybiotyków w czasie 48 tyg. badania, a także czasu trwania zaostrzeń płucnych oraz czasu trwania hospitalizacji z powodu zaostrzeń objawów płucnych i innych.

Wyniki badania KONNECTION dla populacji w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D w 8 tyg. okresie obserwacji nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie bezwzględnej zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R – wersja dla dzieci i opiekunów, bezwzględnej zmiany wzrostu, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku oraz stężenia mediatorów stanu zapalnego: leukocyty i CRP. Natomiast wykazano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść IWA w odniesieniu do zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza), bezwzględnej zmiany ppFEV₁, zmiany stężenia chlorków w pocie, a także bezwzględnej zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI zmiany stężeń mediatorów stanu zapalnego, tj. leukocytów (po transformacji logarytmicznej), interleukiny-8 i CRP (po transformacji logarytmicznej) oraz immunoglobulin.

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 względem długiej perspektywy prowadzenia leczenia w praktyce (przez całe życie pacjenta). Ponadto analiza opiera się o surogatowe punkty końcowe. 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.

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

[REDAKTOWANE] Finansowanie ocenianej technologii w porównaniu z BSC jest niezależnie od uwzględnienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Należy podkreślić, że oszacowane wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) [REDAKTOWANE] próg opłacalności. 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.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej, [REDAKTOWANE], Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kalydeco (iwakaftor), granulat w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE]
- Kalydeco (iwakaftor), granulat w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE];
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. 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, a także fizjoterapia. Ponadto część wytycznych rekomenduje stosowanie iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania genu CFTR.

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 (Prousan, 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 Kalydeco (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 Kalydeco zawiera substancję czynną iwakaftor (IWA). 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. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego i z niektórymi mutacjami białka CFTR w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

Produkt leczniczy Kalydeco jest wskazany:

- w postaci granulatu - w leczeniu dzieci z mukowiscydozą w wieku 12 miesięcy i starszych oraz o masie ciała od 7 kg do mniej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;
- w postaci tabletek:
 - w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;
 - w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 18 lat i starszych z mutacją R117H genu CFTR;
 - w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T – w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu rejestracyjnym leku, jednak w przypadku tabletek wskazania rejestracyjne są szersze od wnioskowanego. Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, lek ma być stosowany u pacjentów

Produkt leczniczy Kalydeco 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:

- ENVISION 2013 (publikacja Davise 2013) – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie, porównujące terapię iwakaftorem z PLC (możliwość kontynuowania leczenia wspomagającego z wyjątkiem roztworu hipertonicznej soli fizjologicznej). Do badania włączono 52 pacjentów w wieku 6-11 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu, w tym do grupy IWA – 26 pacjentów oraz do grupy PLC – 26 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 48 tygodni. Jakość badania została oceniona na 3/5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie dla domen: niekompletne dane końcowe, selektywna prezentacja wyników, inne źródła błędów oraz nieznanne dla domen: generowanie sekwencji losowej, utajenie reguły alokacji, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe;
- STRIVE 2011 (publikacja Ramsey 2011) – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy porównujące terapię iwakaftorem z PLC. IWA stosowano w dawce 150 mg co 12 godzin przez 48 tygodni. Do badania włączono 161 pacjentów w wieku 12 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu, w tym do grupy IWA – 83 pacjentów oraz do grupy PLC – 78 pacjentów. W obu grupach chorzy mogli kontynuować leczenie wspomagające z wyjątkiem roztworu hipertonicznej soli fizjologicznej. Ponadto u części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych. Jakość badania została oceniona na 5/5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie dla wszystkich domen;
- KONNECTION 2014 (publikacja De Boeck 2014) – badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, składające się z 2 części: 8-tygodniowa część 1, randomizowana, podwójnie zaślepienie, w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*) z PLC oraz 16-tygodniowa część 2, stanowiąca fazę przedłużoną badania (następowała po upływie okresu wymywania (ang. *wash-out*) wynoszącego od 4 do 8 tygodni). Do badania włączono 39 pacjentów w wieku 6 lat i starszych z potwierdzoną diagnozą CF z mutacją bramkowania inną niż G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR, w tym do grupy IWA → PLC – 20 pacjentów oraz do grupy PLC → IWA – 19 pacjentów. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie dla domen: niekompletne dane końcowe, selektywna prezentacja wyników, inne źródła błędów oraz nieznanne dla domen: generowanie sekwencji losowej, utajenie reguły alokacji, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe.

Ponadto uwzględniono badania:

- PRESIST 2014 (publikacja McKone 2014) – eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy, będące przedłużeniem badań STRIVE oraz ENVISION. IWA podawano w dawce 150 mg p.o. co 12 godzin. Okres obserwacji był nie krótszy niż 96 tygodni u chorych z grupy otrzymującej PLC → IWA oraz nie krótszy niż 144 tygodnie u chorych z grupy otrzymującej IWA → IWA. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;

- KIWI 2016 (publikacja Davies 2016) – eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie III fazy, składające się z 2 części: 4-dniowa część A dotyczyła oceny farmakokinetyki i krótkoterminowego bezpieczeństwa IWA, natomiast 24-tygodniowa część B oceniała bezpieczeństwo i farmakodynamikę IWA. W części A i B badania IWA podawano co 12 godzin, w dawce dobranej odpowiednio do masy ciała chorego (50 mg dla chorych <14 kg i 75 mg dla chorych ≥ 14 kg) w postaci granulatu w kapsułkach. W części B badania chorzy otrzymywali IWA przez 24 tyg. i dodatkowo byli poddani obserwacji przez 4 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki leku. U części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych. Do badania włączono 34 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- KLIMB (publikacja Rosenfeld 2019) - eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie, będące przedłużeniem badania KIWI. Do badania włączono 33 dzieci, które ukończyły 24-tyg. IWA podawano co 12 godzin, w dawce dobranej odpowiednio do masy ciała chorego (50 mg dla chorych o masie ciała <14 kg i 75 mg dla chorych o masie ciała ≥ 14 kg) w postaci granulatu w kapsułkach. Chorzy, którzy osiągnęli 6 r.ż. w czasie badania otrzymali IWA w tabletkach w dawce 150 mg co 12 godzin. Okres obserwacji wynosił do 84 tygodni. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- ARRIVAL (publikacja Rosenfeld 2018) - wieloośrodkowe, międzynarodowe, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte badanie III fazy, składające się z dwóch części (część A trwająca 4 dni oraz część B trwająca 24 tygodnie). Do badania włączono 19 chorych. IWA stosowano w dawce 50 mg (w przypadku chorych o masie ciała od 7 <14 kg) lub 75 mg (w przypadku chorych o masie ciała ≥ 14 do <25 kg) doustnie co 12 godzin, jednak w części B badania wszyscy chorzy otrzymywali IWA w dawce 50 mg. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE.

Ocenę skuteczności praktycznej oparto na:

- Kirwan 2019 – badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne, w ramach którego analizowano dane chorych dla 36 miesięcy przed otrzymywaniem IWA (nie określono stosowanych dodatkowych terapii) oraz 36 miesięcy po rozpoczęciu stosowania IWA. Do badania włączono 80 pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 56 lat, u których stwierdzono obecność przynajmniej jednej mutacji G551D. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- CORK 2018 (publikacja Ronan 2018) – badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe, obejmujące 33 chorych w wieku 6 lat lub starszych ze zdiagnozowaną CF, z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR stosujących IWA (u części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych). Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE;
- HUBERT 2018 – badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe, obejmujące 57 chorych na CF z mutacją Gly551Asp na co najmniej 1 allelu genu CFTR, stosujących IWA (w trakcie terapii chorzy mogli stosować m.in. antybiotyki dożylnie i doustne, enzymy trzustkowe, dornazę alfa, doustne suplementy, hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej, wziewne leki rozszerzające osztrzelę i kortykosteroidy). Okres obserwacji wynosił od roku do maksymalnie 2 lat. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- Taylor-Cousar 2016 – badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, otwarte. Do badania włączono 44 chorych w wieku 6 lat lub starszych z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR, stosujących iwakaftor w dawce 150 mg

co 12 godzin. Okres obserwacji wynosił 24 tyg. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE;

- GOAL (publikacje Rowe 2014, McCormick 2018) – badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, obejmujące 151 pacjentów z CF w wieku 6 lat i starsi, u których stwierdzono obecność przynajmniej jednej mutacji G551D. Chorzy stosowali IWA w latach 2012-2013 r. po zatwierdzeniu IWA przez FDA do stosowania w badanej populacji w Stanach Zjednoczonych. Okres obserwacji wynosił do 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych, opublikowane w BESSONOVA 2018 – badanie obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, międzynarodowe, porównujące terapię iwakaftorem z BSC (u części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych). Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu (PASS, ang. *post-authorisation safety study*). Do badania włączono 9 936 chorych, w tym chorych z USA: grupa IWA – 1 256 pacjentów; grupa BSC – 6 200 pacjentów oraz chorych z UK: grupa IWA – 411 pacjentów; grupa BSC – 2 069 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 2 lata (104 tyg.) – rejestr chorych z Wielkiej Brytanii i 3 lata (156 tyg.) - rejestr chorych z USA. Jakość badania została oceniona wg skali NOS (dobór próby: ****; porównywalność: **; punkt końcowy: **).

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- MD (ang. *mean difference*) – średnia różnic;
- RD (ang. *risk difference*) – różnica ryzyka;
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans;
- NNT (ang. *number needed to treat*) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- 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.

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

Populacja w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (ENVISION)

Wyniki badania ENVISION wykazały różnice istotne statystycznie dla porównania IWA vs PLC na korzyść IWA w zakresie:

- wzrost jakości życia na podstawie oceny objawów układu oddechowego zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R (wersja dla opiekunów) w 24 tyg. obserwacji – średnia różnica wynosiła MD= 5,9 pkt (95%CI: 0,5; 11,4) - różnice istotne klinicznie;
- bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej pierwszosekundowej objętości wydechowej ppFEV1:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 12,5 punktów procentowych: MD=12,5 punktów procentowych (95%CI: 6,6; 18,3) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 10 punktów procentowych: MD=10 punktów procentowych (95%CI: 4,5; 15,5) - różnica istotna klinicznie;
- względnej zmiany FEV1 wyrażonej jako % wartości należnej w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 15,5%: MD=15,8% (95%CI: 8,4; 23,2) - różnica istotna klinicznie;
- zmiany wartości FEV1:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,236 litra: MD=0,236 l (95%CI: 0,123; 0,349) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,200 litra: MD=0,200 l (95%CI: 0,089; 0,311) - różnica istotna klinicznie;
- bezwzględnej zmiany wartości FEV_{25/75}:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 22,3: MD=22,3 (95%CI: 11,1; 33,5) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 19,2: MD=19,2 (95%CI: 19,2; 8,1; 30,2) - różnica istotna klinicznie;
- zmiany stężenia chlorków w pocie:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – spadek stężenia o 54,3 mmol/l: MD=-54,3 mmol/l (95%CI: -61,8; -46,8);
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – spadek stężenia o 53,5 mmol/l: MD=-53,5 mmol/l (95%CI: -60,9; -46,0);
- bezwzględnej zmiany masy ciała:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost masy o 1,9 kg: MD=1,9 kg (95%CI: 0,9; 2,9);
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost masy o 2,8 kg: MD=2,8 kg (95%CI: 1,3; 4,2);
- wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku:

- w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,3376 pkt: MD=0,3376 pkt (95%CI: 0,1607; 0,5144);
- w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,4543 pkt: MD=0,4543 pkt (95%CI: 0,2575; 0,6511);
- bezwzględnej zmiany BMI:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,81 kg/m²: MD=0,81 kg/m² (95%CI: 0,34; 1,28) - różnice istotne kliniczne;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji - wzrost wartości o 1,09 kg/m²: MD=1,09 kg/m² (95%CI: 0,51; 1,67) - różnice istotne kliniczne;
- bezwzględnej zmiany wzrostu w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,99 cm: MD=0,99 cm (95%CI: 0,07; 1,92).

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznych w zakresie:

- bezwzględnej zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, (wersja dla dzieci) po 24 i 48 tyg.;
- bezwzględnej zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, (wersja dla opiekunów) po 48 tyg.;
- bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku;
- zaostrzeń objawów płucnych.

Populacja w wieku ≥12 lat z mutacją G551D genu CFTR (STRIVE)

Wyniki badania STRIVE wykazały różnice istotnie statystycznie dla porównania IWA vs PLC na korzyść IWA w zakresie:

- wzrost jakości życia na podstawie oceny objawów układu oddechowego zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R (wspólne wyniki z wersji dla dzieci w wieku 12-13 lat oraz dla młodzieży i dorosłych):
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – średnia różnic wynosiła MD= 8,1 pkt (95%CI: 4,7; 11,4) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – średnia różnic wynosiła MD= 8,6 pkt (95%CI: 5,3; 11,9) - różnica istotna klinicznie;
- bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej pierwszosekundowej objętości wydechowej ppFEV1:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 10,6 punktów procentowych: MD=10,6 punktów procentowych (95%CI: 8,6; 12,6) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 10,5 punktów procentowych: MD=10,5 punktów procentowych (95%CI: 8,5; 12,5) - różnica istotna klinicznie;
- względnej zmiany FEV1:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 16,9%: MD=16,9% (95%CI: 13,6; 20,2) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 16,8%: MD=16,8% (95%CI: 13,5; 20,1) - różnica istotna klinicznie;

- względnej zmiany FEV1 wyrażonej jako % wartości należnej – wzrost wartości o 17,1% wartości należnej: MD=17,1 (95%CI: 13,9; 20,1);
- zmiany wartości FEV1:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,361 litra: MD=0,361 l (95%CI: 0,3; 0,4) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,200 litra: MD=0,4 l (95%CI: 0,3; 0,4) - różnica istotna klinicznie;
- zmiany stężenia chlorków w pocie:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – spadek stężenia o 47,9 mmol/l: MD=-47,9 mmol/l (95%CI: -51,3; -44,5);
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – spadek stężenia o 48,1 mmol/l: MD=-51,3 mmol/l (95%CI: -51,5; -44,7);
- bezwzględnej zmiany masy ciała:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost masy o 2,8 kg: MD=2,8 kg (95%CI: 1,8; 3,7);
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost masy o 2,7 kg: MD=2,7 kg (95%CI: 1,3; 4,1);
- wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,3431 pkt: MD=0,3431 pkt (95%CI: 0,1419; 0,5443);
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,3256 pkt: MD=0,3256 pkt (95%CI: 0,0015; 0,6497);
- wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,3192 pkt: MD=0,3192 pkt (95%CI: 0,1462; 0,4921);
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,3305 pkt: MD=0,3305 pkt (95%CI: 0,0399; 0,6210);
- bezwzględnej zmiany BMI:
 - w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost wartości o 0,94 kg/m²: MD=0,94 kg/m² (95%CI: 0,62; 1,26) - różnica istotna klinicznie;
 - w 48-tygodniowym okresie obserwacji - wzrost wartości o 0,93 kg/m²: MD=0,93 kg/m² (95%CI: 0,48; 1,38) - różnica istotna klinicznie;
- liczby dni, w czasie których trwały zaostrzenia objawów płucnych – średni spadek liczby dni o 23,20: MD=-23,20 (95%CI: -35,66; -10,74);
- liczby dni hospitalizacji z powodu zaostrzeń objawów płucnych – średni spadek liczby dni hospitalizacji o 0,23: MD=-0,23 (95%CI: -3,74; 3,28);
- liczba dni trwania terapii antybiotykami dożylnymi z powodu zaostrzeń objawów płucnych – średni spadek dni o 4,35: MD=-4,35(95%CI: -10,51; 1,81);
- wskaźnika zaostrzeń objawów płucnych:

- w 24-tygodniowym okresie obserwacji - mniejsze o 66% prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych w grupie IWA w porównaniu do grupy PLC – OR=0,34 (95%CI: 0,17; 0,68), NNT=5 (95%CI: 3; 12);
- w 48-tygodniowym okresie obserwacji - mniejsze o 61% prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych w grupie IWA w porównaniu do grupy PLC – OR=0,39 (95%CI: 0,21; 0,74), NNT=5 (95%CI: 3; 13).
- mniejsze o 63% prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji w grupie IWA w porównaniu do grupy PLC w 48 tyg. obserwacji – OR=0,37 (95%CI: 0,16; 0,81), NNT=7 (95%CI: 4; 25);

Badanie STRIVE wykazało różnice istotne statystycznie dla porównania IWA vs PLC na niekorzyść IWA w zakresie czasu do pierwszego wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych:

- w 24-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost o 0,40: MD=0,40 (95%CI: 0,23; 0,71);
- w 48-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost o 0,46: MD=0,46 (95%CI: 0,28; 0,73).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny zmiany wzrostu oraz bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku.

Wnioski z badania PERSIST, stanowiące fazę przedłużoną badania STRIVE i ENVISION są zbliżone do wyników badań STRIVE i ENVISION, w związku z powyższym odstępiono od przedstawiania szczegółowych wyników ww. badania.

Populacja w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (KONNECTION)

Wyniki badania KONNECTION (publikacje De Boeck 2014; EMA 2014) wykazały różnice istotne statystycznie dla porównania IWA vs PLC na korzyść IWA w 8-tygodniowym okresie obserwacji w zakresie:

- wzrost jakości życia na podstawie oceny objawów układu oddechowego zgodnie z kwestionariuszem CFQ-R:
 - w wersji dla nastolatków i dorosłych – średnia różnic wynosiła MD=11,3360 pkt (95%CI: 5,4081; 17,2639) - różnica istotna klinicznie;
 - we wszystkich wersjach kwestionariusza - średnia różnic wynosiła MD=9,6 pkt (95%CI: 4,5; 14,7)) - różnica istotna klinicznie;
- bezwzględnej zmiany procentu przewidywanej pierwszosekundowej objętości wydechowej ppFEV1:
 - wzrost wartości o 10,7 punktów procentowych: MD=10,7 punktów procentowych (95%CI: 7,3; 14,1) - różnica istotna klinicznie (De Boeck 2014);
 - wzrost wartości o 10,5 punktów procentowych: MD=13,7554 punktów procentowych (95%CI: 9,9414; 17,5694) - różnica istotna klinicznie (EMA 2014);
- względnej zmiany FEV1 wyrażonej jako % wartości należnej – wzrost wartości o 14,1696% wartości należnej: MD=14,1696 (95%CI: 9,8953; 18,4439);
- zmiany stężenia chlorków w pocie:
 - spadek stężenia o 49,2 mmol/l: MD=-49,2 mmol/l (95%CI: -57,0; -41,4) – De Boeck 2014;

- spadek stężenia o 49,6331 mmol/l: MD=-49,6331 mmol/l (95%CI: -57,7951; -41,4711) – EMA 2014;
- bezwzględnej zmiany masy ciała w 8-tygodniowym okresie obserwacji – wzrost masy o 1,6674 kg: MD=1,6674 kg (95%CI: 0,7098; 2,6250);
- zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku – wzrost wartości o 0,2569 pkt: MD=0,2569 pkt (95%CI: 0,1248; 0,3890);
- bezwzględnej zmiany BMI – wzrost wartości o 0,7 kg/m²: MD=0,7 kg/m² (95%CI: 0,34; 0,99);
- zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku – wzrost wartości o 0,28 pkt: MD=0,28 pkt (95%CI: 0,12; 0,45);
- zmiany mediatorów stanu zapalnego:
 - leukocyty (dane po transformacji logarytmicznej) – średni spadek o 0,0392*10⁹/l: MD=0,0392*10⁹/l (95%CI: -0,0764; -0,0019);
 - CRP (dane po transformacji logarytmicznej) – średni spadek o 21,3978 nmol/l: MD=21,3978 nmol/l (95%CI: -50,2791; 7,4836);
 - immunoglobuliny – średni spadek o 0,6728 g/l: MD=-0,6728 g/l (95%CI: -1,2127; -0,1329).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie:

- bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R – wersja dla dzieci i opiekunów;
- bezwzględna zmiana wzrostu;
- zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku;
- mediatory stanu zapalnego: leukocyty i CRP.

Populacja w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (badanie KIWI i KLIMB)

Badanie KIWI wykazało znamienne statystycznie różnice w zakresie:

- zmiany stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych - od 2. tygodnia stopniowy spadek stężenia chlorków w pocie, utrzymujący się do 24. tygodnia badania:
 - IWA 50 + IWA 75 – średni spadek o 46,9 mmol/l;
 - IWA 50 – średni spadek o 47,1 mmol/l;
 - IWA 75 – średni spadek o 46,8 mmol/l;
- bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku:
 - IWA 50 + IWA 75 – średnia zmiana wynosiła 0,2;
 - IWA 75 – średnia zmiana wynosiła 0,21;
- bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku:
 - IWA 50 + IWA 75 – średnia zmiana wynosiła 0,4;
 - IWA 50 – średnia zmiana wynosiła 0,46;
 - IWA 75 – średnia zmiana wynosiła 0,34;
- bezwzględnej zmiany masy ciała:
 - IWA 50 + IWA 75 – wzrost o 1,4 kg;

- IWA 50 – wzrost o 1,0 kg;
- IWA 75 – wzrost o 1,5 kg;
- bezwzględnej zmiany BMI:
 - IWA 50 + IWA 75 – wzrost o 0,32 kg/m²;
 - IWA 75 – wzrost o 0,31 kg/m²;
- bezwzględnej zmiany wzrostu:
 - IWA 50 + IWA 75 – wzrost o 3,3 cm;
 - IWA 50 – wzrost o 2,5 cm;
 - IWA 75 -wzrost o 3,5 cm.

Ponadto badanie KIWI wykazało, że:

- zaostrzenia objawów płucnych występowały:
 - u 44,1% chorych stosujących IWA 50 + IWA 75;
 - u 20% chorych stosujących IWA 50;
 - u 54,2% chorych stosujących IWA 75;
- infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych występowały:
 - u 14,7% chorych stosujących IWA 50 + IWA 75;
 - u 10% chorych stosujących IWA 50;
 - u 16,7% chorych stosujących IWA 75;
- zaostrzenia objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii występowały:
 - u 5,9% chorych stosujących IWA 50 + IWA 75;
 - u 10% chorych stosujących IWA 50;
 - u 4,2% chorych stosujących IWA 75.

W wyniku badania KLIMB stwierdzono:

- wzrost wskaźnika *z-score* dla masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania (zmiana istotna statystycznie);
- obniżenie stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych średnio o 8,5 mmol/l przez 84 tygodnie;
- nieznaczne obniżenie wskaźnika *z-score* dla BMI (średnio o 0,08) i zwiększenie wskaźnika *z-score* dla wzrostu (średnio o 0,14);
- wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu średnio o 56,8 µg/g;
- zmniejszenie stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu średnio o 15,9 ng/ml.

Populacja w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (ARRIVAL)

Badanie ARRIVAL wykazało, że:

- indeks klirensu płucnego oceniono w badaniu tylko u 1 chorego, u którego to po 24 tygodniach leczenia IWA wykazano poprawę tego wskaźnika o 0,41 j. względem wartości początkowej;
- po 24 tygodniach leczenia średnie stężenie chlorków w pocie wynosiło około 34 mmol/l (prawidłowe stężenie chlorków w pocie wynosi <30 mmol/l);
- po 24 tygodniach terapii u 6 (42,9%) z 14 dzieci, stężenie chlorków w pocie było prawidłowe i wynosiło poniżej 30 mmol/l;
- stężenie chlorków w pocie poniżej 30 mmol/l co najmniej raz w czasie trwania badania odnotowano łącznie u 9 (47,4%) z 19 dzieci;
- średnia wartość współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, wzrostu i wieku oraz dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku wynosiła odpowiednio 0,48, 0,03 i 0,69 punktów w ogólnej populacji chorych;
- po 24 tygodniach leczenia odnotowano wzrost wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, długości ciała i wieku oraz dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku;
- w zależności od zastosowanej definicji zaostrzenia objawów płucnych wystąpiły u 8 (42,1%) lub u 5 (26,3%) chorych.

Wyniki badań dotyczących analizy skuteczności praktycznej przeprowadzonej na podstawie badań obserwacyjnych (Kirwan 2019, CORK 2018, HUBERT 2018, Taylor-Cousar 2016, GOAL, BESSONOVA 2018 – rejestr chorych) są zgodne z wynikami badań RCT.

Bezpieczeństwo

Populacja w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (ENVISION)

Wyniki badania ENVISION w zakresie bezpieczeństwa wykazały:

- w czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu;
- nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych ze stosowaniem IWA w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych, oceny parametrów życiowych, badania elektrokardiograficznego, czy badań fizykalnych;
- w czasie 48 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u nielicznych chorych stosujących IWA (ok. 19% chorych) lub PLC (ok. 23% chorych). Poza zaostrzeniami objawów płucnych i mokrym kaszlem (zdarzenia zaobserwowane u maksymalnie 11,5% chorych), pozostałe ciężkie zdarzenia raportowano rzadziej niż raz;
- w czasie 48 tyg. trwania badania, zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych z grupy IWA, oraz u 96,2% chorych z grupy PLC, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku występowały częściej w grupie PLC (11,5% chorych) niż IWA (3,8% chorych);
- w porównaniu z grupą PLC, u chorych stosujących IWA rzadziej obserwowano kaszel, kaszel mokry, wymioty, rzężenia oraz spadek wyników w testach czynnościowych płuc (różnica między grupami wynosiła $\geq 5\%$). Z kolei, w grupie IWA częściej niż w grupie PLC występowały ból jamy ustnej i gardła, ból głowy, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, biegunka oraz wzrost liczby eozynofiliów we krwi.

Populacja w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR (STRIVE)

W badaniu STRIVE:

- nie odnotowano zgonów;

- nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych ze stosowaniem IWA w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych, oceny parametrów życiowych, badania elektrokardiograficznego, czy badań fizykalnych;
- w czasie 48 tygodni badania ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zaostrzenia objawów płucnych obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie PLC niż IWA;
- zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano z podobną częstością w obu grupach (u 98,8% chorych z grupy IWA oraz u wszystkich chorych z grupy PLC);
- nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania leku oraz prowadzących do stałego zaprzestania stosowania leku.

Populacja w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (KONNECTION)

W badaniu KONNECTION:

- w czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu;
- w czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie);
- w grupie IWA istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC raportowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem.

Populacja w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (badanie KIWI i KLIMB)

W badaniu KIWI:

- nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych;
- odnotowano tylko 1 ciężkie działanie niepożądane, był to wzrost aktywności transaminaz u 1 chorego przyjmującego IWA w dawce 50 mg;
- działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem odnotowano u ok. 32% chorych łącznie – u 8 chorych z grupy IWA 75 oraz u 3 chorych z grupy IWA 50;
- u 2 chorych (po 1 z obu podgrup) odnotowano działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku, a u 1 chorego stosującego IWA w dawce 50 mg wystąpiło działanie niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku;
- w czasie 24 tygodni badania KIWI ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 6 chorych;
- u dwóch chorych otrzymujących IWA w dawce 50 mg odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3 . stopnia) – wzrost aktywności transaminaz oraz posocznica związana z wyrobem medycznym;
- ogółem zdarzenia niepożądane odnotowano u 97,1% chorych z obu podgrup – u wszystkich chorych przyjmujących IWA w dawce 50 mg oraz u 95,8% chorych stosujących IWA w dawce 75 mg. Najczęściej występowały zdarzenia o charakterze zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub związanych z układem oddechowym.

W badaniu KLIMB:

- w czasie 84 tygodni obserwacji chorych, ciężkie działania niepożądane odnotowano jedynie u pojedynczych chorych – zwiększone stężenie AIAT lub AspAT wystąpiło ogółem u 2 (6,1%) chorych;
- u chorych stosujących IWA ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11 (33,3%) chorych (odnotowano łącznie wystąpienie 21 zdarzeń). W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących IWA najczęściej występowały: zaostrzenie objawów płucnych prowadzące do hospitalizacji (18,2%), wzrost aktywności AIAT 8 razy powyżej GGN i wzrost aktywności AspAT 5 razy powyżej GGN (każde u 6,1% chorych). Pozostałe zdarzenia wystąpiły ogółem nie częściej niż u 3,0% chorych;
- zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem wystąpiły u wszystkich 33 chorych, w tym u 9 chorych stosujących IWA w dawce 50 mg i 24 chorych stosujących IWA w dawce 75 mg.

Populacja w wieku w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (ARRIVAL)

W badaniu ARRIVAL:

- nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- działania niepożądane wystąpiły u 7 (36,8%) chorych stosujących IWA;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły łącznie u 2 (10,5%) chorych;
- zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 18 (94,7%) chorych;
- najczęściej w badaniu występowały kaszel (73,7% chorych), gorączka i wzrost aktywności AspAT >GGN (po 36,8% chorych) oraz wyciek z nosa i wzrost aktywności AIAT >GGN (po 31,6%) chorych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Kalydeco, według danych zebranych z 48-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych, obserwowanych z częstością co najmniej 3% do 9% większą niż w grupie placebo, u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należały: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% pacjentów otrzymujących iwakaftor wobec 11,5% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożdanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%). Ciężkie działania niepożądane u pacjentów otrzymujących iwakaftor obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz.

W kwietniu 2019 r. Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) opublikowała dokument dla produktu leczniczego Kalydeco, dotyczący ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z jego stosowaniem m.in. zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT, interakcji z induktorami CYP3A, możliwości wystąpienia zaćmy, zaobserwowanych działań niepożądanych (do najczęstszych należały: katar; wzrost aktywności AspAT, bakterie w płwocinie, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności enzymów wątrobowych; ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, bóle mięśniowe; zatokowy ból głowy; rumień krtoniowy, ból opłucnowy, zatkanie zatok, świszczący oddech; trądzik).

Na stronie VigiAccess odnaleziono informacje dotyczące działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego iwakaftor. Najczęściej występowały zdarzenia

z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit oraz badania diagnostyczne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Kalydeco 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;
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA w terapii chorych w wieku od 2 do 5 lat możliwa była jedynie na podstawie eksperymentalnego, jednoramiennego badania KIWI oraz na podstawie eksperymentalnego, otwartego, jednoramiennego badania KLIMB, które stanowiło przedłużenie badania KIWI;

- ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA w terapii chorych w wieku od 12 mies. do poniżej 2 lat możliwa była jedynie na podstawie eksperymentalnego, jednoramiennego badania ARRIVAL. Wyniki badania ARRIVAL przedstawiono jedynie dla 19 chorych stosujących IWA;
- brak danych długookresowych dotyczących skuteczności klinicznej, szczególnie odnosi się to do danych porównawczych (maksymalne okresy obserwacji z fazy RCT dla pacjentów z mutacją G551D, w wieku 6-11 oraz powyżej 12 lat to 48 tygodni), przede wszystkim dla pacjentów z mutacją inną niż G551D;
- długoterminowa ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru przedstawiona została w oparciu o badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej (PERSIST), w przypadku którego kryterium włączenia pacjentów opierało się na wcześniejszym udziale w 2 badaniach RCT (STRIVE, ENVISION);
- w części włączonych badań określono minimalną klinicznie istotną różnicę (ang. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Jednak 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;
- 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/danych odczytywano z wykresów, w związku z czym istnieje niepewność co do precyzji odczytu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano następujące rozwiązanie:



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 Kalydeco (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 (Kalydeco), 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 Kalydeco 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] [REDACTED]. 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, dla wszystkich prezentacji leku Kalydeco, wynosi [REDACTED]

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

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości, niezależnie od uwzględnienia RSS, prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii IWA w porównaniu z leczeniem standardowym przy założonym progu opłacalności wynosi [REDACTED]

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy [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, 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. Dodatkowo brak jest danych długookresowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego leku;
- brak wiarygodnych danych dla populacji w wieku 1-5 lat, co wymusza przyjęcie szeregu założeń i bazowanie na danych dla innych subpopulacji, co zwiększa niepewność uzyskanych wyników.

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 Kalydeco (iwakafator) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R, 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 abstynencji 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] zarówno w I roku refundacji, jak i w II roku refundacji.

Z perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakafator) spowoduje [redacted] PLN rocznie w wariantcie bez RSS. W perspektywie wspólnej refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted] rocznie w wariantcie bez RSS.

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

W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji (wariant z RSS) oraz [redacted] w wariantcie bez RSS. W perspektywie wspólnej, w wariantcie minimalnym sumaryczne koszty inkrementalne wynoszą [redacted] rocznie (wariant z RSS) oraz [redacted] rocznie w wariantcie bez RSS, natomiast w wariantcie maksymalnym sumaryczne koszty inkrementalne wynoszą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji (wariant z RSS) oraz [redacted] w wariantcie bez RSS.

Wyniki analizy wrażliwości w żadnym wariantcie [redacted]

[redacted]

[redacted]

• [redacted]

Ograniczenia analizy

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

- niepewności oszacowania populacji – [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.

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 wykazanie braku efektywności kosztowej i niewielki wpływ zastosowania RSS na wyniki analiz, 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.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 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;
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 2014.

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 iwakaftoru u pacjentów chorych na CF w wieku od 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H, niezależnie od wartości ppFEV1. Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. *European Cystic Fibrosis Society*, ECFS 2018) rekomenduje iwakaftor w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Również Royal Brompton and Harefield Hospital NHS (RBHT NHS 2017) wydało zalecenie dotyczące stosowania iwakaftoru u dzieci od 2 r.ż. z mutacjami bramkowania genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Ponadto Cystic Fibrosis Foundation (CFF 2013; 2018) oraz Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC 2014) rekomendują stosowanie iwakaftoru u chorych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR w wieku 6 lat lub starszych.

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie odnoszą się do terapii iwakaftorem, jednakże wskazują, iż nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR (do których można zaliczyć iwakaftor), mogą stać się przełomowe i spowodować zmianę przebiegu choroby.

Pozytywne/pozytywne warunkowe rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Kalydeco zostały wydane przez:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2015, 2016 (Walia) – we wskazaniach:
 - chorzy z mukowiscydozą od 2. do poniżej 6. r.ż. o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III) (2016) – rekomendacja pozytywna pod warunkiem dostępności leku w ramach WPAS (ang. Welfare & Pension Administration Service) lub wyrównania bądź obniżenia ceny w WPAS;
 - chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III) (2015) – rekomendacja pozytywna pod warunkiem dostępności leku w ramach WPAS;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014, 2013 (Kanada) – we wskazaniach:
 - chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III) (2014) - rekomendacja pozytywna pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku;
 - chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR (2013) - rekomendacja pozytywna pod warunkiem spełnienia przygotowania kryteriów przerwania leczenia dla chorych nie wykazujących znaczącej odpowiedzi na leczenie w porozumieniu z lekarzami, mającymi doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy oraz pod warunkiem znacznego obniżenia ceny;

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016, 2014, 2014a, 2012 (Francja) – we wskazaniach:
 - chorzy z mukowiscydozą od 2. r.ż. o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z mutacji (2016) – rekomendacja pozytywna;
 - chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III) (2014, 2014a) – rekomendacja pozytywna;
 - chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR (2012) – rekomendacja pozytywna;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016, 2015, 2014, 2014a, 2013 (Australia) we wskazaniach:
 - chorzy od 2 do 5. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III) (2016) – rekomendacja pozytywna;
 - chorzy od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III), u których występuje CF o ciężkim stopniu nasilenia (FEV1 <40%) (2015) – rekomendacja pozytywna;
 - chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III) (2014) – rekomendacja pozytywna pod warunkiem rozszerzenia kryteriów monitorowania i włączenia chorych do terapii, a także wskazanie, że lek nie może być stosowany samodzielnie;
 - chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż., z mutacją G551D genu CFTR (2013, 2014a) - rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny leku;

Negatywne rekomendacje w zakresie finansowania wnioskowej technologii zostały wydane przez:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2013 (Walia) – nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco z uwagi na fakt, że koszty terapii przewyższają korzyści kliniczne;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 i 2013 (Szkocja) nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco 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;

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2015a) odroczył wydanie rekomendacji odnośnie elastycznego sposobu dawkowania leku Kalydeco u chorych na mukowiscydozę, u których stosuje się inhibitory CYP3A.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy jest finansowany w 15 krajach – Austria, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy – UE i EFTA na 31 wskazanych. W żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB Kalydeco nie jest finansowany ze środków publicznych. We wszystkich krajach, w których lek jest refundowany poziom refundacji wynosi 100%. W 5 krajach – Dania, Holandia, Irlandia, Słowenia, Szwecja – uzgodniono limit wydatków, w tych krajach funkcjonują również instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.08.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.190.2019.PB.IV; PLR.4600.189.2019.PB.IV; PLR.4600.188.2019.PB.IV), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Kalydeco (iwakaftor), granulat w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205; Kalydeco (iwakaftor), granulat w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103;

Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606, w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (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 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem (ICD-10 E84)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem (ICD-10 E84)”;
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.45.2019. Data ukończenia: 4 października 2019 r.