



**Rekomendacja nr 54/2015
z dnia 22 czerwca 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco;
iwacaftor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl., w ramach programu
lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco; iwacaftor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz oceny ekonomicznej i potencjalnych kosztów stosowania wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych w ramach proponowanego programu.

Technologia będąca przedmiotem oceny jest pierwszą w leczeniu mukowiscydozy, która odwołuje się do jej przyczyny, przy czym tylko u pacjentów z występującą mutacją, tzw. bramkującą, na co najmniej jednym allelu genu CFTR. Niemniej należy zwrócić uwagę na fakt, iż nie udowodniono, że przedmiotowa terapia wpływa na wydłużenie przeżycia pacjentów. Nie ma także wystarczających dowodów pozwalających na stwierdzenie, że zmiana FEV1% u pacjentów z mukowiscydozą skutkuje wydłużeniem przeżycia pacjentów.

Z uwagi na wątpliwości odnoszące się do realizacji badań wykorzystanych w analizach a dotyczące stosowania w trakcie tych badań leków rozszerzających oskrzela i mukolitycznych, jako wchodzących w skład leczenia objawowego stosowanego w leczeniu mukowiscydozy, trudno jest jednoznacznie określić, w jakim stopniu na uzyskanie wyników miała wpływ oceniana technologia, a w jakim - prowadzone równocześnie najlepsze leczenie objawowe (BSC). W związku z powyższym nie można jednoznacznie stwierdzić, że wpływ na zmianę FEV1% wynikał wyłącznie z zastosowania iwakaftoru.

Na uzyskane wyniki ma wpływ różnica w wieku i charakterystyce populacji leczonej w ramach badań, populacji ujętej w modelu ekonomicznym i populacji polskiej, która charakteryzuje się niższym wiekiem i w większym stopniu udziałem populacji dziecięcej.

Terapia iwakaftorem nie jest terapią opłacalną. Natomiast wątpliwości co do założonego efektu zdrowotnego, odzwierciedlenia charakterystyki polskiej populacji chorych zwiększają niepewność przedstawionych oszacowań.



Terapia miałyby być ograniczona do chorych z wybranymi mutacjami (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R) o niekorzystnym rokowaniu, których częstość w Polsce jest niska (ok. 1-2% populacji pacjentów z mukowiscydozą) i które nie są jedynymi mutacjami skutkującymi niekorzystnym rokowaniem. Za takie uważa się również inne mutacje klasy I-III (G542X, W1282X, R553X, 3950delT; F508del, N1303K) występujące znacznie częściej w polskiej populacji pacjentów z mukowiscydozą.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Kalydeco; ivacaftor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84".

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Proponowana cena zbytu netto .

Problem zdrowotny

Opis problemu

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*, CF), jest wrodzoną nieuleczalną wieloukładową chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Choroba ujawnia się u osób, które odziedziczyły nieprawidłowe geny od obojga rodziców.

Zgodnie z ICD-10 klasyfikacja mukowiscydozy obejmuje:

- mukowiscydozę z objawami ze strony układu oddechowego (E84.0),
- mukowiscydozę z objawami z przewodu pokarmowego (E84.1),
- mukowiscydozę z objawami ze strony innych narządów (E84.8),
- mukowiscydozę nieokreśloną (E84.9).

Przyczyną choroby są mutacje w genie CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, błonowy regulator przewodnictwa), umiejscowionym w chromosomie 7. Gen ten odpowiada za działanie białka tworzącego kanał chlorkowy w błonie komórkowej - błonowego kanału chlorkowego. W genie CFTR zidentyfikowano ponad 1540 mutacji, które są przyczyną m.in. mukowiscydozy oraz innych chorób CFTR-zależnych (wrodzony brak nasieniowodów i wrodzona obustronna aplazja nasieniowodów, azoospermia, kryptozoospermia i zatrzymanie dojrzewania plemników).

Problemem w tym zaburzeniu jest produkowany przez organizm chorego gęsty i lepki śluz, który powoduje obturację przede wszystkim dróg oddechowych, zaburzenia funkcjonowania innych przewodów w układzie pokarmowym oraz układzie rodny prowadzące do niepłodności. W wyniku zakłócenia transportu jonów przez błony komórkowe nabłonek dochodzi do zalegania gęstej wydzieliny i tworzenia się czopów śluzowych w różnych narządach w organizmie, takich jak: płuca, trzustka, wątroba czy jelita. Choroba często wiąże się z obniżeniem płodności u kobiet (zaburzenie wydzielania śluzu szyjki macicy) lub całkowitą bezpłodnością u mężczyzn związaną z wrodzonym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów.

Objawy mukowiscydozy mogą pojawić się w różnym okresie życia człowieka. Najczęściej występują od urodzenia lub pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Mogą też wystąpić w okresie dojrzewania lub nawet dopiero u osób dorosłych i wtedy mają tendencję do nasilania się z czasem.

Chory na mukowiscydozę, w zależności od nasilenia choroby i występujących objawów wymagać może codziennej fizjoterapii, antybiotykoterapii, zapewnienia wysokoenergetycznej diety, a przy tym - częstych hospitalizacji.

Większości chorych dotyczą zmiany w układzie oddechowym, których przyczyną jest zalegający w oskrzelach śluz stanowiący pożywkę do namnażania się bakterii. Powoduje to przewlekły stan zapalny prowadzący do dalszego uszkodzenia układu oddechowego oraz rozwoju serca płucnego, w rezultacie dochodzi do niewydolności oddechowej.

Podstawowe znaczenie ma zatem zapobieganie i leczenie zakażeń dróg oddechowych: podawanie tzw. leków mukolitycznych upłynniających wydzielinę oskrzelową, a w okresach nasilenia się procesów zapalnych stosowanie niejednokrotnie długotrwałej antybiotykoterapii.

Typowa dla mukowiscydozy niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki (dotycząca 80% chorych), wymaga przyjmowania przez całe życie preparatów enzymatycznych.

Ze względu na fakt, iż większość chorych wykazuje objawy niedożywienia z uwagi na zaburzenia trawienia, bardzo istotne znaczenie ma także dieta wysokoenergetyczna i bogatobiałkowa.

Mukowiscydoza może przebiegać jako ciężka choroba z jednoczesnym występowaniem wielu nasilonych objawów, ale też może mieć przebieg łagodny. Są również takie postaci tej choroby, w których objawy ograniczają się tylko do jednego narządu. Objawy choroby mogą wyglądać nietypowo. Atypowa prezentacja choroby charakteryzuje się występowaniem objawów płucnych bez trzustkowych albo obecnością tylko jednego objawu, tj. zapalenia trzustki, choroby wątroby, polipów nosa, czy niepłodności u mężczyzn.

Stopień nasilenia objawów klinicznych mukowiscydozy różni się w zależności od rodzaju mutacji genu odpowiedzialnego za rozwój choroby. Mutacje klasy I-III (G542X, W1282X, R553X, 3950delT; F508del, N1303K; G551D) odpowiadają za ciężką postać mukowiscydozy. Mutacje zaliczane do klasy IV-V (R334W, G314E, R347P, D1152H; 3849+10 kb C>T, 3272-26 A>G) wiążą się z łagodną ekspresją choroby. Mutacje genu *CFTR* należące do III klasy nazywane są mutacjami bramkującymi.

Rokowanie

Mukowiscydoza jest najczęstszą chorobą autosomalną występującą w populacji kaukaskiej, prowadzącą do przedwczesnego zgonu w wyniku uszkodzenia układu oddechowego, rozwoju serca płucnego, niewydolności oddechowej.

Dostępne dane wskazują, że w roku 2011, zarejestrowany w rejestrze chorych prowadzonym przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, najstarszy żyjący pacjent miał 59 lat, przy czym mediana wieku chorych w rejestrze wynosiła 13 lat, a mediana zgonu 21.

Nie ma terapii swoistej na tę chorobę, jednak dzięki postępowi w opiece nad chorymi oraz przeszczepom płuc udaje się wydłużyć czas przeżycia chorego o kilka-kilkanaście lat.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Według różnych źródeł szacuje się, że mukowiscydoza występuje w 1 na 2 500-3 500 urodzeń, a nosicielem genu mukowiscydozy jest co 25-ta osoba. Do 30.09.2010 r. w polskim rejestrze chorych na mukowiscydozę zarejestrowano 1 518 pacjentów, w tym 1 440 żyjących i 78 nieżyjących. Spośród włączonych do rejestru osób, 975 pacjentów (67,7%) stanowi populację dzieci, a pozostałe 32,3% pacjentów stanowią osoby dorosłe.

Najczęstszą na świecie jest mutacja F508del (klasa II), która w Polsce występuje - według różnych źródeł - z częstością 53-73%. Do najbardziej rozpowszechnionych na świecie mutacji bramkujących należy mutacja G551D, której częstość występowania według danych z rejestru chorych prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy wynosi około 0,14%. W opinii ekspertów rozpowszechnienie wszystkich mutacji z grupy III w populacji chorych może wynieść nawet 2%.

Alternatywna technologia medyczna

Z uwagi na genetyczne uwarunkowanie mukowiscydozy nie istnieje leczenie przyczynowe tej choroby. Dostępne jest leczenie objawowe polegające na łagodzeniu dolegliwości choroby.

Terapia mukowiscydozy jest leczeniem wymagającym zaangażowania wielodyscyplinarnego zespołu.

Leczenie wspomagające płuca to między innymi: antybiotykoterapia pomagająca zapobiegać oraz leczyć infekcje, leki rozszerzające drogi oddechowe, leki ułatwiające wykrztuszenie śluzu zalegającego w drogach oddechowych, fizjoterapia klatki piersiowej, w wybranych przypadkach przeszczepienie płuc. Aby wspomóc pracę układu pokarmowego, stosuje się: doustne enzymy pomagające rozkładać składniki pożywienia do lepiej przyswajalnych cząsteczek, specjalną dietę wysokoenergetyczną, bogatobiałkową oraz wysokotłuszczową, suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz enzymów trzustkowych.

Typowa dla mukowiscydozy niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki (dotycząca 80% chorych), wymaga przyjmowania przez całe życie preparatów enzymatycznych.

Ze względu na fakt, iż większość chorych wykazuje objawy niedożywienia z uwagi na zaburzenia trawienia, bardzo istotne znaczenie ma także dieta wysokoenergetyczna i bogatobiałkowa.

Wobec powyższego technologią alternatywną dla ocenianej substancji czynnej w analizowanym problemie zdrowotnym będzie najlepsza opieka standardowa (ang. *best supportive care*; BSC) uwzględniająca szereg technologii medycznych.

W leczeniu pacjentów z mukowiscydozą finansuje się leczenie także w ramach programu lekowego LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ (ICD-10 E 84), z zastosowaniem tobramycyny, gdzie dawkowanie tobramycyny jest następujące: dla dorosłego i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać 28-dniowych naprzemiennych cykli aktywnego leczenia z 28-dniową przerwą w leczeniu (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku). W ramach programu lekowego B.27 dostępne są produkty: Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml oraz Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg/5 ml.

Inne preparaty stosowane w ramach leczenia objawowego mukowiscydozy i refundowane ze środków publicznych to: dieta eliminacyjna z zastosowaniem Milupy cystilac, ipratropii bromidum, Berodual, Pulmozyme, enzymy trzustki, kolistyna, Mukolina (carbocysteina), azytromycyna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Iwakaftor selektywnie wpływa na działanie białka CFTR, tj. *in vitro* iwakaftor powoduje zwiększenie transportu jonów chlorkowych. Dokładny mechanizm działania iwakaftoru w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

Produkt leczniczy Kalydeco wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy (ang.: Cystic Fibrosis, CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Kalydeco posiada status leku sierocego w leczeniu mukowiscydozy.

Obecnie w Polsce produkt leczniczy Kalydeco nie jest finansowany ze środków publicznych.

Wniosek refundacyjny dotyczy objęcia Kalydeco finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu mukowiscydozy (ang.: Cystic Fibrosis, CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Objęcie refundacją miałyby nastąpić w ramach programu lekowego "LECZENIE IWAKAFTOREM MUKOWISCYDOZY ICD-10 E84".

Do programu kwalifikuje się pacjentów w wieku 6 lat i powyżej spełniających łącznie następujące kryteria:

- 1) potwierdzona diagnoza mukowiscydozy;
- 2) potwierdzona obecność mutacji bramkowanie na przynajmniej jednym allelu genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;
- 3) stan kliniczny umożliwiający połykanie tabletek.

W ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie, jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować adekwatną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu, w celu potwierdzenia obecności mutacji zgodnie z zarejestrowanymi przez EMA wskazaniem na co najmniej jednym allelu genu CFTR.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz 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 wnioskodawcy dotyczącej skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru +BSC w bezpośrednim porównaniu do placebo + BSC u pacjentów z mukowiscydozą:

z potwierdzoną mutacją bramkującą G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR, włączono wielośrodkowe z podwójnym zamaskowaniem:

- 2 badania RCT III fazy w grupach równoległych STRIVE 2011 oraz ENVISION 2013 (w badaniu ENVISION tylko populacja pediatryczna N=52 dzieci);
- 2 badania RCT II fazy: jedno typu *dose-ranging* Study 101 2010 (ocena właściwości farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa), przeprowadzone w grupach równoległych, drugie przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (Study 106) (populacja pacjentów z zachowaną funkcją płuc):
 - ocenione na 3-4/5 punktów w skali Jadad;
 - przeprowadzone łącznie na próbie 252 pacjentów;
 - z okresem obserwacji: dla badań III fazy - 48 tygodni; dla badań II fazy 28 dni.

z potwierdzoną mutacją bramkującą inną niż G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D), włączono:

jedno badanie RCT III fazy KONNECTION

- ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad;
- przeprowadzone na próbie 39 pacjentów;
- z okresem obserwacji 8 tygodni.

Z uwagi na heterogeniczność wykorzystanych badań oraz heterogeniczność populacji nie było możliwe wykonanie metaanalizy.

Zidentyfikowano dwa raporty HTA z przeglądem systematycznym bez meta-analizy, oceniające efektywność kliniczną iwakaftoru w leczeniu CF. Zawierają one jednak przedstawione poniżej wyniki badań STRIVE, ENVISION, KONNECTION.

Wyniki

Istotna statystycznie różnica zmian pomiędzy grupami na korzyść iwakaftoru vs placebo została odnotowana:

dla pierwszorzędowego punktu końcowego:

- średnia bezwzględna zmiana wartości FEV_1 (punkty procentowe) wynosiła : 10,6 [8,6; 12,6] i 10,5 [8,5; 12,5] w badaniu STRIVE odpowiednio w 24 i 48 tygodniu ($p < 0,0001$) oraz 12,5 [6,6; 18,3] i 10,0 [4,5; 15,5] ($p < 0,0001$ i $p = 0,0006$) w 24 i 48 tygodniu w badaniu ENVISION oraz w 8 tyg. badania KONNECTION odpowiednio 13,76 [9,94; 17,57] i 10,7 [7,3; 14,11] ($p < 0,0001$) (wg dwóch źródeł: raportu dostarczonego przez Wnioskodawcę [DeBoeck 2014 protocol], a także na podstawie pełnotekstowej publikacji [DeBoeck 2014b]);

dla drugorzędowych punktów końcowych w zakresie jakości życia:

- średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (mierzona stopniem redukcji nasilenia objawów płucnych w skali 100-stopniowej) uległa poprawie o: [] i [] w 24 i 48 tygodniu ([]) w badaniu STRIVE oraz 12,83 [6,71; 18,94] ($p < 0,0001$) i 9,6 [4,5; 14,7] ($p = 0,0004$) w 8 tyg. badania KONNECTION (wg dwóch źródeł informacji jw.);
- średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla rodziców/opiekunów) uległa poprawie o: 5,9 [0,5; 11,4] ($p = 0,033$) w 24 tyg. badania ENVISION;
- średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D uległa poprawie o: [] ([]) w 24 tygodniu i [] ($p = []$) w 48 tygodniu badania STRIVE;

dla drugorzędowych punktów końcowych:

- średnia bezwzględna zmiana wartości FEV_1 [litry]: w 24 tyg. uległa poprawie o 0,4 [0,3; 0,4] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i o 0,236 [0,123; 0,349] ($p = 0,0001$) badania ENVISION oraz w 48 tyg. o 0,4 [0,3; 0,4] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i o 0,2 [0,089; 0,311] ($p = 0,0007$) badania ENVISION;
- średnia względna zmiana wartości FEV_1 [%] uległa poprawie w 24 tyg. o 16,9 [13,6; 20,2] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i o 15,8 ($p < 0,0001$) w badaniu ENVISION oraz w 48 tyg. o 16,8 [13,5; 20,1] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i o 12,8 ($p = 0,0005$) w badaniu ENVISION;
- średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l] uległa poprawie w 24 tyg. o -47,9 [-51,3; -44,5] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i o -54,3 [-61,8; -46,8] ($p < 0,0001$) badania ENVISION oraz w 48 tyg. o -48,1 [-51,5; -44,7] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i o -53,5 [-60,9; -46,0] ($p < 0,0001$) badania ENVISION; w 8 tyg. badania KONNECTION o -49,63 [-57,79; -41,47] i -49,2 [-57,0; -41,4] ($p < 0,0001$) (wg dwóch źródeł informacji jw.);
- średnia bezwzględna zmiana masy ciała [kg] uległa poprawie w 24 tyg. o +2,8 [1,8; 3,7] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i +1,9 [0,9; 2,9] ($p = 0,0004$) badania ENVISION oraz w 48 tyg. o +2,7 [1,3; 4,1] ($p < 0,0001$) w badaniu STRIVE i o +2,8 [1,3; 4,2] ($p = 0,0002$) badania ENVISION; w 8 tyg. badania KONNECTION o 1,67 [0,71; 2,62] ($p = 0,0007$);
- średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała; BMI [kg/m^2] uległa poprawie w 8 tyg. badania KONNECTION o 0,66 [0,34; 0,99] i 0,7 [0,34; 0,99] ($p < 0,0001$) (wg dwóch źródeł informacji jw.);
- średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała dostosowanego do wieku; BMI z-score [punkty] uległa poprawie w 8 tyg. badania KONNECTION o 0,28 [0,12; 0,45] ($p = 0,001$) wg obu źródeł;

Istotności statystycznej nie uzyskano w zakresie jakości życia dla punktów końcowych:

- średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci) w 24 i 48 tygodniu w badaniu ENVISION oraz
- średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla rodziców/opiekunów) w 48 tyg. badania ENVISION.

a także punktów końcowych:

- ryzyko zaostrzenia objawów płucnych, zaostrzenia objawów płucnych wymagającego hospitalizacji a także dożylniej antybiotykoterapii oraz w zakresie częstości występowania zaostrzenia objawów płucnych będącego wskazaniem do hospitalizacji pacjenta w badaniu KONNECTION;
- występowania zaostrzenia objawów płucnych wymagającego hospitalizacji, a także zaostrzenia objawów płucnych wymagającego dożylniej antybiotykoterapii, w badaniu STRIVE (48 tyg.).

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazały, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (STRIVE (48 tyg.), RR/Peto OR [95% CI] 0,57 [0,36; 0,89], $p < 0,05$, NNT = 6 [4; 28]), w tym wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych (STRIVE (48 tyg.), RR/Peto OR [95% CI] 0,40 [0,21; 0,73], $p < 0,05$, NNT = 5 [4; 14]).

Brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia następujących punktów końcowych:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs), jakiegokolwiek AEs związane z leczeniem, AEs o łagodnym nasileniu, AEs o umiarkowanym nasileniu, AEs o poważnym nasileniu, ciężkie (ang. *serious*) AEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do zaburzenia schematu leczenia, AEs prowadzące do zaburzenia schematu leczenia związane z leczeniem, AEs prowadzące do zaprzestania leczenia, AEs prowadzące do zaprzestania leczenia związane z leczeniem.

Istotnie statystycznie zdarzenia niepożądane raportowane z częstością $\geq 10\%$ (często) w którejkolwiek z grup:

- mniejsze w grupie iwakaftoru było: zaostrzenie objawów płucnych: RR [95% CI], 0,64 (0,47; 0,86), $p < 0,05$, NNT=5 [3; 13]; pogorszenie funkcji płuc; wynik testu: RR [95% CI], 0,26 [0,08; 0,82], $p < 0,05$, NNT=10 [5; 52]; (STRIVE 48 tyg.)
- większe w grupie iwakaftoru było: ryzyko wystąpienia wysypki RD = 0,09 [0; 0,18], $p = 0,04$, NNH=11 [6; 315]; zawrotów głowy: RR [95% CI], 9,40 [1,61; 56,39], $p < 0,05$, NNH=10 [6; 28]; (STRIVE 48 tyg.) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; ogółem: RR [95% CI], 4,38 [1,17; 17,32], $p < 0,05$, NNH = 6 [3; 41]; (KONNECTION 8 tyg.)

Brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych punktów końcowych w badaniu STRIVE i KONNECTION; wszystkich punktów końcowych w badaniu ENVISION i Study 106: zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (ogółem), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (ogółem), zaburzeń układu nerwowego (ogółem), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, bakterii w płwocinie, alergii sezonowej, wymiotów, rzęzenia, krwioplucia, gorączki, zapalenia nosogardła, zapalenia ucha środkowego, zaparcia, biegunki, wodnistego wycieku z nosa, mokrego kaszlu, nudności, bólu brzucha i górnej części brzucha, świszczącego oddechu, zapalenia oskrzeli, zapalenia zatok, niedrożności nosa,

bólu jamy ustnej i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu głowy, kaszlu, infekcji/ zakażeń (ogółem).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Europejska Agencja ds. Leków (EMA) – Okresowy raport o działaniach niepożądanych (ang. *Periodic Safety Update Reports; PSUR*) 2013 - w raporcie obejmującym okres od 23 lipca 2012 roku do 23 stycznia 2013 roku wskazano, że:
 - 15% działań niepożądanych (ADR) raportowanych w trakcie stosowania iwakaftoru w praktyce klinicznej dotyczyło wystąpienia wysypki skórnej - żaden przypadek nie był ciężki;
 - 7% zgłaszanych działań niepożądanych dotyczyło zawrotów głowy oraz omdleń, które nie miały ciężkiego nasilenia oraz raportowano 2 przypadki omdleń o ciężkim charakterze;
 - ból głowy był działaniem niepożądaniem, które stanowiło 20% wszystkich zgłaszanych przypadków (1 wymagał hospitalizacji).

Komitet Oceniający przy EMA wnioskuje o wprowadzenie odpowiednich zmian w ChPL Kalydeco, ponieważ działania niepożądane, takie jak: ból głowy, zawroty głowy i wysypka były dotychczas opisane w ChPL jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Produkt leczniczy Kalydeco należy do leków dodatkowo monitorowanych.

- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) 2014 - analiza wyników kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie 353 pacjentów z mukowiscydozą oraz mutacją G551D co najmniej jednego allelu genu *CFTR* lub mutacją F508del na obu allelach wskazała, że:
 - do najczęściej raportowanych działań niepożądanych u 221 chorych z mutacją *G551D* lub *F508del* otrzymujących iwakaftor należały: ból głowy (17%), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), niedrożność nosa (16%), nudności (10%), wysypka (10%), nieżyt nosa (6%), zawroty głowy (5%), ból stawów (5%) oraz obecność bakterii w płwocinie (5%).
 - do działań niepożądanych określonych jako ciężkie (ang. *serious*) i częściej raportowanych w trakcie podawania iwakaftoru, należały: ból brzucha, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz hipoglikemia.
 - do innych działań niepożądanych obserwowanych częściej u pacjentów otrzymujących iwakaftor niż u chorych otrzymujących placebo i raportowanych z częstością od 4 do 7% należały: nieżyt nosa, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, obecność bakterii w płwocinie, wzrost stężenia glukozy we krwi, ból stawów, ból w obrębie klatki piersiowej, ból mięśni (mialgia), ból zatok/głowy, rumień w obrębie gardła, ból opłucnej, niedrożność/uczucie zatkania zatok, świszczący oddech, trądzik.

Nie raportowano przypadków przedawkowania preparatu leczniczego Kalydeco. Najwyższa, pojedyncza dawka iwakaftoru zastosowana w badaniach klinicznych wynosiła 800 mg, a jej podanie w formie roztworu nie wiązało się z wystąpieniem określonych działań niepożądanych. Najwyższa, powtarzalna dawka iwakaftoru wynosiła 450 mg (tabletki) i podawana była co 12 godzin przez 4,5 dnia u zdrowych ochotników w badaniu oceniającym wpływ preparatu na wyniki badania EKG. Do działań niepożądanych raportowanych częściej w grupie badanej niż w grupie placebo należały zawroty głowy oraz biegunka.

Skuteczność praktyczna

W analizie uwzględniono retrospektywne badanie Barry 2014, które jest jedynym z odnalezionych badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, o charakterze porównawczym. W badaniu uczestniczyło 21 dorosłych pacjentów ze średnią wieku 22 lata (20-31) z ciężkim nasileniem objawów płucnych ($FEV_1 < 40\%$; oczekiwanie na przeszczep płuc) i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej

jednym allelu genu *CFTR*. Grupę kontrolną stanowiło 35 chorych (średnia wieku 23 lata (21-27)) z rozpoznaniem mutacji innych niż mutacja G551D (F508del/F508del, po dwie osoby z F508del/R117H i F508del/V520F i po jednej z mutacją F508del/3007DelG, F508del/3849+10kbC T, F508del/N1303K, F598del/R347T, F508del/G85E, F508del/R560T, F508del/other). Dane zostały zebrane po upływie 237 dni (mediana, zakres: 125-270 dni) od rozpoczęcia stosowania iwakaftoru.

W grupie badanej zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany FEV₁, FVC, liczbie dni antybiotykoterapii podawanej w warunkach szpitalnych oraz całkowitej liczbie dni antybiotykoterapii (niezależnie od warunków podania).

W badaniu nie zaobserwowano różnic IS w odniesieniu do następujących punktów końcowych: masa ciała, BMI, poziom HbA1c, krzywa FVC, krzywa FEV₁, liczba dni antybiotykoterapii podawanej doustnie i podawanej w warunkach domowych.

Zgodnie z ChPL dla produktu Kalydeco do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów otrzymujących iwakaftor należały: ból brzucha (15,6% w porównaniu do 12,5% w grupie placebo), biegunka (12,8% w porównaniu do 9,6% w grupie placebo), zawroty głowy (9,2% w porównaniu do 1,0% w grupie placebo), wysypka (12,8% w porównaniu do 6,7% w grupie placebo), reakcje ze strony górnych dróg oddechowych, w tym zakażenie górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, zaczerwienienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, niedrożność zatok oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej (63,3% w porównaniu do 50,0% w grupie placebo), ból głowy (23,9% w porównaniu do 16,3% w grupie placebo) oraz obecność bakterii w płwocinie (7,3% w porównaniu do 3,8% w grupie placebo). Jeden pacjent leczony iwakaftorem zgłosił ciężkie działanie niepożądane, jakim był ból brzucha.

Działania niepożądane zidentyfikowane u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D co najmniej jednego allelu występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: ból głowy, zawroty głowy, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, biegunka, ból brzucha, wysypka.

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii na podstawie wyników powyższych badań należy mieć na uwadze, że na niepewność wnioskowania i oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- do oceny efektywności klinicznej ocenianej technologii stosowano surogatowe punkty końcowe; brak jest informacji, w jakim stopniu surogatowe punkty końcowe, w tym zmiany oceniane w postaci FEV₁, przekładają się na przeżycie pacjentów z mukowiscydozą, czy są klinicznie istotne dla pacjenta, czy jest związek pomiędzy objawami mukowiscydozy i oceną spirometryczną;
- analiza włączonych do przeglądu badań wskazuje na stosowanie w ich trakcie leczenia objawowego mukowiscydozy. Wśród leków stosowanych jako BSC wymienione w badaniach są także leki rozszerzające oskrzela. Trudno jest zatem na podstawie takich badań wnioskować o wpływie iwakaftoru na zmiany funkcji płuc (w postaci FEV₁), bo nie ma pewności, w jakim stopniu zmiana FEV₁ jest wynikiem działania technologii wnioskowanej, a w jakim - leków rozszerzających oskrzela;
- w warunkach polskich udział pacjentów pediatrycznych w ogólnej populacji chorych na mukowiscydozę sięga 2/3; średnio wiek pacjentów wynosi 13 lat i 9 miesięcy, a mediana 13 lat; w analizowanej populacji reprezentacja pacjentów pediatrycznych jest określona na 22% (STRIVE), a średnia wieku na 25,5 (12–53); średnia wieku w publikacji Davies wynosi 19,8 lat (zakres 9–43) oraz 13,4 roku życia (zakres 8–33) oraz 23,8 roku (zakres: 6 to 57) i 21,7 lat (zakres: 6 to 47) w badaniu *KONNECTION* - 19 pacjentów miało mniej niż 18 lat, a 20 pacjentów powyżej 18 lat; wnioskodawca sam ocenia populację pediatryczną na 22,2%;

trudno jest potwierdzić, że struktura populacji objęta cytowanymi badaniami odpowiada strukturze populacji polskiej;

- zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wykonane w populacji pacjentów z potwierdzoną mutacją bramkującą inną niż G551D (*KONNECTION*) obejmujące tylko 39 uczestników;
- badanie *Davies i wsp. 2013* przeprowadzono na populacji pacjentów z zachowaną funkcją płuc. Nie jest to populacja, którą można by uznać za odpowiadającą docelowej populacji polskiej; wśród chorych na mukowiscydozę, najczęściej manifestują się objawy za strony układu oddechowego;
- pozostałe badania dotyczą pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji płuc; zastosowany w przytaczanych badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy ocenia zmianę zaburzeń wentylacyjnych mierzonych parametrem FEV₁; tymczasem większości chorych z mukowiscydozą dotyczą zmiany w układzie oddechowym, kwalifikujące się do przeszczepu płuc, a które są następnie główną przyczyną zgonu; populacja docelowa może nie odpowiadać populacji poddanej przytaczanym badaniom pod względem stopnia ciężkości choroby w zakresie objawów płucnych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie 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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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.

Analizę ekonomiczną wnioskodawca przeprowadził z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy w 80-letnim (dożywotnumi) horyzoncie czasowym. W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną. Zastosowano technikę kosztów-użyteczności.

Z uwagi na poczynione przez wnioskodawcę założenia co do m. in. efektywności klinicznej w populacji objętej projektem programu lekowego, stopnia zużycia leku, redukcji ceny po wygaśnięciu wyłączności rynkowej, które w opinii Agencji nie odpowiadają rzeczywistej praktyce, opiniom ekspertów i realiom systemu, Agencja wykonała obliczenia własne.

W obliczeniach własnych zdecydowano się na przyjęcie zużycia leku zgodnie z ustalonym w badaniu wskaźnikiem adherencji – 91%, bez uwzględnienia dalszego zmniejszania dawkowania (do 85,5%) wynikającego z przyjmowania silnych lub umiarkowanie silnych inhibitorów CYP3A bądź niewydolności wątroby.

Wówczas wartość współczynnika ICUR wynosi ok. 1,77 mln PLN z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz 1,76 mln PLN z perspektywy społecznej.

Jeżeli ponadto wyeliminowane zostanie niezasadne zdaniem Agencji założenie o 90% redukcji ceny leku po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej, wartość współczynnika ICUR rośnie do 2,96 mln PLN z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz 2,95 mln PLN z perspektywy społecznej.

Przy przyjęciu powyższych założeń progowe ceny zbytu netto za opakowanie produktu Kalydeco wynoszą:

- z perspektywy płatnika publicznego 2 410,0109 PLN;
- z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy 2 400,6769 PLN;
- z perspektywy społecznej 2 866,6640 PLN.

Zaznaczyć należy, że całkowite roczne koszty (PLN) bezpośrednie medyczne leczenia mukowiscydozy w Polsce oszacowane przez wnioskodawcę (na podstawie trzech źródeł) wynoszą średnio z perspektywy:

- płatnika publicznego od 17 433,95 do 86 930,58 zł;
- pacjenta od 5 476,89 zł do 7 714,47 zł;
- w tym koszty farmakoterapii z perspektywy:
 - płatnika publicznego 23 264,11 – 26 595,91;
 - pacjenta 6 059,53 – 8 970,00.

Całkowity zdyskontowany koszt Kalydeco z perspektywy płatnika publicznego w przeliczeniu na 1 pacjenta wnioskodawca oszacował na poziomie

Całkowity koszt stosowania Kalydeco i opieki standardowej u pacjentów z mukowiscydozą wnioskodawca oszacował w PLN z perspektywy:

- płatnika publicznego: na 8 mln 77 tys., przy czym koszt opieki standardowej na 516 tys.;
- pacjenta: na 8 mln 180 tys.; przy czym koszt opieki standardowej na 618 tys.;
- społecznej: na 8 mln 353 tys. przy czym koszt opieki standardowej na 873 tys.

Należy zaznaczyć, że pomimo zweryfikowania założeń wnioskodawcy i wykonania obliczeń własnych przez Agencję, przeprowadzenie rzetelnej oceny ekonomicznej wnioskowanej populacji jest dodatkowo utrudnione i obciążone niepewnością z uwagi na:

- modelowanie efektów zdrowotnych (przeżycia pacjentów) przeprowadzone zostało z zastosowaniem surogatowych punktów końcowych, gdzie ponadto ekstrapolowano wyniki na dłuższy niż w badaniach horyzont czasowy.
- ograniczone dostępne dane dotyczące populacji polskiej oraz efektywności wnioskowanej technologii w tej populacji; opracowania polskie z 2011 r. wskazują, że mediana wieku polskich pacjentów wynosi około 13 lat, mediana zgonu około 21 lat, a najstarszy pacjent może mieć lat około 60-ciu;

- projekt wnioskowanego programu lekowego zawiera wymóg ograniczenia dawkowania u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby lub stosujących silne lub umiarkowanie silne inhibitory izoenzymu CYP3A; obniżenie dawkowania może powodować odmienną efektywność kliniczną niż uzyskana w wykorzystanych badaniach
- należy wskazać również na fakt, że efektywność kliniczną iwakaftoru w badaniu oceniano u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji płuc;
- struktura wiekowa populacji polskiej wydaje się nie być zgodna z przedstawioną przez wnioskodawcę, który wskazał odsetek wiekowy 6-11 lat na poziomie 22,2%, podczas gdy polskie źródła określają, że w populacji polskiej 67,7% to dzieci (w populacji objętej modelem była to grupa 42,46 %);

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. nr 122, poz.696 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.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu (BSC).

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.

Analiza wpływu na budżet płatnika dostarczona przez wnioskodawcę została przygotowana z założeniem perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w trzyletnim horyzoncie czasowym (2015 – 2017). Populację docelową pacjentów wnioskodawca określił na podstawie szacunków ekspertów oraz wskaźników epidemiologicznych rozpowszechnienia poszczególnych typów mutacji wśród pacjentów z mukowiscydozą.

Agencja wykonała obliczenia własne szacując inkrementalny koszt dla płatnika publicznego stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do jednego pacjenta. W analizie uwzględniono szacowanie populacji na podstawie danych NFZ i danych epidemiologicznych oraz informacji uzyskanych od ekspertów Agencji, określone na poziomie 9 pacjentów.

W przypadku objęcia leku wnioskowanego refundacją, inkrementalne koszty roczne na jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o 949 846 PLN, zakładając przyjmowanie średnio [redacted] pełnej dawki iwakaftoru lub o 1 111 183 PLN zakładając pełne dawkowanie iwakaftoru w ciągu całego roku.

Mając jednak na uwadze opinie ekspertów szacujące na poziomie 2% przypuszczalną docelową populację pacjentów z mutacjami bramkującymi, kwalifikujących się do wnioskowanego programu, inkrementalny wzrost rocznych całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego dla tej populacji (12 pacjentów) może sięgać wartości 13 334 199 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zauważyć, że w załączonym opisie programu lekowego jednym z kryteriów wykluczających kwalifikację do programu jest „mutacja G551D-CFTR oraz wartość $FEV_1 < 40\%$ ”, przy czym należy podkreślić, że lek nie jest przeciwwskazany u chorych z $FEV_1 < 40\%$.

Z takiego zapisu w programie jednoznacznie wynika, że chorzy z innymi mutacjami niż G551D wymienionymi w programie, mogą być kwalifikowani do programu pomimo $FEV_1 < 40\%$. Taki zapis dyskryminuje chorych z najczęstszą spośród mutacji bramkujących i w nieuzasadniony sposób ogranicza dostęp do leku osób w cięższych stanach.

Także trwała poprawa funkcji płuc, jako kryterium zakończenia udziału w programie, powinna być zdecydowanie inaczej określona. Mukowiscydoza jest chorobą postępującą i w długim okresie pomimo leczenia iwakaftorem należy się spodziewać naturalnego pogorszenia funkcji płuc, choć zachodzącego znacznie wolniej niż bez podawania leku.

Ponadto tak zaproponowany tytuł wnioskowanego programu może wprowadzać w błąd i sugerować, że program obejmuje wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną mukowiscydozą, podczas gdy faktycznie dotyczy wybranej subpopulacji pacjentów, u których występuje określona mutacja bramkowania na przynajmniej jednym allele genu CFTR.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku odnośnie analizy racjonalizacyjnej, przedstawił propozycje polegające na objęciu refundacją produktów biopodobnych dla cetuximabum – Erbitux lub palivizumabum – Synagis, z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25%.

Oszacowano, że realizacja proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli uzyskać oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości: 4,75 mln PLN w 2015 roku, 8,08 mln PLN w 2016 roku oraz 8,06 mln PLN w 2017 roku, tj. 20,89 mln PLN w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Uzyskane oszczędności przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych i wynoszących 2,85 mln PLN (1,90 mln PLN – 5,70 mln PLN) każdego roku trwania programu lekowego.

W opinii wnioskodawcy wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej 3,79 mln PLN w okresie 3 lat.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania wytycznych krajowych i zagranicznych stosowania praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą zidentyfikowano zalecenia następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy – zlecenia z 2009 roku nie zawierają informacji dotyczących stosowania iwakaftoru;
- NICE – jest w trakcie przygotowywania rekomendacji dotyczącej diagnostyki i leczenia mukowiscydozy;
- Brytyjskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2014 roku przez ekspertów z tzw. *Paediatric Cystic Fibrosis Team*, dla *Royal Brompton Hospital*, zawierają informacje o możliwości zastosowania innowacyjnej terapii za pomocą iwakaftoru;
- NHS (ang. *National Health Service*) w 2012 r. przyjął Kalydeco do stosowania u chorych w wieku powyżej 6. roku życia i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. w ramach specjalistycznego programu zdrowotnego;
- amerykańskie wytyczne z 2013 roku *Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee* we współpracy z organizacją *Cystic Fibrosis Foundation* wskazują na iwakaftor, którego przewlekłe stosowanie u chorych w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D genu *CFTR* jest zalecane w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia i redukcji ryzyka zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej;
- wytyczne amerykańskie *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* 2014 rekomendują iwakaftor w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*, jeśli nie występują żadne przeciwwskazania do zastosowania leku. Natomiast, iwakaftor nie jest zalecany w terapii mukowiscydozy u pacjentów z innymi mutacjami w genie *CFTR* ze względu na: brak badań klinicznych dotyczących skuteczności leku u chorych z inną mutacją niż G551D w genie *CFTR* oraz brak danych klinicznych wskazujących na skuteczność leku u chorych z mutacją F508del w genie *CFTR*;
- Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. *European Cystic Fibrosis Society*) 2014 - brak wytycznych dotyczących zastosowania iwakaftoru w leczeniu chorych na mukowiscydozę.

W zakresie finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych odnaleziono 2 rekomendacje negatywne (AWMSG, SMC) i 4 rekomendacje pozytywne (HAS, IQWIG, PBAC, CADTH). Dwie organizacje nie wydały rekomendacji (NICE, SBU):

- The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – brak rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco. Zgodnie z decyzją z 2012 roku, stosowanie preparatu będzie finansowane ze środków publicznych w ramach specjalistycznego programu lekowego (ang. Patient Access Scheme) realizowanego przez National Health Service (NHS) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku powyżej 6 lat z udokumentowaną mutacją G551D;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych w ramach NHS Wales ponieważ koszty terapii przewyższają korzyści kliniczne, jednak preparat ten będzie finansowany przy udziale NHS Wales w przypadku wybranych pacjentów kwalifikujących się do udziału w specjalistycznym programie lekowym;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w ramach NHS Scotland z uwagi na wysoki koszt leczenia oraz brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny szczegółowej analizy farmakoekonomicznej, jednak Kalydeco może być finansowane ze środków publicznych w ramach nowo wprowadzonego mechanizmu legislacyjnego Patient Access Scheme mającego na celu zwiększenie dostępu chorych do leków sierocych;

- Haute Autorité de Santé (HAS) - pozytywna rekomendacja dotyczy stosowania leku u chorych powyżej 6. roku życia z potwierdzoną mutacją G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R; stopień współfinansowania wynosi 65%;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – pozytywna rekomendacja w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w przypadku leczenia chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) - brak rekomendacji;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – wydał pozytywną rekomendację w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych (Section 100; Highly Specialised Drugs Program) w przypadku leczenia chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją G551D, G178R, G551S, S549N, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - pozytywna rekomendacja w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w leczeniu mukowiscydozy u chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją G551D, przy spełnieniu następujących warunków: istotnej redukcji ceny leku, określeniu szczegółowych kryteriów klinicznych odnoszących się do zaprzestania terapii w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Wnioskowany produkt leczniczy:

- jest refundowany w 13 krajach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA);
- ze 100% poziomem refundacji, w jednym (Grecja) o zbliżonym do polskiego poziomie PKB;
- w krajach: Hiszpania, Francja, Irlandia, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania, bez ograniczeń;
- w krajach Austria, Dania, Grecja, Norwegia, Szwecja, oficjalna refundacja nie dotyczy mutacji bramkowania genu G551D ze względu na małą liczbę pacjentów;
- w Holandii oficjalna refundacja dotyczy mutacji bramkowania genu G551D, a w zakresie pozostałych mutacji proces jest w toku;
- we Włoszech pacjenci mają refundowany koszt leczenia poprzez system importu docelowego, a proces oficjalnej refundacji jest w toku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.04.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.101.(7).2015/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Kalydeco; ivacaftor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; 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 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (iwakaftor), EAN: 5909991200725, w ramach programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (iwakaftor), EAN: 5909991200725, w ramach programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84". Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-21/2015.
2. <http://www.diag.pl/Artykul.10+M50e6eebcafc.0.html> - Lek. med. Magdalena Zasada

3. <http://www.ptwm.org.pl/o-mukowiscydozie>
4. <http://www.pcfs.pl/156,edukacja.html>
5. <http://www.ibb.waw.pl/~ptgc/download/cbavd.pdf>; prof. dr hab. n. med. Tadeusz Mazurczak, IDENTYFIKACJA MUTACJI I ZMIAN POLIMORFICZNYCH W GENIE CFTR
6. <http://www.genet.sickkids.on.ca/LinkPage.html>
7. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/212709/index.pdf>