



**PRODUKT LECZNICZY KALYDECO® (IWAKAFTOR)
W LECZENIU MUKOWISCYDOZY U PACJENTÓW Z MUTACJĄ
G551D LUB INNYMI MUTACJAMI BRAMKUJĄCYMI W OBRĘBIE
GENU *CFTR***

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień–grudzień 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH Josephspitalstraße 15/4. Stock, 80331 München Niemcy</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	10
2.2. PATOFIZJOLOGIA MUKOWISCYDOZY	11
2.3. EPIDEMIOLOGIA MUKOWISCYDOZY	13
2.4. ROZPOZNANIE I PRZEBIEG MUKOWISCYDOZY.....	16
2.5. METODY LECZENIA MUKOWISCYDOZY	20
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	24
2.7. MUKOWISCYDOZA JAKO CHOROBA RZADKA.....	27
2.8. PROGRAM LEKOWY	29
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	31
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	32
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	32
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI	34
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	34
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	35
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	37
7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE	37
7.2. ASPEKTY KOSZTOWE.....	39
8. BIBLIOGRAFIA	42
9. SPIS TABEL.....	45
10. ANEKS	46
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KALYDECO®	46

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AMP	Adenozynomonofosforan
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
ATP	Adenozynotrifosforan
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka podtrzymująca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CF	ang. <i>Cystic Fibrosis</i> ; Mukowiscydoza
CFRD	ang. <i>Cystic Fibrosis Related Diabetes</i> ; Cukrzyca uwarunkowana mukowiscydozą
CFQ-R	ang. <i>Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire-Revised</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę
CFTR	ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene</i> ; Gen kodujący białko CFTR znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 7.
CFTR	ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein</i> ; Białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej, kodowane przez gen <i>CFTR</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
DIOS	ang. <i>Distal Intestinal Obstruction Syndrome</i> ; Zespół dystalnej niedrożności jelit
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV ₁	ang. <i>Forced Expiratory Volume In 1 Second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	ang. <i>Forced Vital Capacity</i> ; Natężona pojemność życiowa płuc
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
IRT	Immunoreaktywny trypsynogen
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MATIO	Nazwa Fundacji Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę
MRSA	ang. <i>Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus</i> ; Oporny na metycylinę gronkowiec złocisty
NaCl	Chlorek sodu (0,9% roztwór chlorku sodu to sól fizjologiczna)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health System</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
OB	Odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
RTG	Rentgenografia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [28]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w mutacją G551D lub innymi mutacjami typu bramkującego, takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w analizowanym wskazaniu w ramach Programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

SCHEMAT PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią chorzy na mukowiscydozę z potwierdzoną mutacją G551D lub jedną z 8 innych mutacji typu bramkującego tj.: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®),

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), którą stanowi podanie placebo oraz najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*; BSC),

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie definiowana jako spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie poniżej 60 mmol/l lub spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem oraz odpowiedź na leczenie definiowana jako absolutne zwiększenie wartości FEV1% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem (zgodnie z proponowanym programem lekowym [45]), wzrost wartości

natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej - FEV₁, zwiększenie bezwzględnej masy ciała/ wskaźnika masy ciała, redukcja stężenia chlorków w pocie, zmniejszenie stopnia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, a także redukcja ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, redukcja ryzyka hospitalizacji/ antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia objawów płucnych, jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D) oraz oceny profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz ryzyko wycofania z badania/ zgonu w powodu działań niepożądanych).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Mukowiscydoza jest chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, o ogólnoustrojowych i zróżnicowanych objawach klinicznych, wraz z chronicznymi i postępującymi schorzeniami współistniejącymi prowadzącymi ostatecznie do przedwczesnego zgonu. Główną przyczyną zgonu chorych na mukowiscydozę jest postępująca utrata funkcji płuc, przechodząca w skrajną niewydolność oddechową w wyniku schorzeń pierwotnie związanych z zaleganiem w drogach oddechowych gęstej, trudnej do usunięcia śluzowej wydzieliny. Przebieg choroby i rokowanie pogarszają przewlekłe infekcje o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* [1], [2], [3]. Mukowiscydoza manifestuje się również zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, zespołem niedrożności jelit, niepłodnością męską oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie [1], [3]. Jak dotąd mukowiscydoza pozostaje chorobą nieuleczalną, a o długości i jakości życia chorych decydują przede wszystkim zmiany w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju [35]. Przyczyną mukowiscydozy są mutacje w obrębie genu *CFTR*, który koduje białko transbłonowe, będące kanałem chlorkowym w wyspecjalizowanych komórkach nabłonkowych obecnych m.in. w jelitach, trzustce i płucach [1], [3].

W oparciu o dane epidemiologiczne częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi około 1:5000 [4], [7], a według szacunków ośrodka Genomed

wykonującego testy genetyczne, 1,5 miliona Polaków jest bezobjawowymi nosicielami defektu genetycznego w obrębie genu *CFTR*, co oznacza, że nosicielem genu mukowiscydozy jest co 25-ta osoba w Polsce [5], [12]. Najczęstszą mutacją występującą w Polsce jest mutacja II klasy - F508del [5], [14], natomiast na podstawie danych literaturowych z 2002 roku [13] oszacowana częstość występowania mutacji G551D w populacji polskiej wynosiła 0,5%, podczas gdy dane z rejestru Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2010 roku wskazują już tylko na 0,14% [14]. Częstość występowania w populacji polskiej pozostałych mutacji bramkujących uwzględnionych we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Kalydeco® może być trudna do oszacowania. Mukowiscydoza, ze względu na częstość występowania, spełnia kryteria definicji choroby rzadkiej [30]-[32].

Ze względu na uwarunkowanie genetyczne choroby, nie istnieje leczenie przyczynowe mukowiscydozy, a choroba nadal pozostaje nieuleczalna. Poznanie molekularnych mechanizmów prowadzących do dysfunkcji białka transbłonowego *CFTR* umożliwiło naukowcom zaprojektowanie cząsteczki mogącej bezpośrednio oddziaływać na defekty genetyczne leżące u podstaw choroby. Iwakaftor (produkt leczniczy Kalydeco®) określany jako potencjalizator białka *CFTR* jest pierwszym dopuszczonym do obrotu lekiem na mukowiscydozę działającym przyczynowo i zwiększającym aktywność niesprawnych kanałów transbłonowych u chorych z mutacją G551D lub 8 innymi typami mutacji bramkujących, takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* [9]. Wyniki zakończonych, jak i obserwacje z trwających badań klinicznych II i III fazy (zaprojektowanych we współpracy amerykańskiej agencji FDA oraz europejskiej agencji EMA), a także wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że iwakaftor jest preparatem o unikalnej skuteczności klinicznej w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów dorosłych, młodzieży, jak i dzieci powyżej 6. roku życia z ww. typami mutacji bramkujących. Produkt leczniczy Kalydeco® w dniu 8 lipca 2008 roku został desygnowany jako lek sierocy stosowany w leczeniu mukowiscydozy [15], [33]. Mając na uwadze częstość występowania mukowiscydozy, progresywny i nieuleczalny charakter choroby, jak i innowacyjność oraz udokumentowaną skuteczność leku, produkt leczniczy Kalydeco® można określić jako preparat mający

priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych (obecnie ze środków NFZ refundowane jest tylko stosowanie wziewnej tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc o etiologii *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy [46]).

Ponieważ leczenie chorych na mukowiscydozę opiera się na terapii objawowej, a interwencja wnioskowana tj. iwakaftor stanowi pierwszy i przełomowy preparat oddziałujący na przyczynę wystąpienia objawów choroby, jedynym odpowiednim komparatorem tj. technologią opcjonalną w analizowanym problemie zdrowotnym będzie podanie placebo oraz najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*; BSC).

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, brytyjskie oraz amerykańskie, rekomendują leczenie iwakaftorem u chorych na mukowiscydozę w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia i redukcji ryzyka zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej [41], [40],[46].

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali do tej pory (stan na: grudzień 2014) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie do stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy [29]. Stosowanie iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy i jego współfinansowanie ze środków publicznych jest rekomendowane przez takie agencje HTA, jak: francuska HAS [20]-[21], niemiecka IQWiG [22]-[23], australijska PBAC [25]-[26] oraz kanadyjska CADTH [27]. Jednocześnie, pozytywne rekomendacje w zakresie finansowania preparatu odnoszą się do podawania iwakaftoru w ramach specjalistycznych programów terapeutycznych, w ramach których leczenie jest/ byłoby ściśle monitorowane, a kryteria kwalifikacji chorych dokładnie określone (np. zależne od typu potwierdzonej mutacji genu *CFTR*). Brytyjska agencja NICE [38] oraz szwedzka SBU [24] nie wydały dotychczas żadnych stanowisk w zakresie stosowania/ finansowania produktu leczniczego Kalydeco®, z kolei walijska agencja AWMSG [18] oraz szkocka – SMC [19] wydały negatywne rekomendacje. Jednocześnie, organy właściwe do nadzorowania Narodowej Służby Zdrowia w Wielkiej Brytanii (tj. *NHS England*, *NHS Wales* oraz *NHS Scotland*) zapewniają wybranym chorym dostęp do terapii

iwakaftorem w ramach specjalnych programów zdrowotnych [17], [18], [19].

WNIOSKI	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH		ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO		

Obecnie produkt leczniczy Kalydeco® (iwakaftor) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Firma Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku ≥ 6 lat, z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej na co najmniej jednym allelu genu CFTR.

W opracowaniu rozważano obecność następujących mutacji bramkujących na co najmniej jednym allelu genu CFTR: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D (aktualnie zarejestrowane wskazanie [34], [50]; grudzień 2014 roku).

Za najodpowiedniejszy sposób refundacji produktu leczniczego Kalydeco® w analizowanym wskazaniu uznano wprowadzenie programu lekowego.

Za finansowaniem produktu leczniczego Kalydeco® w ramach programu lekowego przemawia przede wszystkim zastosowanie produktu w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Założono, że produkt leczniczy Kalydeco® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach osobnej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku w art. 15 ust. 2 i 3 [47]).

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [47] ustalono, że produkt Kalydeco® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w mutacją G551D lub innymi mutacjami typu bramkującego, takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Kalydeco®, iwakaftor) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących iwakaftoru w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (iwakator; produkt leczniczy Kalydeco®), stanowią chorzy na mukowiscydozę z mutacją G551D lub mutacją typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) kodującego białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej [34].

W opracowaniu rozważano obecność mutacji genu *CFTR* wynikających z aktualnie zarejestrowanego wskazanie [34], [50] (grudzień 2014 roku).

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Mukowiscydoza inaczej zwłóknienie torbielowate (ang. *cystic fibrosis*; CF) jest chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, o ogólnoustrojowych i zróżnicowanych objawach klinicznych, wraz z chronicznymi i postępującymi schorzeniami współistniejącymi prowadzącymi ostatecznie do przedwczesnego zgonu. Mukowiscydoza jest jednocześnie najczęstszą letalną chorobą autosomalną występującą w populacji kaukaskiej [2], [3], [35].

Główną przyczyną zgonu chorych na mukowiscydozę jest postępująca utrata funkcji płuc, schorzenia w obrębie układu oddechowego o charakterze obturacyjnym i pierwotnie związane z zaleganiem gęstej, trudnej do usunięcia śluzowej wydzieliny, częste i przewlekłe infekcje płuc, które przechodzą w skrajną niewydolność oddechową powodowaną rozległymi uszkodzeniami utkania płuc i ich zwłóknieniem. Związane jest to również z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi dolnych dróg oddechowych o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Staphylococcus aureus*. Połączenie zmian obturacyjnych, zmian zapalnych oraz infekcji prowadzi do zgonu z przyczyn płucnych u ponad 90% chorych na mukowiscydozę. Mukowiscydoza manifestuje się również zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, zespołem niedrożności jelit, niepłodnością męską oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie [1], [3].

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) [35].

Pojedyncze, izolowane objawy u pacjentów, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację w obrębie genu *CFTR*, nie są klasyfikowane jako mukowiscydoza. Zalicza się je do grupy chorób zależnych od mutacji *CFTR* (ang. *CFTR-related disorders*). Są to:

- przewlekłe zapalenie trzustki,
- alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna
- rozsiane rozstrzenie oskrzeli,
- rozsiane zapalenie oskrzelików (*panbronchiolitis*),
- azoospermia obstrukcyjna,
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- przejściowa hipertrypsynogenemia noworodków [35].

Jak dotąd mukowiscydoza pozostaje chorobą nieuleczalną. O długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę decydują przede wszystkim zmiany w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju [35].

2.2. PATOFIZJOLOGIA MUKOWISCYDOZY

Przyczyną mukowiscydozy są mutacje w obrębie genu *CFTR*, położonego na długim ramieniu chromosomu 7., który koduje białko transbłonowe - CFTR, będące kanałem chlorkowym regulowanym przez cykliczny AMP i znajdujące się w błonie szczytowej wyspecjalizowanych komórek nabłonkowych obecnych między innymi w jelitach, trzustce i płucach [1], [3].

Wynikiem mutacji genu *CFTR* jest brak lub obniżenie poziomu produkcji białka CFTR, lub produkcja białka o nieprawidłowym działaniu, z kolei, efektem nieprawidłowej funkcji lub braku białka CFTR jest zaburzenie transportu jonów chlorkowych przez błony komórkowe oraz zwiększenie absorpcji jonów sodu i wody, co powoduje zagęszczenie i zwiększenie lepkości wydzieliny. Następstwem kumulacji wydzieliny w przewodach wyprowadzających jest nieprawidłowa czynność gruczołów wydzielania zewnętrznego oraz zaburzenie funkcji i struktury narządów i układów bezpośrednio z nimi związanych, zwłaszcza układu oddechowego i pokarmowego [5], [35].

Mukowiscydoza jest dziedziczona w sposób autosomalny, recesywny. Rozpoznanie choroby u dziecka oznacza, że jego rodzice są nosicielami mutacji w obrębie genu *CFTR*, które mogą przekazać swojemu potomstwu, a szansa urodzenia chorego dziecka wynosi 25% (stan homozygotyczności dla genu zmutowanego). W pozostałych przypadkach (75%) urodzą się dzieci zdrowe niebędące nosicielami nieprawidłowego genu *CFTR* (oba geny prawidłowe; stan homozygotyczności dla genu prawidłowego), względnie dzieci zdrowe będące bezobjawowymi nosicielami zmutowanego genu *CFTR*, podobnie jak u rodziców (jeden gen zmutowany i jeden prawidłowy; stan heterozygotyczności) [5], [6].

Gen *CFTR* został odkryty w 1989 roku, natomiast jak dotąd zidentyfikowano blisko 2 000 różnych mutacji w jego obrębie (do września 2011 roku odkryto 1 600 mutacji), które w zależności od wpływu na ekspresję białka CFTR sklasyfikowane zostały do 5 różnych klas [3], [8].

Wykazano występowanie ścisłej korelacji pomiędzy typem mutacji genu *CFTR*, a nasileniem ekspresji choroby; mutacje klasy I-III odpowiadają za ciężką postać mukowiscydozy, podczas gdy mutacje zaliczane do klasy IV-V wiążą się z łagodną ekspresją choroby [3], [14].

Tabela 1. Klasyfikacja mutacji genu *CFTR* odpowiedzialnych za wystąpienie mukowiscydozy [3].

Klasa mutacji	Prototypowe mutacje	Opis
Ciężko nasilony fenotyp CF		
I	G542X, W1282X, R553X, 3950delT	- zaburzenia syntezy białka CFTR; brak produkcji właściwego białka.
II	F508del, N1303K	- zaburzenia procesu dojrzewania białka CFTR; produkcja białka niezdolnego do przemieszczenia się do błony szczytowej komórki (białko częściowo glikozylowane, niesfałdowane nie opuszcza retikulum endoplazmatycznego i najczęściej ulega degradacji w proteosomach).
III	G551D	- zaburzenia regulacji kanału chlorkowego; białko CFTR jest syntetyzowane i przemieszcza się do błony szczytowej komórki lecz jego aktywacja i regulacja poprzez ATP lub cAMP jest zaburzona i pozostaje ono niezdolne do transportowania jonów.
Łagodniejszy fenotyp CF		
IV	R334W, G314E, R347P, D1152H	- dysfunkcja przewodnictwa kanału chlorkowego; białko CFTR nieprawidłowo transportuje jony.
V	3849+10 kb C>T, 3272-26 A>G	- redukcja biosyntezy prawidłowo funkcjonującego białka CFTR.

Wyróżnia się dodatkowo VI typ mutacji (np. VI 1811+1.6 kb A>G CFTR), które powodują jedynie zaburzenie oddziaływań pomiędzy kanałami budowanymi przez CFTR a innymi kanałami jonowymi w obrębie błony komórkowej [3].

Najczęstszą mutacją powodującą rozwój mukowiscydozy jest mutacja F508del należąca do II klasy (zaburzony proces dojrzewania białka, które niezdolne jest do przemieszczenia się do błony szczytowej komórki). W przybliżeniu 90% chorych na mukowiscydozę w Ameryce Północnej jest nosicielem mutacji F508del na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*, a około 50% jest homozygotami [11]. Częstość występowania mutacji F508del w krajach europejskich waha się w zależności od populacji, a także położenia geograficznego; największą częstość osiągającą 82% raportuje się w Danii (do 100% na izolowanych duńskich wyspach Faroe), a najniższą w krajach śródziemnomorskich (mniej niż 50%) [3], [14]. W Polsce mutacja F508del występuje z częstością 53-73% [35]. Grupa kolejnych pod względem częstości 20 mutacji genu *CFTR* występuje w światowej populacji pacjentów z mukowiscydozą z częstością od 0,1% do 1,0%, a większość z nich występuje w określonych regionach geograficznych, wyodrębnionych populacjach (np. mutacja M110K w kanadyjskiej populacji huteryckiej uwidoczniła w wyniku tzw. efektu założyciela lub mutacja G551D występująca

historycznie u Celtów i również będąca efektem dryfu genetycznego) lub wręcz w obrębie pojedynczych rodzin [13], [14].

Mutacje genu *CFTR* należące do III klasy i powodujące zaburzenie funkcjonowania kanału jonowego budowanego przez upośledzonej jakości białko CFTR nazywane są mutacjami bramkującymi [1], [3]. Do najbardziej rozpowszechnionych na świecie mutacji bramkujących należy mutacja G551D, której obecność na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* rozpoznawana jest u około 4-5% [1], [10] lub według innych źródeł tylko u 2-3% chorych na całym świecie [3]. Mutacja ta występuje częściej w północno-zachodniej oraz centralnej Europie, m.in. w takich państwach jak: Irlandia (5,7%), Wielka Brytania (3,1%) i Północna Irlandia (3,7%), Czechy (3,8%) oraz Francja (3,6%) [2].

2.3. EPIDEMIOLOGIA MUKOWISCYDOZY

Jak już wcześniej zaznaczono mukowiscydoza jest najczęstszą autosomalną, recesywną chorobą występującą w populacji kaukaskiej; częstość jej występowania u rasy białej waha się od 1:2 500 do 1:3 000, niemniej liczba nosicieli określonych mutacji mogących wywołać chorobę jest dużo wyższa (1:20 lub 1:25 osób tj. nawet do 5% populacji rasy białej) [3], [6]. Mukowiscydoza jest zdiagnozowana w przybliżeniu u 80 000 osób na świecie, a jej występowanie wykazuje zróżnicowanie geograficzne i etniczne [3]. W 2008 roku Farrell i wsp. oszacowali częstość występowania mukowiscydozy w krajach Unii Europejskiej od 1:1 353 dla Irlandii do 1:25 000 w Finlandii, co odpowiada najwyższej i najniższej częstości występowania choroby w Europie [4]. Wyniki te zostały opracowane na podstawie danych z rejestrów pacjentów tworzonych w poszczególnych krajach, jak i danych epidemiologicznych gromadzonych i udostępnionych przez organizację *European Cystic Fibrosis Society*. Analiza danych zebranych w 2004 roku wykazała, że w całkowitej populacji obejmującej 486 114 000 osób zidentyfikowano 35 806 chorych na mukowiscydozę, co odpowiada zachorowalności na poziomie 0,737 na 10 000 osób w obrębie 27 krajów w Unii Europejskiej. Jak zaznaczono w publikacji [39], która ukazała się w 2011 roku, na podstawie danych zebranych przez *European Cystic Fibrosis Society* z 34 państw europejskich w oparciu o narodowe rejestry chorych (funkcjonujące tylko w 15 państwach), dane oszacowane przez lekarzy pulmonologów lub pediatrów, jak i wcześniejsze dane literaturowe (wspomniana uprzednio publikacja Farrell i wsp. 2008), liczba chorych na mukowiscydozę wyniosła 39 897 pacjentów łącznie w 32 krajach europejskich. Analogiczne kalkulacje przeprowadzone w USA, na podstawie danych z amerykańskiego rejestru *U.S. Cystic Fibrosis Patient Registry* uwzględniającego 23 347 chorych z ogólnej populacji liczącej 293 028 000 w 2005 roku, wskazały na podobny współczynnik zachorowalności tj. wynoszący 0,797 na 10 000 osób [4].

W oparciu o dane z raportu [4] częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi około 1:5 000, a zawarte w niniejszej publikacji polskie dane na rok 2004 obejmowały 987 chorych, co dawało 0,256 przypadków na 10 000 mieszkańców. Wyniki te są zgodne z danymi przedstawionymi w publikacji [39] z 2011 roku i opracowanymi na podstawie danych z narodowych rejestrów chorych funkcjonujących w 15 państwach europejskich i zbieranych przez *European Cystic Fibrosis Society*. Według autorów ww. publikacji liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce wynosi 1 000 osób, a częstość zachorowania pozostaje stała i zgodna z danymi oszacowanymi przez Farrella tj. 0,26 na 10 000 mieszkańców [39]. Należy jednak podkreślić, że polski program badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy został wdrożony we wrześniu 2006 roku, a więc dane uwzględnione i przedstawione w opracowaniu Farrella i wsp. mogą być niedoszacowane. W czasie pierwszych 4 lat istnienia programu przesiewowego, badaniami objęto 1 212 487 noworodków i rozpoznano łącznie 221 przypadków choroby [5], [7]. Na tej podstawie oszacowano, że częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi 1:4 394 w odniesieniu do żywych urodzeń [7]. Według szacunków ośrodka Genomed wykonującego testy genetyczne, 1,5 miliona Polaków jest bezobjawowymi nosicielami defektu genetycznego w obrębie genu *CFTR*, co oznacza, że nosicielem genu mukowiscydozy jest co 25-ta osoba [5], [12].

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi gromadzonymi w ramach polskiego rejestru chorych prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM), do końca września 2010 roku zarejestrowanych zostało w Polsce 1 518 chorych na mukowiscydozę, w tym 1 440 pacjentów żyjących oraz 78 osoby nieżyjące, z czego 975 pacjentów (67,7%) stanowiły dzieci, a 32,3% - pacjenci dorośli. Średni wiek chorych wynosił 13 lat i 9 miesięcy, a mediana - 13 lat; wartości te są zbliżone wśród mężczyzn oraz kobiet. Spośród 1 325 chorych najmłodszy pacjent był zdiagnozowany bezpośrednio po urodzeniu, a najstarszy pacjent w chwili rozpoznania choroby miał 43 lata. Wiek rozpoznania mukowiscydozy, nie uwzględniając badań przesiewowych noworodków, wynosił średnio 4 lata i 1 miesiąc. Mediana wieku, w którym następuje rozpoznanie choroby to 2. rok życia. Średni wiek, w którym następuje zgon wynosił 20 lat i 11 miesięcy, a mediana - 21 lat [5].

Wdrożony panel diagnostyczny badań przesiewowych, oparty na biochemicznym oznaczeniu stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu (immunoreaktywny trypsynogen; IRT) i analizie molekularnej genu *CFTR*, umożliwił identyfikację 77% mutacji występujących w populacji polskiej; oznacza to, że u około 59% pacjentów z mukowiscydozą wykryte zostaną mutacje w obu kopiach genu, u 35% pacjentów mutacja zostanie wykryta tylko w jednej kopii genu i wskazane będzie dalsze rozszerzenie badania genu *CFTR*, a u 6% osób badanie nie wykryje żadnej mutacji, pomimo że *de facto* u niego występują [5].

Częstość występowania wszystkich mutacji w obrębie genu *CFTR* w populacji polskiej, jakie dotychczas zidentyfikowano w ramach programu przesiewowego noworodków [7], w trakcie badań molekularnych wykonywanych u chorych zarejestrowanych przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy [14], a także dane literaturowe raportowane w opracowaniu przeglądowym [13] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Częstość występowania określonych mutacji genu *CFTR* w populacji polskiej [7], [13], [14].

Typ mutacji w obrębie genu <i>CFTR</i>	Częstość występowania według danych literaturowych; opracowanie Bobadilla 2002 [13]	Częstość występowania według danych z programu badań przesiewowych noworodków [7]	Częstość występowania według danych z rejestru chorych prowadzonego przez PTM [14]
F508del	57,1%	62,4%	56,38%
3849+10Kbc>T	2,7%	3,0%	2,79%
G542X	2,6%	1,6%	1,52%
1717-1G>A	2,4%	1,4%	1,26%
R553X	1,9%	2,5%	1,23%
CFTRdele2,3	1,8%	6,2%	1,45%
N1303K	1,8%	2,1%	1,84%
2143delT	bd.	2,8%	1,30%
2184insA	bd.	1,8%	0,61%
2183AA>G	bd.	1,6%	0,61%
W1282X	0,7%	1,5%	0,79%
R334W	bd.	0,7%	0,36%
R347P	bd.	0,5%	0,29%
G551D	0,5%	0,0%	0,14%
K710X	bd.	0,7%	0,21%
3272-26A>G	bd.	0,7%	0,43%
3600+2insT	bd.	0,5%	bd.
1898+1G>C	bd.	0,5%	bd.
V1240G	bd.	0,5%	bd.
R560T	1,5%	bd.	bd.
3659delC	bd.	bd.	0,18%
1898+1G>A	bd.	bd.	0,10%
R117H	bd.	bd.	0,5%
A155P	bd.	bd.	0,07%
D1152H	bd.	bd.	0,07%
Inne	bd.	10,0%	bd.

Bd. – brak danych.

Spśród pacjentów zarejestrowanych do września 2010 roku w bazie Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, badania genetyczne przeprowadzono u 1 379 chorych. Potwierdzono, że najczęstszą mutacją występującą w Polsce jest mutacja II klasy - F508del, która przynajmniej jednokrotnie

wystąpiła u 1 028 zarejestrowanych pacjentów, a łącznie obecna była na 1 555 allelach (ogólna częstość – 56,38%). Spośród chorych z tą mutacją połowa to homozygoty (F508del/F508del), natomiast genotyp obejmujący mutację F508del i znaną lub nieznaną mutację na drugim allelu genu stwierdzono u 48,7% chorych [5], [14].

W oparciu o badania wykonywane w ramach programu przesiewowego częstość występowania mutacji F508del w Polsce została określona na 62%, ponadto u 29 noworodków rozpoznano rzadkie genotypy odpowiedzialne za rozwój choroby [7]. Odsetek nieznanych mutacji w Polsce jest ogólnie dość wysoki i wynosi około 26% wszystkich alleli [14]. Mimo, że w czasie 4 pierwszych lat funkcjonowania programu przesiewowego nie zidentyfikowano dotychczas żadnego przypadku mutacji G551D w grupie analizowanych noworodków, nie można wykluczyć, że w Polsce nadal żyją pacjenci z mukowiscydozą wywołaną tym właśnie typem mutacji genu *CFTR*, ponieważ według danych z rejestru Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy do września 2010 roku zarejestrowanych było 4 takich pacjentów [14]. Na podstawie danych z raportu opracowanego w 2002 roku przez Bobadilla i wsp. [13] oszacowana częstość występowania mutacji G551D w populacji polskiej wynosiła 0,5%, podczas gdy bardziej aktualne dane PTM wskazują już tylko na 0,14% [14]. Należy podkreślić, że profil znanych mutacji u chorych na mukowiscydozę w Polsce ciągle ulega i nadal może podlegać zmianom ze względu na wykrywanie nowych defektów molekularnych genu *CFTR*, a aktualizowane wyniki badań genetycznych wskazują, że polska polucja chorych na mukowiscydozę jest bardziej genotypowo zróżnicowana niż pierwotnie sądzono.

2.4. ROZPOZNIANIE I PRZEBIEG MUKOWISCYDOZY

Do rozpoznania mukowiscydozy upoważnia stwierdzenie:

- przynajmniej jednego objawu klinicznego występującego w przebiegu mukowiscydozy,
- występowania mukowiscydozy u rodzeństwa i/lub rodziców,
- dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy

łącznie z nieprawidłowym wynikiem jednego z poniższych badań:

- próby potowej – wykazanie znamienne wysokich stężeń anionów chlorkowych w pocie uzyskanym za pomocą jonoforezy pilokarpinowej,
- badania molekularnego potwierdzającego obecność mutacji w obu allelach genu *CFTR*,
- pomiaru potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa [35].

Rozpoznanie mukowiscydozy opiera się przede wszystkim na kryterium klinicznym, tj. stwierdzeniu charakterystycznych dla choroby objawów, za które odpowiada pojawienie się i zaleganie gęstego, lepkiego śluzu w obrębie układu oddechowego, pokarmowego i rozrodczego [35].

Objawy kliniczne sugerujące mukowiscydozę obejmują:

1. choroba oskrzelowo-płucna;

- przewlekły kaszel lub produkcja płwociny,
- nawracające zapalenia płuc, oskrzelików,
- obturacja oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli,
- zmiany w RTG płuc – nawracająca niedodma, rozdęcie,
- palce pałeczkowate,
- polipy nosa, przewlekłe zapalenie zatok,
- zakażenie bakteriami charakterystycznymi dla mukowiscydozy (pierwotnie *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, a następnie *Pseudomonas aeruginosa* [3]),
- krwioplucie,

2. objawy ze strony przewodu pokarmowego;

- niedrożność smółkowa,
- przedłużająca się żółtaczką noworodków,
- niewydolność trzustki, zapalenie trzustki,
- ogniskowa marskość wątroby,
- nadcisnienie wrotne, żylaki przełyku, splenomegalia,
- cuchnące, tłuszczowe i obfite stolce,
- wypadanie błony śluzowej odbytu,
- ekwiwalenty niedrożności smółkowej (ang. *distal intestinal obstruction syndrome*; DIOS),
- cukrzyca (ang. *Cystic Fibrosis Related Diabetes*; CFRD).

3. objawy ogólne i związane ze stanem odżywienia;

- objawy zespołu złego wchłaniania (konieczność różnicowania z celiakią),
- objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach,
- niedożywienie,
- odwodnienie z hipokaliemią, hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną (rzekomy zespół Barttera),
- przewlekła zasadowica metaboliczna,
- hypoproteinemia, hipoprotrombinemia,
- obrzęki,
- ograniczenie wydolności wysiłkowej,
- niedobór wzrostu i masy ciała,
- opóźnione dojrzewanie płciowe,
- niepłodność mężczyzn (azoospermia obstrukcyjna) [1], [3], [14], [35].

Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej ekspresji klinicznej i zróżnicowanym nasileniu; stopień korelacji genotyp-fenotyp jest najściślej wyrażony w stosunku do wydolności trzustki, w najmniejszym stopniu dotyczy zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej. Ponadto, objawy choroby mogą pojawiać się w różnym wieku [14]. Klasyczna postać mukowiscydozy, obejmująca 85-90% wszystkich pacjentów, związana jest z całkowitą utratą funkcji kanału chlorkowego, a do rozpoznania choroby dochodzi w pierwszych latach życia, najczęściej z powodu braku przyrostu masy ciała i niedożywienia, będących następstwem niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki [1].

Według badania przeprowadzonego w czerwcu 2011 roku przez Fundację Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę – MATIO, wiele dzieci pozostaje niezdiagnozowanych i jest leczonych z powodu innej, mylnie rozpoznanej choroby (np. celiakii, astmy wczesnodziecięcej lub przewlekłego zapalenia oskrzeli). Zdaniem Fundacji może to dotyczyć nawet 1 000 - 1 200 chorych [6]. Z drugiej strony, wyniki badania przeprowadzonego przez Ameljańczyka i wsp. [8] w okresie od 30 października 2010 roku do 28 lutego 2011 wśród 100 pacjentów z mukowiscydozą (większość pacjentów znajdowała się pomiędzy 11. a 18. rokiem życia) wykazały, że rozpoznanie choroby u 91% chorych z tej grupy następowało już w czasie pierwszego miesiąca życia; jak podkreśla sam Autor, wynik ten różni się od danych z wcześniejszych raportów, które wskazywały, że średni wiek chorych w Polsce, w którym następuje rozpoznanie mukowiscydozy mieści się w przedziale od 3,5. do 5. roku życia [8].

Podstawowym badaniem laboratoryjnym potwierdzającym rozpoznanie mukowiscydozy jest test potowy wykazujący znamienne wysokie stężenia anionów chlorkowych w pocie (>60 mmol/l, u niemowląt >40 mmol/l), w co najmniej dwóch odrębnie wykonanych badaniach. Próba potowa określająca stężenie chlorków w pocie stanowi złoty standard w diagnozowaniu mukowiscydozy od 1959 roku. U kilku procent chorych stężenia jonów chlorkowych w pocie mogą być prawidłowe lub graniczne tj. w zakresie 40-60 mmol/l; wówczas o rozpoznaniu decydują obraz kliniczny i wynik badania mutacji genu *CFTR* [14], [35].

Genetyczne badania przesiewowe są wykonywane u noworodków, u których otrzymano nieprawidłowy wynik badania biochemicznego IRT. Ze względu na autosomalne recesywne dziedziczenie mukowiscydozy, molekularny test diagnostyczny ma na celu identyfikację mutacji w obu allelach genu *CFTR*. Zgodnie z danymi literaturowymi jedynie u 2-10% noworodków z nieprawidłowym wynikiem IRT po wykonaniu badania genetycznego stwierdza się mukowiscydozę, natomiast identyfikacja patogennych mutacji w dwóch allelach ostatecznie potwierdza rozpoznanie choroby [5], [35].

Jak już wspomniano, strategia badań przesiewowych obejmuje najpierw biochemiczne oznaczanie IRT we krwi pobranej w 3.-6. dobie życia na bibułę, stosowaną również w badaniu przesiewowym w kierunku fenyloketonurii i hipotyreozy, a następnie w przypadku nieprawidłowego stężenia IRT

wykonywana jest analiza molekularna. Należy pamiętać, że u noworodków ze stwierdzoną niedrożnością smółkową, stężenie IRT często mieści się w granicach normy, dlatego w takich przypadkach również istnieje bezwzględna konieczność wykonania badania genetycznego w kierunku mutacji w genie *CFTR* [5].

Wykrywalność mutacji genu *CFTR* ograniczona jest różnicami w częstości występowania danego defektu w różnych populacjach oraz stosowanymi metodami diagnostycznymi. U chorych z łagodną lub atypową postacią mukowiscydozy oraz chorobą zależną od *CFTR* prawdopodobieństwo rzadkich mutacji jest większe niż u chorych z klasyczną postacią choroby. Przyjęta w 2009 roku strategia analizy molekularnej obejmuje identyfikację 16 mutacji najczęściej występujących w Polsce. Panel najczęstszych w polskiej populacji mutacji, których identyfikacja powinna być oferowana w przypadkach klinicznego rozpoznania/podejrzenia mukowiscydozy w Polsce obejmuje: F508del, dele2,3(21kb), 3849+10kbC>T, G542X, 1717-1G>A, N1303K, R553X, W1282X, 2143deIT, 2183AA>G, 2184insA, R334W, R347P, G551D, 3272-26A>G, R117H. Ponieważ badanie genetyczne oparte jest na sekwencjonowaniu wybranych fragmentów genu *CFTR* umożliwia również zidentyfikowanie do 505 rzadkich mutacji (zarejestrowanych w bazie *CFTR Mutation Database*) oraz wykrycie nowych defektów (mutacje o charakterze rodzinnym), jak dotąd niezgłoszonych do rejestru [35].

W przypadkach wątpliwych, takich jak niediagnostyczny wynik testu potowego lub niezidentyfikowanie dwóch mutacji w obrębie genu *CFTR*, pomocny w rozpoznaniu może być pomiar przezbłonkowej różnicy potencjałów w przewodach nosowych. Badanie przepływowych potencjałów przezbłonowych wykonywane jest w nielicznych ośrodkach specjalistycznych (w Polsce nie jest jeszcze wykonywane). U chorych na mukowiscydozę obserwuje się typowe wysokie wartości ujemne potencjałów oraz istotną zmianę ich wartości po perfuzji nosa roztworem amiloridu (stają się znacznie mniej ujemne) [35].

Rodzaj mutacji w obrębie genu *CFTR* jest istotnym czynnikiem predykcyjnym w mukowiscydozie, jednak na stopień ekspresji choroby i rokowanie mają wpływ również inne wzajemnie oddziałujące na siebie czynniki, w tym czynniki środowiskowe, spośród których jednym z ważniejszych jest sposób odżywiania się chorego i jego stan odżywienia mający duży wpływ na przebieg choroby płucnej i bezpośrednio z tym związanej jakości i długości życia. U około 90% pacjentów przyczyną przedwczesnej śmierci pozostaje niewydolność oddechowa [35].

Kluczową rolę jako czynnika predykcyjnego odgrywa przewlekłe zakażenie dróg oddechowych; kolonizacja *P. aeruginosa* jest czynnikiem pogarszającym rokowanie w przebiegu mukowiscydozy, wpływającym na stopień wydolności płuc, stan odżywienia, częstość hospitalizacji chorych, a także śmiertelność. Częstość zakażeń *P. aeruginosa* narasta wraz z wiekiem; dotyczy około 60% chorych, w tym ponad 80% pacjentów dorosłych [35].

Obserwuje się również korelację między zwiększoną umieralnością a niskim statusem socjoekonomicznym pacjentów z mukowiscydozą, co związane jest m.in. z dostępnością do terapii, jej rodzaju i stopnia stosowania się przez pacjentów do zaleceń, a także narażeniem na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia oraz stres, które to czynniki również determinują długość i jakość życia chorych [14].

Dzięki temu, że od końca 2002 roku badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy stały się szeroko rozpowszechnione na całym świecie (co aktualnie umożliwia rozpoznanie choroby w 95%), wzrosła liczba specjalistycznych ośrodków klinicznych opiekujących się chorymi, a standardy i jakość leczenia objawowego ulegają ciągłemu polepszeniu i rozszerzeniu, wydłużeniu uległ także czas przeżycia całkowitego, jak i wzrosła jakość życia chorych na mukowiscydozę. Podczas, gdy w latach 1930-1940, 70% dzieci z mukowiscydożą umierało w czasie pierwszego roku życia, aktualnie średnia (mediana) przewidywana długość życia noworodków z rozpoznaniem choroby wynosi od 34,4 do 46,7 lat. Mniej optymistyczne dane literaturowe wskazują jednak, że mediana wieku chorych w momencie zgonu wynosi pomiędzy 18,7 do 33 lat w krajach Unii Europejskiej oraz 26,1 lat w USA [1], [3]. W Polsce według danych rejestru PTM wynika, że średnia wieku pacjenta wynosi niecałe 14 lat, a mediana - 13 lat (jakkolwiek, spośród 78 osób, których zgon zarejestrowano w bazie danych prowadzonej przez PTM najstarsza pacjentka w chwili śmierci miała 48 lat). Z kolei, dane z 2005 roku wskazują, że średnia wieku wynosiła wówczas 12,4 lat, a mediana 11,3 lat [14]. Z kolei, według danych przedstawionych w publikacji [39] mediana czasu przeżycia chorych na mukowiscydozę w Polsce wynosi 18,7 lat. Obserwowana zmiana może wynikać ze zwiększenia liczby chorych zarejestrowanych, ale także może być związana z takimi czynnikami jak: postępy w leczeniu, zwiększenie dostępności do terapii, świadomości pacjentów, itp. [14].

2.5. METODY LECZENIA MUKOWISCYDOZY

Ze względu na uwarunkowanie genetyczne choroby, nie istnieje leczenie przyczynowe mukowiscydozy. Leczenie pacjentów z mukowiscydożą musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne, a ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- leczenie żywieniowe,
- leczenie niewydolności wewnętrzzwycielniczej trzustki,
- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej,
- leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy [1], [35], [37].

Objawowe leczenie mukowiscydozy, odpowiednio wcześniej rozpoczęte i prawidłowo prowadzone ma decydujący wpływ na przebieg choroby i jej rokowanie [35], [39].

Leczenie żywieniowe

Celem leczenia żywieniowego jest utrzymanie optymalnego (prawidłowego) stanu odżywienia oraz zapobieganie niedożywieniu, a także jego leczenie. Postępowanie żywieniowe obejmuje stosowanie diety wysokoenergetycznej, bogatobiałkowej i wysokotłuszczowej, która powinna dostarczać zazwyczaj o 20-50% więcej energii niż wynosi zapotrzebowanie osoby zdrowej, niemniej podaż energii powinna być ustalana indywidualnie [14]. W wyborze diety uzupełniającej należy kierować się wiekiem chorego, stadium rozwoju i drogą podaży. W razie braku skuteczności „zachowawczych” metod leczenia żywieniowego należy rozważyć zastosowanie metod inwazyjnych tj. żywienia dojelitowego i pozajelitowego, które można prowadzić również w warunkach domowych. U przeważającej większości chorych niezbędna jest podaż enzymów trzustkowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak: witaminy A, D oraz K. Stała suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach oraz suplementacja enzymatyczna jest stosowana u chorych z klinicznymi objawami niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, takimi jak: przewlekła biegunka, zwłaszcza o charakterze tłuszczowym, słaby przyrost masy ciała lub jego brak u dzieci oraz spadek masy ciała u dorosłych [1], [35].

Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej

Choroba oskrzelowo-płucna będąca najczęstszą przyczyną zgonu chorych na mukowiscydozę wymaga skojarzonego stosowania fizjoterapii, antybiotyków, leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela oraz leków przeciwzapalnych [1].

Podstawę leczenia i zapobiegania postępowi choroby oskrzelowo-płucnej jest fizjoterapia, która musi być stosowana codziennie również u osób niewykazujących jeszcze objawów ze strony układu oddechowego i stanowi obowiązkowy zabieg higieniczny kontynuowany przez całe życie chorego. Celem fizjoterapii układu oddechowego jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych realizowane za pomocą różnych technik drenażu dostosowanych do wieku i stanu zdrowia pacjenta [35]. Odpowiednio prowadzona fizjoterapia nie tylko poprawia drożność dróg oddechowych, lecz także, przez stałe eliminowanie bakterii, substancji zapalnych i proteolitycznych, ogranicza nasilenie przewlekłych stanów zapalnych, zwalniając rozwój nieodwracalnego uszkodzenia oskrzeli i płuc [6].

Poza codzienną systematyczną terapią szczególnie istotne jest intensywne leczenie zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. U chorych na mukowiscydozę, ze względu na przewlekłe utrzymywanie się niektórych objawów, zaostrzenie jest ściśle zdefiniowane wystąpieniem co najmniej dwóch z niżej wymienionych objawów:

- nasilenie kaszlu,
- zwiększenie ilości wykrztuszanej wydzieliny lub zmiana jej charakteru na bardziej ropny,
- duszność, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel,

- stwierdzenie w badaniu przedmiotowym nowych zmian osłuchowych,
- nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub progresja zmian wcześniej istniejących,
- wyhodowanie nowych patogenów układu oddechowego, szczególnie *Pseudomonas aeruginosa*,
- pogorszenie wskaźników spirometrycznych,
- nasilenie hipoksemii i/lub hiperkapnii (pulsoksymetria, gazometria),
- utrata łaknienia,
- ubytek masy ciała,
- pogorszenie tolerancji wysiłku,
- gorączka lub stany podgorączkowe,
- podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, OB, CRP) [35].

W przypadku stwierdzenia zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej lub nowych zakażeń w obrębie dróg oddechowych stosuje się celowaną antybiotykoterapię opartą o lekowrażliwość flory bakteryjnej; jest to zazwyczaj 14-dniowe leczenie dożylne, a w łagodniejszych przypadkach - leczenie doustne [35].

Tabela 3. Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego [35].

Rodzaj patogenu	Leczenie	
Leczenie empiryczne przy braku wyniku badań bakteriologicznych	aminoglikozyd + ceftazydym	
Potwierdzona obecność w wydzielinie oskrzelowej	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftriakson, cefotaksym
	<i>Staphylococcus aureus</i>	- lekki przebieg zakażenia: kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, kotrimoksazol, klindamycyna - ciężki przebieg zakażenia (dożylne): kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna - szczepy metycylinooporne (MRSA): linezolid, wankomycyna z rifampicyną, teikoplanina
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – nowe zakażenie (również u chorych bez klinicznych objawów zaostrzenia)	ciprofloksacyna doustnie przez 3 tygodnie + kolistyna lub tobramycyna wziewnie przez 3 miesiące lub aminoglikozyd + ceftazydym lub piperacylina
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – zakażenie przewlekłe	dożylne leczenie zaostrzeń zgodnie z wynikiem lekowrażliwości oraz sekwencyjna lub ciągła antybiotykoterapia wziewna
	<i>Burkholderia cepacia</i>	wyhodowanie tej bakterii w płwocinie wymaga jednoznacznego potwierdzenia i przeprowadzenia antybiotykoterapii dożylnej przez 2–3 tygodnie zgodnie z antybiogramem; zakażeni wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych na mukowiscydozę

Antybiotykoterapia wziewna

Przewlekłe podawanie antybiotyku w inhalacji jest wskazane w utrwalonym zakażeniu dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa*. W tym celu stosuje się kolistynę i tobramycynę, których skuteczność w eradykacji *P. aeruginosa* została wielokrotnie udokumentowana w badaniach, jak i praktyce klinicznej. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna). Preparaty tobramycyny w inhalacji stosuje się u chorych powyżej 6. roku życia, w

średnim lub dużym zaawansowaniu zmian płucnych – dla poprawy funkcji płuc i zmniejszenia częstości zaostrzeń, a u chorych z niewielkimi objawami płucnymi lub chorych bezobjawowych – do ograniczenia częstości zaostrzeń [35].

Leki mukolityczne

Mukolityki stosowane są w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu, niemniej najlepsze efekty terapeutyczne obserwuje się w wyniku stosowania dornazy alfa (rekombinowanej ludzkiej dezoksyrybonukleazy 1) i hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej (NaCl). Leczenie dornazą alfa w zalecanej dawce wynoszącej 2,5 mg dziennie należy prowadzić przewlekłe, niezależnie od stosowania innych leków wziewnych. Z kolei, roztwory NaCl o stężeniu 3–10%, podawane wziewnie 2–4 razy dziennie skutecznie wspomagają ewakuację wydzieliny oskrzelowej bez wywoływania znaczących objawów ubocznych [35]. Zarówno dornaza alfa (produkt leczniczy Pulmozyme®), jak hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej, są rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy jako preparaty najbardziej efektywne w upłynnianiu wydzieliny oskrzelowej [14].

Leki rozszerzające oskrzela

Krótko- i długodziałające leki rozszerzające oskrzela, najczęściej betamimetyki, stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli. Leki krótkodziałające z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej [35].

Glikokortykosteroidy wziewne

Są stosowane w przypadkach współistniejącej nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej i nie wchodzi w skład rutynowej terapii u chorych na mukowiscydozę [35].

Aerzoloterapia

Dostarczenie antybiotyków, leków rozszerzających oskrzela i rozrzedzających wydzielinę do dróg oddechowych umożliwia aerzoloterapia, a właściwy dobór leku, nebulizatora i sprężarki powietrza zapewnia optymalną efektywność leczenia [35].

Leczenie przeciwzapalne

Wskazania do przewlekłego, wieloletniego leczenia przeciwzapalnego powinien ustalać wyłącznie ośrodek specjalistyczny, kontrolujący efekty terapii i jej skutki uboczne. W leczeniu stosowane są makrolidy (azytromycyna), niesterydowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy systemowe, takie jak np. prednizon [35].

Leczenie powikłań i chorób współistniejących

Kompleksowa opieka nad pacjentem z mukowiscydozą obejmuje ponadto leczenie powikłań postępującej choroby oskrzelowo-płucnej, takich jak: odma opłucnowa, krwioplucie, alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna, niewydolność oddechowa oraz ostatecznie - konieczność przeszczepu płuc, jak i leczenie chorób współistniejących i powikłań gastroenterologicznych, m.in.: choroby refluksowej przełyku, niedrożności smółkowej, zespołu dystalnej niedrożności jelit (ekwiwalenty niedrożności smółkowej), chorób wątroby lub cukrzycy zależnej od mukowiscydozy (CFRD), zaburzeń masy kostnej związanych z mukowiscydozą, a także zaburzeń płodności [1], [35].

Leczenie paliatywne

Chorzy na mukowiscydozę, poza zapewnieniem właściwej opieki lekarsko-fizjoterapeutycznej, wymagają również pomocy psychologicznej i socjalnej [14]. Bardzo ważnym elementem pozostaje opieka paliatywna polegająca na uśmierzaniu i łagodzeniu cierpień fizycznych, psychicznych, duchowych oraz zabezpieczanie potrzeb socjalnych. Opieką paliatywną mogą być okresowo objęci również chorzy oczekujący na przeszczep narządów. Podstawowymi objawami wymagającymi działań medycznych w terminalnej fazie mukowiscydozy są: duszność, ból, nudności i wymioty, strach i natręctwa oraz stan deliryczny przed zgonem. W schyłkowej fazie choroby oskrzelowo-płucnej należy nadal stosować tlenoterapię oraz w ograniczonym zakresie prowadzić leczenie inhalacyjne i fizjoterapię [1].

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Standardy w leczeniu i opiece nad chorymi z mukowiscydozą uległy w ostatnich latach znacznemu polepszeniu, niemniej obciążenie związane z opieką na chorymi pozostaje nadal wysokie. Jest oczywiste, że postępująca utrata funkcji płuc w przebiegu mukowiscydozy prowadzi najczęściej do przedwczesnego zgonu, niemniej szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia np. wczesne wykrycie i eradykacja zakażenia płuc może zapobiec lub opóźnić rozwój przewlekłych infekcji, a tym samym wydłużyć czas życia chorych. Podobnie, manifestujące się już w najmłodszym wieku stany niedożywienia oraz problemy ze wzrostem i opóźnienia w rozwoju fizycznym dzieci mogą być zminimalizowane przez rozpoczęcie leczenia żywieniowego oraz suplementacji odpowiednimi enzymami już w krótkim czasie po urodzeniu. Aby móc odpowiednio wcześnie wdrożyć odpowiednie metody zapobiegania objawom i powikłaniom choroby konieczne jest rutynowe wykonywanie badań przesiewowych noworodków umożliwiających wczesne wykrycie mukowiscydozy, a następnie ściśle monitorowanie jej przebiegu i skuteczności postępowania terapeutycznego. Jak podkreślono w dokumencie *Workpackage-1* realizowanym w ramach projektu EuroCareCF i opublikowanym w 2011 roku [39] optymalną opieką na pacjentami z mukowiscydozą może zapewnić multidyscyplinarny zespół obejmujący specjalistów w zakresie pulmonologii, odżywiania, fizjoterapii, pielęgniarstwa, zachowań

psychospołecznych i innych. Istotne jest również tworzenie narodowych rejestrów i baz danych chorych na mukowiscydozę, co umożliwi ścisłą kontrolę zjawisk epidemiologicznych, monitorowanie przebiegu choroby i efektów postępowania profilaktycznego i terapeutycznego u zdiagnozowanych pacjentów. Zasadnicze koncepcje i standardy opieki nad chorymi z mukowiscydozą, które podkreślały konieczność wdrożenia programów przesiewowych i rejestrów chorych opublikowano w 2005 roku jako konsensus grupy ekspertów działających w Europejskim Towarzystwie Mukowiscydozy (ang. *European Cystic Fibrosis Society; ECFS*). Zgodnie z określonymi wówczas normami europejskimi, osoby chore na mukowiscydozę, które mają dostęp do odpowiedniego leczenia, na ogół żyją dłużej, a jakość ich życia jest lepsza. Niemniej jak podkreślono w projekcie *Workpackage-1* [39] nadal wiele krajów nie posiada wyspecjalizowanych centrów klinicznych zajmujących się wielokierunkowym leczeniem mukowiscydozy. Na podstawie danych zebranych przez *ECFS* z 34 państw europejskich, jedynie w 15 krajach funkcjonuje narodowy rejestr pacjentów z mukowiscydozą, a program badań przesiewowych noworodków wdrożony został jak dotąd (2011 rok) tylko w 10 państwach, co pozwala na objęcie badaniami około 59% noworodków w całej Europie [39]. Jak już wcześniej podkreślono, program przesiewowy noworodków w kierunku mukowiscydozy funkcjonuje w Polsce od września 2006 roku, podobnie jak narodowy rejestr chorych na mukowiscydozę, współtworzony już od 1991 roku, a aktualnie będący własnością Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy [14]. Według danych z publikacji [14] w Polsce znajdują się 23 specjalistyczne ośrodki kliniczne zajmujące się leczeniem chorych na mukowiscydozę, z czego 4 ośrodki mają pod swoją opieką więcej niż 100 chorych, a 10 - co najmniej 50 pacjentów.

Jak dotąd mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną, jakkolwiek nie ustają liczne badania, których celem jest wynalezienie nowych metod leczenia objawów choroby lub nawet eliminowania jej przyczyn. Rozwój technik molekularnych i zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za rozwój mukowiscydozy pozwala na ciągłe poszerzenia i udoskonalenie strategii terapeutycznych, spośród których najwięcej nadziei pokłada się w terapii genowej [3], [14]. Poznanie molekularnych mechanizmów prowadzących do dysfunkcji białka transbłonowego CFTR umożliwiło naukowcom zaprojektowanie cząsteczki mogącej bezpośrednio oddziaływać na defekty genetyczne leżące u podstaw choroby. Iwakaftor (produkt leczniczy Kalydeco®) określany jako potencjalizator białka CFTR jest pierwszym dopuszczonym do obrotu lekiem na mukowiscydozę działającym przyczynowo i zwiększającym aktywność niesprawnych kanałów transbłonowych u chorych z mutacją G551D lub 8 innymi typami mutacji bramkujących, takimi jak: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* [9].

Ponieważ produkt leczniczy Kalydeco® dopuszczony został do obrotu w krajach Unii Europejskiej w 2012 roku, wytyczne dotyczące leczenia mukowiscydozy przedstawione w publikacji [35] będące zaleceniami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 roku nie zawierają informacji dotyczących

stosowania iwakaftoru. Brytyjskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2014 roku przez ekspertów z tzw. *Paediatric Cystic Fibrosis Team*, których celem jest zapewnianie odpowiednich standardów leczenia dzieci z mukowiscydozą pozostających pod opieką specjalistycznego, referencyjnego ośrodka klinicznego *Royal Brompton Hospital*, poza szczegółowymi zagadnieniami z zakresu diagnostyki, kryteriów przyjęcia do ośrodka leczniczego, schematów postępowania profilaktycznego, jak i leczenia objawów i powikłań choroby, zawierają również informacje o możliwości zastosowania innowacyjnej terapii za pomocą iwakaftoru [41]. W grudniu 2012 roku produkt leczniczy Kalydeco® został zaaprobowany przez brytyjski NHS (ang. *National Health Service*) do stosowania u chorych w wieku powyżej 6. roku życia i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Wszyscy chorzy pozostający pod opieką referencyjnego ośrodka klinicznego i kwalifikujący się do terapii iwakaftorem są/ powinni być poddawani leczeniu w ramach specjalistycznego programu zdrowotnego [41].

Najnowsze amerykańskie wytyczne z zakresu postępowania terapeutycznego u chorych na mukowiscydozę opublikowane w 2013 roku zawierają zaktualizowane zalecenia, które obowiązywały dotychczas od 2007 roku i opracowane zostały przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów klinicznych z *Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee* we współpracy z organizacją *Cystic Fibrosis Foundation* [40]. Wytyczne te oparte zostały na przeglądzie systematycznym dostępnych danych literaturowych obejmujących 137 publikacji i dotyczących łącznie 84 badań klinicznych. Pierwsza z nowo wprowadzonych rekomendacji dotyczy iwakaftoru, 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. Rekomendację tę o najwyższym poziomie wiarygodności (A) oparto na wynikach dwóch opublikowanych randomizowanych badań klinicznych II i III fazy (Accurso i wsp., 2010 oraz Ramsey i wsp., 2011) uwzględniających pacjentów dorosłych oraz młodzież, a także na wstępnych wynikach badania RCT III fazy, dostępnego wówczas w postaci abstraktu konferencyjnego i dotyczącego efektów klinicznych iwakaftoru w populacji dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Jakość analizowanych dowodów naukowych została oceniona przez Autorów niniejszych wytycznych jako wysoka, a wnioskowanie w zakresie efektywności klinicznej iwakaftoru w analizowanym wskazaniu zostało określone jako prawdopodobnie niezmiennie [40].

Wytyczne amerykańskie *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* [16] dotyczą zastosowania iwakaftoru w leczeniu chorych na mukowiscydozę z uwzględnieniem genotypu pacjenta. Wytyczne 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. Rekomendacje opierają się na silnych dowodach wskazujących, że iwakaftor istotnie poprawia funkcje płuc, sprzyja zwiększeniu masy ciała, redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń płucnych oraz redukuje stężenie chlorków w pocie. 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* (w tej subpopulacji chorych nie stwierdzono po zastosowaniu iwakaftoru istotnych zmian w: stężeniu chlorków w pocie, funkcji płuc, ryzyku wystąpienia zaostrzeń płucnych oraz zmian w masie ciała).

Na stronie Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (ang. *European Cystic Fibrosis Society*) nie zidentyfikowano wytycznych ani zaleceń dotyczących zastosowania iwakaftoru w leczeniu chorych na mukowiscydozę (stan na: grudzień2014) [44].

2.7. MUKOWISCYDOZA JAKO CHOROBA RZADKA

Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [30], [31]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej. W Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w Zarządzeniu Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że choroba rzadka występuje z częstością ≤ 5 przypadków na 10 000 osób [32].

W oparciu o dane z raportu [4] częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi około 1:5 000. Natomiast, na podstawie danych pochodzących z polskiego programu badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy, wdrożonego we wrześniu 2006 roku, oszacowano, że częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi 1:4 394 w odniesieniu do żywych urodzeń [7]. Zatem, mukowiscydoza spełnia powyższe kryteria choroby rzadkiej.

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [31], [32].

Ze względu na podłoże genetyczne, rozpoznawanie we wczesnych etapach życia, przewlekły i nasilony charakter objawów lub trwałe ubytki zdrowia, brak różnorodnych i skutecznych metod terapii, jak i relatywnie wysoką śmiertelność wśród chorych, choroby rzadkie i ultraradkie są poważnym

problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [30], [31].

Produkty lecznicze stosowane w terapii chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [31].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- jednostka chorobowa rzadko występuje (zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców),
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- przychody ze sprzedaży leku nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [30], [31].

Mukowiscydoza, ze względu na częstość występowania spełnia kryteria definicji choroby rzadkiej, a preparaty takie jak: tobramycyna w inhalacji (Tobi-Pohaler®) oraz aztreonam (Cayston®) zarejestrowane w Unii Europejskiej do leczenia przewlekłych infekcji płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* w przebiegu choroby mają status leków sierocych [15].

W Polsce, leki stosowane w leczeniu chorób rzadkich i ultrazadkich, będące najczęściej lekami innowacyjnymi i wysokosztowymi, finansowane są obecnie przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych. Aktualnie, w przypadku chorych na mukowiscydozę, ze środków NFZ refundowane jest tylko stosowanie tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc [46].

2.8. PROGRAM LEKOWY

Od dnia 23 kwietnia 2014 roku obowiązuje świadczenie gwarantowane, w ramach którego chorzy na mukowiscydozę, którzy spełniają warunki określone w programie, mogą otrzymać bezpłatnie leczenie zakażeń płuc w przebiegu choroby. Substancją czynną finansowaną w ramach programu jest tobramycyna. Program polega na podawaniu wziewnie tobramycyny pacjentom w wieku powyżej 6 lat z mukowiscydozą leczonym z powodu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* [46].

Kryterium kwalifikacji do leczenia w ramach programu obejmuje:

- wiek od 6 lat,
- udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*,
- oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancję kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV₁ lub FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub dodatni wynik testu degranulacji bazofila z kolistyną) [46].

Schemat leczenia

Dawka tobramycyny 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) [46].

Leczenie należy kontynuować cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny do schematu leczenia [46].

W Polsce obecne są 2 preparaty o podobnej charakterystyce: Tobi® oraz Bramitob®. Tobramycyna była dotychczas w Polsce trudno dostępna z powodu braku refundacji przez system opieki zdrowotnej, a dzięki wprowadzeniu programu pacjenci, którzy spełniają warunki kwalifikacji do leczenia tym preparatem mogą otrzymać go całkowicie bezpłatnie [6].

Analizowany produkt leczniczy Kalydeco® (iwakaftor) w dniu 8 lipca 2008 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy stosowany w leczeniu mukowiscydozy [15], [33]. Mając na uwadze częstość występowania mukowiscydozy, progresywny i nieuleczalny charakter choroby, jak i innowacyjność oraz udokumentowaną skuteczność leku produkt leczniczy Kalydeco® można określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

Ponieważ w Polsce istnieje pilna potrzeba intensyfikacji działań mających na celu poprawę sytuacji chorych na mukowiscydozę i zapewnienia im skutecznych rozwiązań terapeutycznych, postuluje się umożliwienie wybranym chorym rozpoczęcie terapii iwakaftorem w ramach specjalnego, programu lekowego realizowanego w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia. Proponowany kształt programu, potencjalne kryteria włączenia i wykluczenia chorych, schemat leczenia oraz monitorowania programu przedstawiono w poniżej tabeli [45].

Tabela 4. Proponowany kształt programu lekowego w zakresie stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) u chorych na mukowiscydozę w Polsce [45].

Stosowanie iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy	
Kryteria kwalifikacji pacjentów	
Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy	
Wiek \geq 6 lat	
Potwierdzona obecność mutacji bramkujących na przynajmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> , zgodnie z zarejestrowanymi przez EMA wskazaniami do stosowania produktu Kalydeco®	
Stan kliniczny umożliwiający połykanie tabletek	
Kryteria wyłączenia	
Przeszczep narządu lub przeszczep hematologiczny	
Ropień płuca stwierdzony w badaniu RTG klatki piersiowej	
Cięża, planowanie ciąży, karmienie piersią	
Konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A (np. ryfampicyny, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, preparaty zawierające wyciąg z dziurawca zwyczajnego)	
Aktywność AIAT lub AspAT większa niż 5-krotność górnej granicy normy	
Nadwrażliwość na iwakaftor lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze	
Dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy	
Brak odpowiedzi na leczenie, po sprawdzeniu i wyeliminowaniu wszystkich czynników mogących negatywnie wpływać na wynik leczenia: niezadowolające stosowanie się pacjenta do zaleceń, jednoczesne przyjmowanie substancji zakłócającej efekt terapeutyczny iwakaftoru (induktory CYP3A), niewłaściwa dieta (gorzkie pomarańcze, grejpfruty), niewłaściwe przyjmowanie leku (brak przyjmowania leku z posiłkiem bogatym w tłuszcze) i niewłaściwe dawkowanie leku (por. określenie czasu leczenia w programie)	
Określenie czasu leczenia w ramach programu	
Leczenie należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści kliniczne ze stosowania iwakaftoru lub do momentu wystąpienia założonych kryteriów wykluczenia z programu	
Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: a) spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie poniżej 60 mmol/l LUB b) spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem	
W przypadku stężenia jonów chlorkowych przed leczeniem poniżej 60 mmol/l, odpowiedź na leczenie definiowana jest jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: a) spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem LUB b) trwała poprawa funkcji płuc definiowana jako absolutne zwiększenie wartości FEV1% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem (absolutna zmiana: FEV1% w danej chwili – FEV1% przed leczeniem)	
W przypadku stężenia jonów chlorkowych poniżej 60 mmol/l przed leczeniem, odpowiedź na leczenie definiowana jest jako trwała poprawa tj. absolutne zwiększenie wartości FEV1 o co najmniej 5%	
Jeśli spodziewana odpowiedź nie występuje, wymagane jest sprawdzenie i poprawa wszystkich czynników mogących negatywnie wpływać na wynik leczenia: niezadowolające stosowanie się pacjenta do zaleceń, jednoczesne przyjmowanie substancji zakłócającej efekt terapeutyczny iwakaftoru (induktory CYP3A), niewłaściwa dieta (gorzkie pomarańcze, grejpfruty), niewłaściwe przyjmowanie leku (brak przyjmowania leku z posiłkiem bogatym w tłuszcze) i niewłaściwe dawkowanie leku. Po wyeliminowaniu ww. czynników ocena odpowiedzi powinna zostać przeprowadzona po około dwóch tygodniach, a leczenie powinno zostać przerwane, jeśli kryteria	

Stosowanie iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy	
odpowiedzi na terapię nadal nie zostają spełnione.	
Dawkowanie	
Zalecana dawka iwakaftoru wynosi 150 mg co 12 godzin, doustnie (całkowita dawka dobową 300 mg)	
Iwakaftor należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcz	
W przypadku konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A (np.: ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), preparat należy podawać w dawce 150 mg dwa razy w tygodniu. W przypadku skojarzonego podawania z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A (np.: flukonazol, erytromycyna), iwakaftor należy podawać w dawce 150 mg raz na dobę.	
U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B) dawkę iwakaftoru należy zmniejszyć do 150 mg raz na dobę; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) iwakaftor należy stosować ostrożnie w dawce początkowej 150 mg co drugi dzień)	
Badania w trakcie kwalifikacji do programu	
Test potowy (ocena stężenia jonów chlorkowych w pocie) w okresie 6 miesięcy przed przystąpieniem do leczenia	
Badanie spirometryczne - ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁) należącej w odniesieniu do wieku, płci i wzrostu pacjenta (kryteria Knudsona) [opcjonalnie]	
RTG klatki piersiowej	
Oznaczenia aktywności AIAT i AspAT	
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 <i>CFTR</i>	
Monitorowanie leczenia	
Test potowy: przy pierwszej wizycie po rozpoczęciu terapii iwakaftorem, po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, następnie co 12 miesięcy	
Badanie spirometryczne (ocena wartości FEV ₁): po 1., 2., 4. i 6. miesiącu terapii, a następnie co 12 miesięcy (opcjonalnie)	
Oznaczenia aktywności AIAT i AspAT po 1., 2., 4. i 6. miesiącu terapii, a następnie co 12 miesięcy	

Należy podkreślić, że w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji chorych do programu w oparciu o rodzaj zidentyfikowanej mutacji genu *CFTR*, a częstość występowania 9 określonych mutacji typu bramującego w populacji polskiej określona w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne (gromadzone w istniejących rejestrach i uzyskiwane w ramach programu przesiewowy noworodków), liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce, mogąca zostać objęta programem lekowym i poddana terapii iwakaftorem będzie potencjalnie bardzo mała.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencją wnioskowaną stanowi podanie iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) zarejestrowanego do stosowania w leczeniu mukowiscydozy [34].

Wyniki zakończonych, jak i obserwacje z trwających badań klinicznych II i III fazy (zaprojektowanych we współpracy amerykańskiej agencji FDA oraz europejskiej agencji EMA), a także wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że iwakaftor jest preparatem o unikalnej skuteczności klinicznej w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów dorosłych, młodzieży, jak i dzieci powyżej 6. roku życia z ww. typami

3. Interwencja wnioskowana
4. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu
5. Wyniki zdrowotne (oceniane punkty końcowe)



mutacji bramkujących. Pomimo, że mechanizm działania iwakaftoru nie został do końca wyjaśniony, korzystne efekty kliniczne zastosowanej terapii obserwowane były już we wczesnym etapie leczenia, przez długi okres obserwacji, niezależnie od wieku i płci pacjentów, ciężkości objawów czy wyjściowych wartości FEV₁. Iwakaftor wykazywał istotne klinicznie i statystycznie efekty terapeutyczne, nie tylko u chorych z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji płuc, ale także w przypadku pacjentów z ciężko nasilonymi objawami, u których zastosowana terapia wiązała się ze znamiennej poprawą stanu zdrowia, u niektórych wręcz w stopniu umożliwiającym odroczenie decyzji o konieczności przeszczepu płuc. Jednocześnie zaobserwowano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do placebo [1], [9]. Należy jednocześnie podkreślić, że dotychczas nie wykazano skuteczności klinicznej iwakaftoru u chorych z mutacją typu F508del, która stanowi najczęstszą mutację wywołującą rozwój choroby na całym świecie [1].

W oparciu o obiecujące wyniki badań klinicznych, w lutym 2012 roku oraz maju 2012 roku produkt leczniczy Kalydeco[®] został zarejestrowany do stosowania w leczeniu mukowiscydozy i dopuszczony do obrotu, odpowiednio: w USA (FDA) oraz Unii Europejskiej (EMA). Rekomendowaną dawką leku jest 150 mg, podawane co 12 godzin u chorych powyżej 6. roku życia [1].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Kalydeco[®] (iwakaftor, tabletki powlekane) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Ponieważ mukowiscydoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie nie istnieje możliwość jej przyczynowego leczenia. Leczenie chorych opiera się na terapii objawowej, a ponieważ interwencja wnioskowana tj. iwakaftor stanowi pierwszy i przełomowy preparat oddziałujący na przyczynę wystąpienia objawów choroby tzn. jego punktem uchwytu jest białko CFTR (jonowy kanał transbłonowy) o upośledzonej - w wyniku mutacji - funkcji transportowania jonów chlorkowych, jedynym odpowiednim komparatorem tj. technologią opcjonalną w analizowanym problemie zdrowotnym będzie podanie placebo oraz najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*; BSC).

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia mukowiscydozy, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - odpowiedź na leczenie definiowana jako spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie poniżej 60

mmol/l lub spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem (zgodnie z proponowanym programem lekowym [45]),

- odpowiedź na leczenie definiowana jako absolutne zwiększenie wartości FEV₁% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem (zgodnie z proponowanym programem lekowym [45]),
- zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej - FEV₁,
- zmiana bezwzględnej masy ciała/ zmiana wskaźnika masy ciała (BMI),
- zmiana stężenia chlorków w pocie,
- zmiana stopnia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego oceniana na podstawie kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*),
- ryzyko zaostrzenia objawów płucnych,
- ryzyko antybiotykoterapii/ hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej,
- jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - wycofania z badania z powodu działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali do tej pory (stan na: grudzień 2014) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie do stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy [29].

Należy jednocześnie podkreślić, że w dniu 8 lipca 2013 roku Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych wydała stanowisko nr 129/2013, w którym uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Bramitop® (tobramycyna) płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml, kod EAN:5909990045976, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)” [36].

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bramitob® w analizowanym wskazaniu (rekomendacja 83/2013 z dnia 8 lipca 2013 roku) [37]. Przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości Prezes Agencji uważa, że zaproponowane zmiany do aktualnie obowiązującego programu lekowego są niezasadne. Wnioskowany program lekowy, w odróżnieniu do dotychczas prowadzonego, nadmiernie poszerza wskazania do stosowania dostępnych na polskim rynku preparatów tobramycyny (Bramitob®, Tobi®) przeznaczonych do inhalacji u chorych na mukowiscidozę i zakażonych *P. aeruginosa*. Rekomendacje kliniczne nie są zgodne co do linii leczenia tobramycyną. Dodatkowo wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie, mając na względzie rekomendacje kliniczne uznające tobramycynę za wartościową terapię w leczeniu przewlekłych zapaleń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą oraz konieczność zapewnienia pacjentom dostępu do różnorodnych, nowoczesnych opcji terapeutycznych, Prezes Agencji dostrzega potrzebę finansowania wnioskowanej technologii w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego [37].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (iwakaftor, produkt leczniczy Kalydeco®). Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena interwencji wnioskowana (produkt leczniczy Kalydeco®) w świetle rekomendacji finansowych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (stan na grudzień 2014 rok).

Agencja HTA	Rekomendacja
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Agencja NICE nie wydała dotychczas (grudzień 2014) żadnych rekomendacji ani stanowisk w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy [38]. Niemniej, zgodnie z decyzją z 2012 roku, stosowanie preparatu w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku powyżej 6 lat z udokumentowaną mutacją G551D będzie finansowane ze środków publicznych w ramach specjalistycznego programu lekowego (ang. <i>Patient Access Scheme</i>) realizowanego przez <i>National Health Service (NHS)</i> [17].
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Zgodnie z decyzją wydaną w dniu 8 maja 2013 roku walijska agencja AWMSG nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych w ramach <i>NHS Wales</i> [18]. W uzasadnieniu przedstawiono, że koszty terapii przewyższają korzyści kliniczne. Niemniej, Minister Zdrowia oraz Spraw Społecznych na mocy obwieszczenia z dnia 10 maja 2013 zapewnił, że preparat ten będzie finansowany przy udziale <i>NHS Wales</i> w przypadku wybranych pacjentów kwalifikujących się do udziału w specjalistycznym programie lekowym [42].
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Na mocy decyzji z dnia 10 czerwca 2013 roku szkocka agencja SMC nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> . W uzasadnieniu decyzji podkreślono wysoki koszt leczenia oraz brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny szczegółowej analizy farmakoekonomicznej [19]. Jednocześnie, stosowanie preparatu Kalydeco® w Szkocji może być finansowane ze środków publicznych w ramach nowo wprowadzonego mechanizmu legislacyjnego mającego na celu zwiększenie dostępu chorych do leków sierocych [43].
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	W listopadzie 2012 roku Komisja Transparentności (ang. <i>Transparency Committee</i>) działająca przy francuskiej agencji HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych poprzez umieszczenie go na liście leków refundowanych w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego (ang. <i>National Health Insurance</i>) oraz na liście leków specjalistycznych zatwierdzonych do stosowania w lecznictwie zamkniętym. Pozytywna rekomendacja dotyczy stosowania leku u chorych powyżej 6. roku życia z potwierdzoną mutacją G551D. Komisja uznała, że raportowane dotychczas korzyści kliniczne w wyniku terapii iwakaftorem są istotne i wystarczające. Proponowany stopień współfinansowania wynosi 65% [20]. Dodatkowo, 5 listopada 2014 roku Komisja Transparentności działająca przy francuskiej agencji HAS rozszerzyła pozytywną rekomendację w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych o dodatkowe wskazanie. Rozszerzenie rekomendacji dotyczy stosowania leku u chorych powyżej 6. roku życia, będących nosicielami mutacji genu <i>CFTR</i> typu: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Proponowany stopień współfinansowania wynosi 65% [21].
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	W listopadzie 2012 roku niemiecka agencja IQWiG wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych w przypadku leczenia chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją G551D [22]. Dodatkowo w grudniu 2014 roku niemiecka agencja IQWiG wydała rozszerzenie pozytywnej rekomendacji o nowe wskazanie w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych. Rozszerzenie rekomendacji dotyczy stosowania leku u chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją typu bramkującego: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R [23].
<i>Swedish Council on</i>	Brak rekomendacji oraz stanowisk dotyczących stosowania lub/i współfinansowania produktu

Agencja HTA	Rekomendacja
Technology Assessment in Health Care (SBU)	lecniczego Kalydeco® u chorych na mukowiscydozę [24].
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	W lipcu 2013 roku australijska agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych (Section 100; <i>Highly Specialised Drugs Program</i>) w przypadku leczenia chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją G551D [25]. W marcu 2014 roku australijska agencja PBAC wydała także pozytywną rekomendację w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco® ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych (Section 100; <i>Highly Specialised Drugs Program</i>) w przypadku leczenia chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją typu bramkującego: G178R, G551S, S549N, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D [26].
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	W marcu 2013 roku komitet <i>Canadian Drug Expert Committee</i> działający przy kanadyjskiej agencji CADTH wydał pozytywną rekomendację 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: 1. istotnej redukcji ceny leku, 2. określenie szczegółowych kryteriów klinicznych odnoszących się do zaprzestania terapii w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie [27].

Podsumowując, stosowanie iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy jest rekomendowane przez takie agencje HTA, jak: francuska HAS, niemiecka IQWiG, australijska PBAC oraz kanadyjska CADTH. Jednocześnie, pozytywne rekomendacje w zakresie finansowania preparatu ze środków publicznych odnoszą się do stosowania iwakaftoru w ramach specjalistycznych programów terapeutycznych, w ramach których leczenie jest/ byłoby ściśle monitorowane, a kryteria kwalifikacji chorych dokładnie określone (np. zależne od typu potwierdzonej mutacji genu *CFTR*). Brytyjska agencja NICE oraz szwedzka SBU nie wydały dotychczas żadnych stanowisk w zakresie stosowania/ finansowania produktu leczniczego Kalydeco®, z kolei walijska agencja AWMSG oraz szkocka – SMC wydały negatywne rekomendacje. Jednocześnie, organy właściwe do nadzorowania Narodowej Służby Zdrowia w Wielkiej Brytanii (tj. *NHS England*, *NHS Wales* oraz *NHS Scotland*) zapewniają wybranym chorym dostęp do terapii iwakaftorem w ramach programu terapeutycznego.

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

W chwili obecnej produkt leczniczy Kalydeco® (iwakafator) nie jest finansowany ze środków publicznych w warunkach polskich.

7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Firma Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku ≥ 6 lat, z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego.

W opracowaniu rozważano obecność następujących mutacji bramkujących na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D (aktualnie zarejestrowane wskazanie [34], [50]; grudzień 2014 roku).

Za najodpowiedniejszy sposób refundacji produktu leczniczego Kalydeco® uznano wprowadzenie programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [47] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku ([48] – dopisek autora) o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”.

Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [48] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Obecnie produkt leczniczy Kalydeco® nie jest finansowany ze środków publicznych w warunkach polskich. Należy również zwrócić uwagę, że koszt terapii preparatem Kalydeco® jest porównywalny do innych leków sierocych obecnych w programach lekowych.

Finansowanie w ramach programu lekowego zapewnia ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych). Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę finanse płatnika publicznego.

Za finansowaniem produktu leczniczego Kalydeco® w ramach programu lekowego przemawia przede wszystkim konieczność zastosowania produktu leczniczego Kalydeco® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Tym samym proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego umożliwiającego stosowanie iwakafтору w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacją bramkującą genu CFTR (szczegóły w Tabeli 4.).

Założono, że produkt leczniczy Kalydeco® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [47]).

Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Kalydeco® nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu. Nie istnieją technologie lekowe mające taką samą nazwę międzynarodową (lek oryginalny w okresie trwania wyłączności rynkowej) lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (art. 15 ust. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [47]).

Przy braku technologii opcjonalnej nie ma możliwości również oceny zasadności wpisania wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej w ramach oceny wpływu drogi podawania na efekt zdrowotny, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [47].

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [47] produkt Kalydeco® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

7.2. ASPEKTY KOSZTOWE

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w ramach programu lekowego (por. rozdział 7.1.2.).



Tabela 6. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kalydeco®.

Kategoria	Wartość, w PLN
Sugerowana cena zbytu netto	
Urzędowa cena zbytu*	
Cena hurtowa brutto**	

* cena zbytu netto powiększona o podatek VAT równy 8%; ** również limit finansowania, zgodnie z uwzględnionym sposobem refundacji, a także przy uwzględnieniu art. 15. ust. 11. ustawy o refundacji [47].



Zgodnie z projektem programu lekowego (Tabela 4.) dawkowanie wnioskowanej technologii powinno uwzględniać:

- zalecaną dzienną dawkę iwakaftoru wynoszącą 150 mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg);
- redukcję dawki do 150 mg dwa razy w tygodniu w przypadku konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A (np.: ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna);
- redukcję dawki 150 mg raz na dobę w przypadku skojarzonego podawania z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A (np.: flukonazol, erytromycyna);
- redukcję dawki do 150 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B);
- redukcję dawki do 150 mg co drugi dzień u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C).

Ocenę zakresu oczekiwanego rocznego kosztu leczenia iwakaftorem przy uwzględnieniu proponowanych warunków refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena kosztu miesięcznej terapii iwakaftorem z perspektywy płatnika publicznego.

	Dawka iwakaftoru	Zużycie mg (opakowań) iwakaftoru w miesiącu	Miesięczny koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, w PLN
Zalecane dawkowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przyjmowaniem silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przyjmowanie umiarkowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjent z umiarkowaną niewydolnością wątroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjent z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* inhibitory przyjmowane są raczej okresowo, nie przewlekłe; przy estymacji miesięcznego kosztu terapii iwakaftorem założono przyjmowanie inhibitorów izoenzymu CYP3A przez cały miesiąc.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wysokość oczekiwanych miesięcznych wydatków z budżetu płatnika publicznego na refundację ceny produktu Kalydeco® w zależności od liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz dawkowania iwakaftoru przedstawiono na wykresie poniżej.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Ivacaftor (KALYDECO™) for the management of cystic fibrosis. Global Value Dossier. Version 1.0. June 2012.
- [2] Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Eur Respir Rev.* 2013; 22: 127, 66–71.
- [3] Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clinical Biochemistry*, 2012; 45: 1132–1144.
- [4] Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008; 7: 450–453.
- [5] <http://www.pcf.pl>, czerwiec 2014.
- [6] <http://www.mukowiscydoza.pl>, czerwiec 2014.
- [7] Sobczyńska-Tomaszewska A, Ołtarzewski M, Czerna K, et al.; NBS CF working group. Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with CFTR sequencing strategy. *Eur J Hum Genet.* 2013; Apr;21(4):391-6.
- [8] Ameljańczyk T, Czech M, Bator M. Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients reported data. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* 06/2012.
- [9] Kalydeco for Cystic Fibrosis with Gating Mutations. Global Value Dossier v1. March 2014.
- [10] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. VX08-770-103 (ENVISION) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; Jun 1;187(11):1219-25.
- [11] Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. VX 08-770-104 Study Group. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012; Sep;142(3):718-24.
- [12] <http://www.genomed.pl>, czerwiec 2014.
- [13] Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations. Correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002; 19: 575-606.
- [14] Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Poznań 2012. www.wbc.poznan.pl/Content/212709, January 2014.
- [15] Orphanet Report Series. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. October 2014; http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf, grudzień 2014.
- [16] Clancy JP, Johnson SG, Yee SW i wsp. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of *CFTR* genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2014; 95(6): 592-97.
- [17] NHS Commissioning Board Clinical Commissioning Policy: Ivacaftor for Cystic Fibrosis. Reference: NHSCB/A01/P/b.
- [18] <http://www.awmsg.org>, grudzień 2014. Dostępne na: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/772>.
- [19] <http://www.scottishmedicines.org.uk>, grudzień 2014 (Ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®), SMC No. 827/12; 07 December 2012; Resubmission, SMC No. 827/12. Ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®); 10 May 2013).
- [20] <http://www.has-sante.fr>, grudzień 2014 (Transparency Committee. Opinion 7 November 2012: KALYDECO 150 mg film-coated tablets).
- [21] <http://www.has-sante.fr>, grudzień 2014 (Transparency Committee. Opinion 5 November 2014: KALYDECO 150 mg comprimé pelliculé).
- [22] www.iqwig.de, grudzień 2014 (Dossierbewertung G12-02. Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Version 1.0; 30.10.2012).
- [23] www.iqwig.de, grudzień 2014 (Dossierbewertung G12-02. Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Version 1.0; 26.11.2014).
- [24] <http://www.sbu.se>, grudzień 2014.
- [25] <http://www.health.gov.au>, grudzień 2014 (Public Summary Document. Ivacaftor, tablet, 150mg, Kalydeco®. Date of PBAC Consideration: July 2013).
- [26] <http://www.health.gov.au>, grudzień 2014 (Public Summary Document. Ivacaftor, tablet, 150mg, 56 Kalydeco®. Date of

- PBAC Consideration: March 2014)
- [27] <http://www.cadth.ca>, grudzień 2014 (Final CDEC Recommendation. IVACAFOR (Kalydeco – Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated); March 22, 2013).
- [28] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [29] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/>, grudzień 2014 rok.
- [30] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [31] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce*. 2012; 03: 26-33.
- [32] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [33] European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. EMA/COMP/272429/2008 Rev.3.
- [34] Charakterystyka produktu leczniczego Kalydeco®.
- [35] Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D i wsp. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009. *Standardy Medyczne/ Pediaatria* 2009, tom 6: 352-378.
- [36] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2013 z dnia 8 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Bramitop (tobramycyna) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą.
- [37] Rekomendacja nr 83/2013 z dnia 8 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bramitob (tobramycyna) płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml, kod EAN:5909990045976, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”.
- [38] www.nice.org.uk, grudzień 2014.
- [39] Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; Vol 10 (Suppl): 7-15.
- [40] Mogayzel PJ, Nareckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, Vol 187 (7): 680-689.
- [41] Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis; 6th edition, 2014. Royal Brompton Hospital. www.rbht.nhs.uk/childrencf.
- [42] <http://www.awmsg.org/>, czerwiec 2014. Welsh Government Statement. Written Statement - Access to new medicines: availability of ivacaftor (Kalydeco) within NHS Wales for the treatment of cystic fibrosis.
- [43] Vertex Pharmaceuticals' June 11, 2013 Update On Second Assessment of Kalydeco in Scotland.
- [44] https://www.ecfs.eu/ecfs_guidelines, grudzień 2014.
- [45] Podmiot odpowiedzialny – Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited. Propozycja program lekowego. 2014.
- [46] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 roku. (Dz.Urz.14.71) [Opisy programów lekowych: Załącznik B.27.].
- [47] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290.
- [48] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227,

- poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [49] Fox JCE, Jones GH, Sapina-Vivo R, i wsp. Adherence with ivacaftor in Cystic Fibrosis patients with the G551D mutation. Abstract WS10.3. 37th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE. 11 – 14 JUNE 2014. GOTHENBURG, SWEDEN. www.professionalabstracts.com/ecfs2014/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_show&absno=109&ECFS2014=de24c86hp46cgrkt4d0j4dti5ba8c75o
- [50] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion EMA/CHMP/365663/2014. 26 June 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002494/WC500169307.pdf

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja mutacji genu <i>CFTR</i> odpowiedzialnych za wystąpienie mukowiscydozy [3].....	12
Tabela 2. Częstość występowania określonych mutacji genu <i>CFTR</i> w populacji polskiej [7], [13], [14].....	15
Tabela 3. Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego [35].....	22
Tabela 4. Proponowany kształt programu lekowego w zakresie stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco®) u chorych na mukowiscydozę w Polsce [45].	30
Tabela 5. Ocena interwencja wnioskowana (produkt leczniczy Kalydeco®) w świetle rekomendacji finansowych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (stan na grudzień2014 rok).	35
Tabela 6. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kalydeco®	39
Tabela 7. Ocena kosztu miesięcznej terapii iwakaftorem z perspektywy płatnika publicznego.	40

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KALYDECO®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) firmy Vertex Pharmaceuticals [34].

Postać farmaceutyczna

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane; każda tabletki powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.

[Jasnoniebieska tabletki w kształcie kapsułki, z czarnym nadrukiem „V 150” na jednej stronie i bez nadruku na drugiej stronie (16,5 mm x 8,4 mm o zmodyfikowanym owalnym kształcie)].

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego.

Kod ATC: R07AX02.

Mechanizm działania

Iwakaftor selektywnie wzmacnia działanie białka CFTR, tj. *in vitro* iwakaftor usprawnia bramkowanie kanału białkiem CFTR, zwiększając transport jonów chloru. Dokładny mechanizm wydłużenia przez iwakaftor aktywności bramkowania niektórych zmutowanych postaci białka CFTR nie został jednak dokładnie poznany.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kalydeco® wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D w obrębie genu *CFTR*.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować adekwatną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu, w celu potwierdzenia obecności mutacji *G551D* na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze

Zalecana dawka to 150 mg przyjmowane doustnie co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg).

Produkt Kalydeco należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłki lub przekąski zalecane w wytycznych dotyczących mukowiscydozy lub posiłki zalecane w standardowych wytycznych dotyczących żywienia zawierają odpowiednią ilość tłuszczów. Przykładowe posiłki zawierające tłuszcze,

to te, które są przygotowane na maśle, oleju lub zawierają jajka, sery, orzechy, pełnotłuste mleko lub mięso. W trakcie leczenia produktem Kalydeco należy unikać pokarmów zawierających grejpfruty lub pomarańcze Seville.

Szczególne grupy pacjentów.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kalydeco u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności stosując iwakaftor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 150 mg raz na dobę. Brak doświadczenia w stosowaniu produktu Kalydeco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Kalydeco u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko. W takim przypadku dawka początkowa powinna wynosić 150 mg co drugi dzień. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

W przypadku skojarzonego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A (np.: ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), produkt Kalydeco należy podawać w dawce 150 mg dwa razy w tygodniu.

W przypadku skojarzonego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np.: flukonazol, erytromycyna), produkt Kalydeco należy podawać w dawce 150 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kalydeco u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości (np. pacjenci nie powinni żuć, przełamywać ani rozpuszczać tabletek).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Kalydeco® (iwakafator) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited, Cardinal Point, Park Road, Rickmansworth Herts WD3 1RE, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/782/001-002.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 23 lipiec 2012 [34].

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.