



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Kalydeco (iwakaftor)
w ramach programu lekowego:
"Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84"**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-21/2015

Data ukończenia: 12 czerwca 2015 r.

Wykaz skrótów

<p>AE – Analiza Ekonomiczna</p> <p>AEs – (ang. – <i>Adverse Events</i>) zdarzenia niepożądane</p> <p>Agencja/AOTM/AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>AKL – Analiza Kliniczna</p> <p>APD – Analiza Problemu Decyzyjnego</p> <p>AW – analiza wnioskodawcy</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>b/d – brak danych</p> <p>BIA – (ang. – <i>Budget Impact Analysis</i>) analiza wpływu na budżet</p> <p>Białko CFTR – (ang. – <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein</i>) białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej, kodowane przez gen CFTR</p> <p>BMI – (ang. – <i>Body Mass Index</i>) wskaźnik masy ciała</p> <p>BSC – (ang. – <i>Best Supportive Care</i>) najlepsze leczenie objawowe</p> <p>CF – (ang. – <i>Cystic Fibrosis</i>) mukowiscydoza</p> <p>CFQ-R – (ang. – <i>Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire-revised</i>) kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>EMA – (ang. – <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja ds. Leków</p> <p>EQ-5D – (ang. – <i>Euro-QoL Questionnaire</i>) kwestionariusz oceny jakości życia</p> <p>FDA – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p>FEV₁ – (ang. – <i>Forced Expiratory Volume In 1 Second</i>) natężona objętość wydechu pierwszosekundowa</p> <p>FRC – (ang. – <i>Functional Residual Capacity</i>) czynnościowa pojemność płuc</p> <p>FVC – (ang. – <i>Forced Vital Capacity</i>) natężona pojemność życiowa płuc</p> <p>Gen CFTR – (ang. – <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene</i>) gen kodujący białko CFTR znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 7.</p> <p>HRCT – (ang. – <i>High Resolution Computed Tomography</i>) wysokorozdzielcza tomografia komputerowa</p> <p>HTA – (ang. – <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p>ITT – (ang. – <i>Intention to Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NICE – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>NNH – (ang. – <i>NNT Number Needed to Harm</i>) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p>
--

NOS – (ang. – *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną

ns – wynik nieistotny statystycznie

OR Peto – (ang. – *Peto Odds Ratio*) iloraz szans obliczany metodą Peto

PICO – (ang. – *Population, Intervention, Comparator, Outcome*) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne

RB – (ang. – *Relative Benefit*) korzyść względna

RCT – (ang. – *Randomized Clinical Trial*) randomizowane badanie kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RP/RK – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne

RV – (ang. – *Residual Volume*) objętość zalegająca

SD – (ang. – *Standard Deviation*) odchylenie standardowe

TDV – (ang. – *Total Defect Volume*) objętość całkowitego defektu wentylacji płuc

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TVD – (ang. – *Total Ventilation Defect*) całkowity defekt wentylacji płuc

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

wskaźnik **LCI** – (ang. – *Lung Clearance Index*) iloraz całkowitej objętości gazu, jaka musi być usunięta, aby pozbyć się z płuc gazu znacznikowego

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 10/2015 z dnia 2 stycznia 2015 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Ltd.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	56
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	58
4. Ocena analizy ekonomicznej	59
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	59
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	61
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	79
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	81
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	81
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	82
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	83
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	83
5. Ocena analizy wpływu na budżet	86
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	92
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	92
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	94
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	95
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	96
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	96
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	97
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	98
9.1. Rekomendacje kliniczne	98
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	98
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	100
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	100
11. Opinie ekspertów.....	101
12. Kluczowe informacje i wnioski	103
13. Źródła.....	107
14. Załączniki	112

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

17.04.2015 r.,
PLR.4600.101.(7).2015/MKR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: **Kalydeco (iwakaftor)**, tabl. powł., 150 mg, 56 szt., EAN: 5909991200725.

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84".

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

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

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

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

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Ltd.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

brak

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Kalydeco (iwakaftor), tabl. powł., 150 mg, 56 szt., EAN: 5909991200725** w ramach programu lekowego „**Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84**” wpłynął do AOTMiT dnia 17 kwietnia 2015 r., pismem znak: PLR.4600.101.(7).2015/MKR, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza Kliniczna, Przegląd Systematyczny Badań „Iwakaftor (Kalydeco) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi w obrębie genu CFTR”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, czerwiec-grudzień 2014 r.,
- Analiza Problemu Decyzyjnego „Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi w obrębie genu CFTR”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, sierpień–grudzień 2014 r.,
- Analiza Ekonomiczna „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.,
- Analiza Racjonalizacyjna „Stosowanie produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.,
- Analiza Wpływu na System Ochrony Zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, listopad 2014.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „**Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84**”.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 11 maja 2015 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem znak AOTMiT-4351-21/PK/2015 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 20 maja 2015 r., przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia dnia 20 maja 2015 r., pismem znak PLR.4600.101.(9).2015/MKR.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

2.2. *Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii*

Produkty lecznicze Kalydeco (iwakaftor) nie stanowiły jeszcze przedmiotu oceny AOTMiT.

12 lutego 2014 r. wpłynął do AOTM wniosek o ocenę produktu leczniczego Kalydeco, tabletki po 150 mg, we wskazaniu mukowiscydoza, ocena na podstawie art. 31 e ust. o św. i w związku z art. 39 ust. 3 ust. o Refundacji. 25 marca 2014 r. wpłynęło pismo zlecające wycofanie wniosku.

2.3. *Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych*

Aktualnie wszystkie dostępne sposoby leczenia mukowiscydozy ograniczają do **leczenia objawów mukowiscydozy** – przede wszystkim ze strony układu oddechowego (m.in. uciążliwy kaszel, obecność gęstego i lepkiego śluzu zalegającego w oskrzelach, zapalenia oskrzeli i płuc, przewlekłe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* i/lub *Staphylococcus aureus*) oraz przewodu pokarmowego (m.in. nawracające zapalenia trzustki, niedrożność smółkowa jelit w okresie noworodkowym).

W tabeli poniżej zebrano wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia objawowego mukowiscydozy.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii mukowiscydozy

Dokumenty Nr i data wydania		Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 22/7/2010 dnia 29 marca 2010 r.	w sprawie zasadności finansowania preparatu tobramycinum (Bramitob) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, w ramach wykazu leków refundowanych	<p><u>Stanowisko Rady:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tobramycyny (Bramitob) (płyn do inhalacji 300 mg/4 ml) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dopuszczenie leku na listę refundowaną doprowadzi do jego niekontrolowanego stosowania i – w związku z tym – do wzrostu lekooporności. Potrzebne jest dokładne monitorowanie działań niepożądanych, które możliwe jest jedynie w ramach programu zdrowotnego, z uwagi na wysokie koszty takiego nadzoru. Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie finansowania wziewnej tobramycyny w ramach istniejącego programu zdrowotnego, jako leku drugiego rzutu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2013 z dnia 8 lipca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 83/2013 z dnia 8 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	w sprawie oceny leku Bramitob (tobramycyna) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”	<p><u>Stanowisko Rady:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Bramitob (tobramycyna) płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg, 56 poj. 4 ml kod EAN: 5909999945976 we wnioskowanym wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych na mukowiscydozę, w ramach zaproponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowany program lekowy, w odróżnieniu do dotychczas prowadzonego, nadmiernie poszerza stosowanie jednego z dwóch dostępnych na rynku preparatów tobramycyny (Bramitob, Tobi) przeznaczonych do inhalacji u chorych na mukowiscydozę, zakażonych <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Ponadto, interwencja jest nieefektywna kosztowo.</p> <p><u>Rekomendacja Prezesa:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bramitob (tobramycyna) płyn do inhalacji z nebulizatora, 56 poj. 4 ml, we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości 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 mukowiscydozę, zakażonych <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. 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 <i>P. aeruginosa</i> 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.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r	w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + ipratropii bromidum oraz ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkty lecznicze zawierające substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, oraz bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Jakkolwiek, brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych</p>

	podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowopłucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych)	zawierających substancje czynne: fenoterol + bromek ipratropium oraz bromek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Zdaniem Rady, we wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych, korzystniej jest stosować leki jednoskładnikowe.
Opinia Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.	w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne fenoterolum + ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek	<u>Stanowisko</u> : Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterolum + ipratropii bromidum wyrażoną w opinii nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek. <u>Uzasadnienie</u> : Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie

[źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD10: E84 – Zwłóknienie wielotorbielowate [*cystic fibrosis*]

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. *Cystic Fibrosis*, **CF**) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, głównie w układach oddechowym i pokarmowym.

Zgodnie z ICD-10 klasyfikacja mukowiscydozy obejmuje:

1. CF z objawami ze strony układu oddechowego (E84.0);
2. CF z objawami z przewodu pokarmowego (E84.1);
3. CF z objawami ze strony innych narządów (E84.8);
4. CF nieokreślona (E84.9).

Natomiast pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację 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.

Epidemiologia

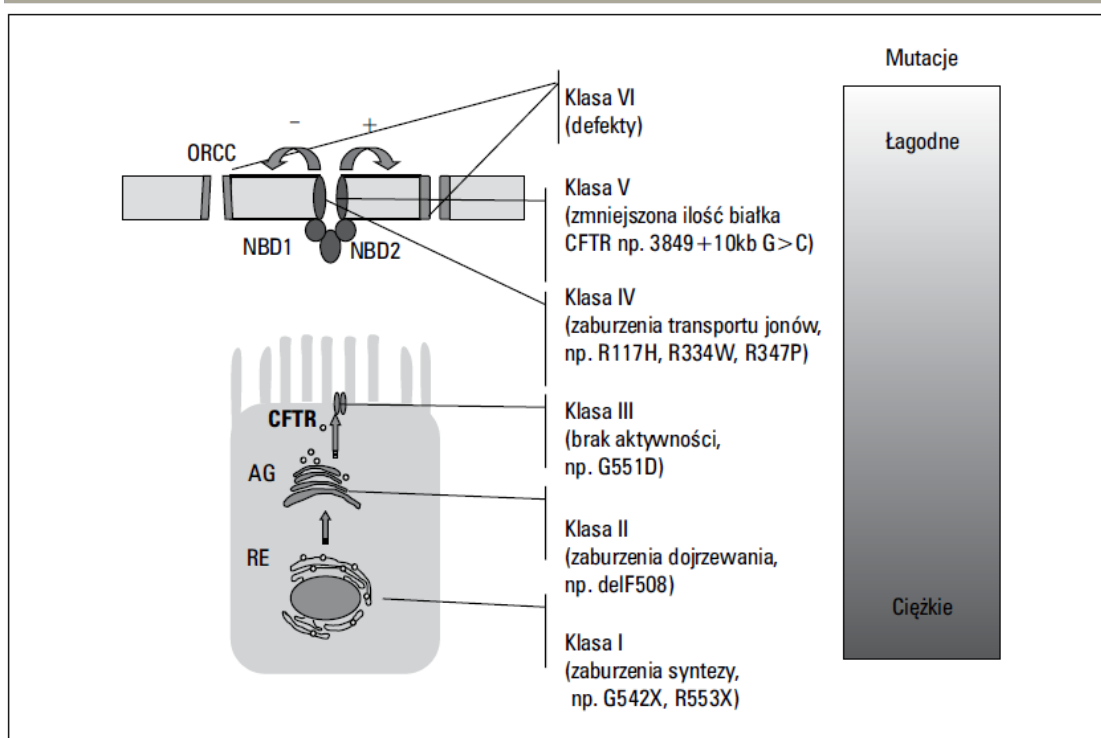
CF to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 800 urodzeń (Słowenia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allele zmutowanego genu stanowią 2-5% białej populacji. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Północno-Zachodniej i Środkowej. W Polsce żyje około 1500 osób chorych na CF, w tym około 500 w wieku >18 lat.

Mutacja G551D należy do klasy III defektów genu *CFTR*. W Stanach Zjednoczonych i Europie występuje ona z częstością pomiędzy 4 a 5%. W Polsce mutacja G551D występuje rzadziej, bo u około 0,5% chorych. [Skorupa 2013]

Etiologia i patogeneza

Przyczyną CF są mutacje genu zlokalizowanego na chromosomie 7 kodującym białko błonowe *CFTR* (ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), które jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych i regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Najczęstszą (~66% przypadków) spośród 1971 opisanych do czerwca 2014 r. mutacji genu *CFTR* jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 (F508del). Znane mutacje genu *CFTR* udaje się wykazać u przeszło 90% chorych z CF. Mutacje genu *CFTR* są przyczyną syntezy wadliwego białka, czego następstwem jest upośledzenie transportu chlorku z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki, co powoduje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panegzokrynopatia). W wyniku rzadkich, łagodnych” mutacji czynność białka *CFTR* jest częściowo zachowana, a objawy mogą być łagodniejsze i ograniczone do pojedynczych narządów. Zmienność obrazu klinicznego CF zależy też od jednoczesnego wpływu innych genów modyfikujących.

Obecnie znane jest ponad 1900 mutacji genu *CFTR*. Są one podzielone na VI klas w zależności od rodzaju wywołanego przez nie zaburzenia (Ryc. 1.).



ORCC (ang. Outwardly Rectifying Chloride Channel). **NBD** (ang. Nucleotide Binding Domain) – domena wiążąca nukleotydy.

Rycina 1. Klasy mutacji genu *CFTR*

Tabela 2. Stratyfikacja ryzyka u chorych z mutacjami w genie *CFTR*

Genotypy	Mutacje	Ilość przypadków n = 15,651	Allele
wysokiego ryzyka	Klasa I	2,131 (13,6%)	<i>G542X, R553X, W1282X, R1162X, 621-1G→T, 1717-1G→A, 1078delT, 3659delC</i>
	Klasa II	11,231 (71,8%)	<i>F508del, delI507, N1303K, G58E</i>
	Klasa III	783 (5,0%)	<i>G551D, S549N, R560T</i> oraz inne mutacje „bramkujące” (ang. <i>Gating Mutations</i>)
niskiego ryzyka	Klasa IV	391 (2,5%)	<i>R117H, R334W, R347P</i>
	Klasa V	421 (2,7%)	<i>3849+10KbC→T, 2789+5G→A, A455E</i>

[Źródło: McKone 2006]

1. Zmiany w układzie oddechowym

Prawdopodobnie spowodowane przez:

- I. małą objętość płynu powierzchniowego nabłonka dróg oddechowych – co uniemożliwia prawidłowe oczyszczanie śluzowo-rzęskowego;
- II. duże stężenie NaCl w płynie powierzchniowym – inaktywuje enzymy, takie jak β -defensyna, lizozym i laktoferyna, co sprzyja zakażeniom.

Obrzęk błony śluzowej, wtórny rozrost komórek nabłonka dróg oddechowych i zwiększone wydzielanie śluzu przez te komórki prowadzą do zatykania oskrzelików.

Zwiększona objętość śluzu i zastój wydzieliny sprzyjają przewlekłym zakażeniom bakteryjnym. Bakterie najczęściej rosną w postaci tzw. biofilmu tworzącego barierę dla komórek fagocytycznych i leków. Uwalniany z bardzo licznych martwych neutrofilów kwas dezoksyrybonukleinowy dodatkowo zwiększa lepkość wydzieliny. Dochodzi do uszkodzenia ściany oskrzeli i powstania rozstrzeni, zajmującej w schyłkowym okresie choroby ~50% objętości płuc. Torbiele położone pod opłucną, zwłaszcza w górnych płatach w okolicy śródpiersia, mogą pękać i są częstą przyczyną odmy. Wokół oskrzeli występuje nasilone włóknienie. Pęknięcie poszerzonych i krętych naczyń krwionośnych błony śluzowej jest przyczyną krwiopłucia.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, z jej obrzękiem i przerostem występuje >90% chorych. Polipy stwierdza się u 15-48% chorych.

2. Zmiany w układzie pokarmowym

Dotyczą głównie trzustki. Zastój soku trzustkowego powoduje aktywację enzymów proteolitycznych i stan zapalny, a później torbielowate poszerzenie przewodów i zrazików oraz włóknienie. U 90% chorych rozwija się niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki z upośledzeniem trawienia i wchłaniania tłuszczów (i witamin w nich rozpuszczalnych) oraz białek. Wyspy trzustkowe są początkowo oszczędzane, ale po kilkunastu latach zwykle rozwija się cukrzyca.

W wątrobie powstają ogniska stłuszczenia (~70% dorosłych chorych) i dochodzi do powstania ognisk marskości żółciowej (10-20% chorych). Pęcherzyk żółciowy jest mały (~25%) i u 10% chorych zawiera złoży.

U dorosłych chorych lepka wydzielina w jelicie cienkim jest przyczyną bólu brzucha, związanego z zaburzeniem pasażu treści jelitowej.

3. Zmiany w innych narządach

Zablokowanie światła i zatrzymanie rozwoju nasieniowodów u chłopców już w życiu płodowym.

Zaburzenie zwrotnego wchłaniania chloru i wódnie sodu w przewodach wyprowadzających gruczołów potowych prowadzi do zwiększenia zawartości NaCl w pocie.

Obraz kliniczny

Choroba ujawnia się na ogół we wczesnym dzieciństwie, ale w postaciach o „łagodnym” przebiegu może być rozpoznana dopiero w wieku 20-30 lat, a nawet później, ponieważ objawy są mniej nasilone lub nietypowe.

1. Objawy podmiotowe: kaszel – zwykle pierwszy objaw, początkowo sporadyczny, potem codziennie z wykrztuszaniem gęstej, ropnej wydzieliny (często po przebudzeniu), krwioplucie, duszność, ograniczenie drożności i przewlekły ropny nieżyt nosa, oddawanie obfitych i cuchnących stolców, wzdęcie i ból brzucha z epizodami zatrzymania pasażu treści jelitowej, utrata masy ciała.

2. Objawy przedmiotowe: zmiany osłuchowe – furczenia i świsty, rzężenia (początkowo w górnych płatach płuc, zwłaszcza po prawej stronie); sinica i palce pałeczkowate.

Łagodniejsze postaci CF mogą objawiać się jako: przewlekłe zapalenie oskrzeli, astma, przewlekła kolonizacja dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* lub *Staphylococcus aureus*, gronkowcowe zapalenie płuc, polipy nosa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, zakażenie prątkami niegruźlicowymi, nawracający ból brzucha, nawracający guz w prawym dolnym kwadrancie brzucha, marskość żółciowa z nadciśnieniem wrotnym, nawracające zapalenie trzustki, cukrzyca, niepłodność (zwłaszcza azoospermia).

Zaostrzenia – Wskutek nasilenia przewlekłego zakażenia lub pojawienia się nowego, występuje pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości wykrztuszanej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności. Inne objawy to krwioplucie, utrata łaknienia, utrata masy ciała, ponadto progresja zmian osłuchowych, spirometrycznych lub radiologicznych, nowe patogeny w płwocinie lub nasilenie zaburzeń gazometrycznych.

Tabela 3. Najczęstsze stany i objawy kliniczne występujące u chorych na mukowiscydozę.

okres płodowy i noworodkowy	okres niemowlęcy i po niemowlęcy	okres dzieciństwa i dorosłości
<ul style="list-style-type: none"> • zwapnienia w jamie otrzewnowej płodu • poszerzenie jelita cienkiego płodu w badaniu USG • niedrożność smółkowa • przedłużająca się cholestaza wewnątrzwątrobowa 	<ul style="list-style-type: none"> • niedobór masy ciała • przewlekły kaszel • nawracające zapalenia płuc, oskrzelików • astma wczesnodziecięca • przewlekłe zakażenie dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i> i / lub <i>S. aureus</i> • zmiany w RTG płuc – nawracająca niedodma, rozdęcie • bardzo słony pot • odwodnienie z hipokaliemią, hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną (rzekomy zespół Barttera) • zapaść podczas upałów • cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce • objawy zespołu złego wchłaniania 	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekły kaszel • nawracające zapalenia płuc • polipy nosa • przewlekłe zapalenie zatok przynosowych • rozstrzenie oskrzeli • palce pałeczkowate • krwioplucie • marskość żółciowa wątroby • kamica żółciowa u dzieci • nadciśnienie wrotne, żyłaki przełyku, splenomegalia • nawracające zapalenie trzustki • cukrzyca • niedobór wysokości i masy ciała • nawracające obrzęki ślinianek przyusznych • opóźnione dojrzewanie płciowe

	(konieczność różnicowania z celiakią) <ul style="list-style-type: none">• wypadanie błony śluzowej odbytnicy• objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach• hipoprotrombinemia• hipoproteinemia i obrzęki	• niepłodność mężczyzn (azoospermia obstrukcyjna)
--	---	---

[Źródło: PTM 2009]

Rozpoznanie

Wprowadzone w 2009 roku w całej Polsce badanie przesiewowe ma czułość ~96%. Na podstawie objawów rozpoznanie ustala się zwykle we wczesnym dzieciństwie. Rozpoznanie CF po 18 rż. jest rzadkie (<4% chorych) i dotyczy przypadków choroby o łagodnym przebiegu. Podejrzenie choroby na podstawie objawów klinicznych lub wywiadu rodzinnego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego.

Podejrzenie na podstawie objawów klinicznych lub stwierdzenia mukowiscydozy u rodzeństwa.

Potwierdzenie na podstawie występowania ≥ 1 z następujących:

1. **stężenie jonu chlorkowego w pocie** ≥ 60 mmol/l w 2 pomiarach wykonanych w różnych dniach
2. wykazanie znanych, prowadzących do choroby **mutacji obu alleli genu CFTR**¹ (zalecane u wszystkich chorych; ma podstawowe znaczenie w przypadku niediagnostycznego wyniku testu potowego)
3. **nieprawidłowy wynik pomiaru przelnabłonkowej różnicy potencjałów** w błonie śluzowej nosa lub przelnabłonkowego transportu jonów w biopsji odbytnicy (badania niewykonywane w Polsce).

Inne badania pomocnicze:

1. RTG i HRCT ujawniają zmiany w płucach (zależnie od stadium zaawansowania choroby; zmiany są zwykle widoczne najwcześniej i są najbardziej nasilone w górnych płatach, zwłaszcza prawym): pogrubienie ściany i rozstrzenie oskrzeli, pęcherze rozedmowe, okrągłe i linijne zacielenia położone obwodowo, nawracające zagęszczenia i niedodma segmentowa, poszerzenie wnęk, odma.
2. badania czynnościowe płuc – zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego ze znacznym rozdęciem płuc (zwiększone FRC² i RV³). Kontrolną spirometrię powinno się wykonywać co najmniej raz w roku.
3. badanie mikrobiologiczne płwociny (rzadziej popłuczyn oskrzelowych) – zakażenie wywołuje początkowo *Haemophilus influenzae* lub *S. aureus*, później prawie wyłącznie *P. aeruginosa*, rzadziej *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*.
4. badania laboratoryjne:
 - zmniejszona aktywność elastazy 1, trypsyny i chymotrypsyny w stolcu, zwiększone wydalanie tłuszczów ze stolcem
 - zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (zwłaszcza fosfatazy zasadowej) w surowicy
 - wzrost OB i CRP, leukocytoza (w czasie zaostrzenia)
 - doustny test obciążenia glukozą (powtarzaj corocznie – pozwala wcześniej wykryć cukrzycę)
 - pulsoksymetria i gazometria krwi tętnicznej
5. USG brzucha w celu oceny wątroby i śledziony (co 2 lata).
6. densytometria kości (co 2–3 lata).

¹ Ze względu na autosomalne recesywne dziedziczenie mukowiscydozy, molekularny test diagnostyczny ma na celu identyfikację mutacji w obu allelach genu CFTR. Większość komercyjnie dostępnych zestawów umożliwia identyfikację najczęściej występujących mutacji z dotychczas zidentyfikowanych (Cystic Fibrosis Mutation Database, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>).

² czynnościowa pojemność płuc (FRC, ang. *Functional Residual Capacity*)

³ objętość zalegająca (RV, ang. *Residual Volume*)

Leczenie

Mimo że budowa genu *CFTR* znana jest od ponad 20 lat, nie udało się do chwili obecnej wynaleźć skutecznej metody leczenia defektu podstawowego. Sukces wyrażający się wydłużeniem długości życia chorych na mukowiscydozę uzyskano dzięki zastosowaniu rozwiniętych metod opieki, skutecznej fizjoterapii, agresywnej antybiotykoterapii i właściwemu żywieniu.

Leczenie nefarmakologiczne

1. Rehabilitacja oddechowa: systematyczna fizjoterapia kilka razy dziennie (drenaż ułożeniowy wspomagany oklepywaniem lub wibracją klatki piersiowej, techniki efektywnego kaszlu i prosty sprzęt pomocniczy [np. Flutter, Acapella]). Wysiłek fizyczny jest wskazany u wszystkich chorych z wyjątkiem tych z najbardziej zaawansowanymi zmianami. Ważna jest pomoc psychologiczna. W zaostrzeniu intensyfikuje się fizjoterapię, zwłaszcza w przypadku niedodmy (przeciwwskazana w odmie lub krwiopłuciu).
2. Dieta: bogatobiałkowa, bogatotłuszczowa (35–40% kalorii z tłuszczów) i bogatokaloryczna (130–150% normalnego zapotrzebowania), uzupełniona preparatami enzymatycznymi i witaminami.
3. Szczepienia ochronne: wszystkie szczepienia jak w populacji ogólnej, szczególnie przeciwko krztuścowi i odrze. Chorzy ze zmianami wątrobowymi powinni otrzymać pełne szczepienie przeciwko WZW typu A i B. Wszyscy chorzy powinni być co roku szczepieni przeciwko grypie.
4. Tlenoterapia: zasady jak w POChP (przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc).

Leczenie farmakologiczne

1. Leki mukolityczne: dornaza alfa (Pulmozyme) w inhalacji, inhalacje hipertonicznego (3–7%) roztworu NaCl (przed inhalacją konieczne podanie β 2-mimetyku wziewnie).
2. Leki rozkurczające oskrzela: u chorych z poprawą w badaniach czynnościowych lub subiektywną, przed inhalacją mukolityku, fizjoterapią lub wysiłkiem fizycznym.
3. Glikokortykosteroidy (GKS) wziewne: tylko u wybranych chorych z nadreaktywnością oskrzeli.
4. Enzymy trzustkowe do każdego posiłku w dawce dobranej indywidualnie.
5. Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach: A i D w postaci preparatów wielowitaminowych, K u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w razie krwawienia (też krwiopłucia) lub w celu skorygowania zbyt długiego czasu protrombinowego.
6. Antybiotyki
 - a. wziewne – u chorych z przewlekłym zakażeniem *P. aeruginosa* tobramycyna, aztreonam, ew. kolistyna. Przed inhalacją antybiotyku konieczne podanie β 2-mimetyk wziewnie.
 - b. doustne – u chorych, zwłaszcza zakażonych *P. aeruginosa*: przewlekle azytromycyna 250 albo 500 mg/d (chorzy o masie ciała ≥ 36 kg) 3 \times /tydz. Przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia makrolidem, a następnie co 6 mies., konieczne jest badanie płwociny w celu wykluczenia zakażenia prątkami niegruźliczymi (ryzyko rozwoju oporności).

Leczenie operacyjne

U chorych z marskością ograniczonej części płuca i ciężkimi zaostrzeniami lub krwiopłuciem należy rozważyć lobektomię. W zaawansowanej niewydolności oddechowej rozważ przeszczepienie płuc, a u chorych z zaawansowaną marskością wątroby – przeszczepienie wątroby.

Przebieg naturalny

Mukowiscydoza ma różny przebieg – od zgonu w pierwszych dniach życia wskutek powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej, do pojawienia się pierwszych objawów dopiero po upływie 10-20 lat i tylko niewielkiego skrócenia życia. Najczęściej występuje powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. Hipoksemia sprzyja rozwojowi nadciśnienia płucnego.

Rokowanie

Średni wiek w chwili śmierci wynosi obecnie w Polsce ~22 lata (choć najstarsi żyjący w Polsce pacjenci mają >40 lat). W Polsce dorośli stanowią >33% chorych, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych >48%, a w Wielkiej Brytanii >55%. [Szczeklik 2014]

Ponieważ najczęstszą przyczyną zgonu (>90%) jest niewydolność oddechowa, wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁) mają największą wartość rokowniczą. Do niedawna połowa chorych z FEV₁ <30% lub PaCO₂ > 59 mm Hg, bądź PaO₂ <55 mm Hg umierała przed upływem 24 miesięcy.

Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA⁴, zakażenie *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwioplucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny.

[źródło: Szczeklik 2014, Zalecenia PTM 2009, McKone 2006, Skorupa 2013, PGRM 2000, PGRM 2002]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Kalydeco, tabl. powł., 150 mg, 56 szt., EAN: 5909991200725.
Substancja czynna	iwakaftor
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Odpowiedzi obserwowane in vitro dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących nadekspresję białka CFTR z mutacjami, niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego i z niektórymi mutacjami białka CFTR w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

[ChPL Kalydeco]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 23/07/2012 r. – pozwolenie EU/1/12/782/001 2. 28/07/2014 r. (decyzja (2014)5502 z 28/07/2014)
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Kalydeco wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy (ang.: Cystic Fibrosis, CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z jedną z następujących mutacji brankowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	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

⁴ Gronkowiec złocisty odporny na metycylinę, MRSA (ang. *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*)

	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.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	-
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK – pozwolenie („ <i>orphan designation</i> ”) EU/3/08/556

[ChPL Kalydeco]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA substancji czynnej iwakaftor (produkt leczniczy Kalydeco) 31 stycznia 2012 r.⁵ Wnioskowane wskazanie zostało zaakceptowane przez FDA w grudniu 2014 roku⁶ [źródło: FDA].

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

[źródło: wniosek refundacyjny]

⁵ <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm289633.htm> [dostęp 22/05/2015 r.]

⁶ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/203188s017lbl.pdf [dostęp 22/05/2015 r.]

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony program lekowy „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu prezentuje tabela poniżej.

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.

Nazwa programu	LECZENIE IWAKAFTOREM MUKOWISCYDOZY ICD-10 E84
<p>Kryteria włączenia do programu</p>	<p>Kwalifikacji pacjentów do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci w wieku 6 lat i powyżej spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. potwierdzona diagnoza mukowiscydozy; 2. potwierdzona obecność mutacji bramkujących na przynajmniej jednym allelu genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R; 3. stan kliniczny umożliwiającym połykanie tabletek. <p>Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test potowy w okresie 3 miesięcy przed przystąpieniem do leczenia; 2) badanie spirometryczne – ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), należynej w odniesieniu do wieku, płci i wzrostu pacjenta (kryteria Knudsona); 3) RTG klatki piersiowej; 4) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować dokładną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu, celem potwierdzenia obecności jednej z mutacji genu CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R; 7) konsultacja okulistyczna.
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. przeszczep narządu lub przeszczep hematologiczny; 2. obecność ropnia płuca stwierdzonego w badaniu RTG klatki piersiowej; 3. mutacja G551D-CFTR oraz wartość FEV₁ <40%; 4. ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią; 5. konieczność stosowania silnych induktorów izoenzymu CYP3A (np. ryfampicyny, ryfabutylna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, preparaty zawierające wyciąg z dziurawca zwyczajnego); 6. aktywność AIAT lub AspAT większa niż 5-krotność górnej granicy normy; 7. nadwrażliwość na iwakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą; 8. dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Zalecana dawka iwakaftoru wynosi 150 mg co 12 godzin, doustnie (całkowita dawka dobową 300 mg).</p> <p>Iwakaftor należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze.</p> <p>W przypadku konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A (np.: ketokonazol, itrakonazol, 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.</p> <p>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).</p>

Monitorowanie leczenia	<p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test potowy: po 2 miesiącach terapii iwakaftorem, po 6. miesiącach, a następnie co 12 miesięcy; 2) badanie spirometryczne (ocena wartości FEV₁): po 1., 2., 4. i 6. miesiącu terapii, a następnie co 12 miesięcy (opcjonalnie); 3) oznaczenia aktywności AIAT i AspAT po 1., 2., 4. i 6. miesiącu terapii, a następnie co 12 miesięcy; 4) konsultację okulistyczną.
Kryteria zakończenia udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1. brak odpowiedzi na leczenie definiowane jako <ol style="list-style-type: none"> a. spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia lub poniżej 60 mmol/l <i>lub</i> b. trwała poprawa funkcji płuc definiowana jako zwiększenie wartości (wyrażonej %) FEV₁ o co najmniej 5% w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia <i>lub</i> 2. niestosowanie się pacjenta do zaleceń na zasadach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego <i>lub</i> 3. przyjmowanie induktorów CYP3A.
Czas leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.</p>
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

[źródło: uzgodniony program lekowy dla iwakaftoru].

Uwaga AOTMiT: W powyższym, uzgodnionym programie lekowym zapisy w części „Kryteria zakończenia udziału w programie” punkt 1 a oraz b stanowią definicję odpowiedzi na leczenie, podczas gdy punkty te powinny odnosić się do definicji braku odpowiedzi na leczenie.

Jeden z ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię [redacted] zgłosił uwagi do uzgodnionego projektu programu lekowego „leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”:

„1) Podpunkt 3 punktu 2 – Kryteria wykluczające kwalifikację do programu:

„mutacja G551D-CFTR oraz wartość FEV₁ < 40%”

Lek nie jest przeciwwskazany u chorych z FEV₁ < 40%, zaś mniejsze badania kliniczne wykazują jego skuteczność u pacjentów w ciężkich stanach. Wykluczenie pacjentów z FEV₁ <40% wydaje się nieuzasadnione i dyskryminujące osoby w cięższych stanach.

Z tego zapisu jednoznacznie wynika również, że chorzy z innymi mutacjami niż G551D wymienionymi w programie, mogą być kwalifikowani do programu z FEV₁ < 40% - taki zapis dyskryminuje chorych z najczęstszą spośród mutacji bramkujących i w nieuzasadniony sposób ograniczy dostęp do leku.

2) Trwała poprawa funkcji płuc jako kryterium zakończenia udziału w programie powinna być zdecydowanie dokładniej określona; w innym przypadku banalna infekcja układu oddechowego będzie wymuszała zakończenie udziału chorego w programie; jednocześnie mukowiscydoza jest chorobą postępującą i w długim okresie pomimo leczenia iwakaftorem należy się spodziewać naturalnego pogorszenia funkcji płuc, choć zachodzącego znacznie wolniej niż bez podawania tego leku.”

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 22 i 25 maja 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu mukowiscydozy (CF).

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [www.nice.org.uk/];
 - Haute Autorite de Sante, **HAS** [www.has-sante.fr/];
 - Scottish Medicines Consortium, **SMC** [www.scottishmedicines.org.uk/];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, **AHRQ** [www.ahrq.gov/];
 - Alberta Health Services, **AHS** [www.albertahealthservices.ca/];
 - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, **SBU** [<http://www.sbu.se/en/>];
 - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, **CPIC** [www.pharmgkb.org/page/cpic];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami leczenia mukowiscydozy:
 - Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, **PTM** [www.pcfs.pl/];
 - Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team, **RBHT NHS** [www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/paediatrics/childrencf/];
 - Cystic Fibrosis Foundation, **CFF** [www.cff.org/];
 - Cystic Fibrosis Canada [www.cysticfibrosis.ca/];
 - European Cystic Fibrosis Society, **ECFS** [www.ecfs.eu].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, PTM 2009	<p><u>Fizjoterapia</u> stanowi podstawę leczenia i zapobiegania postępowi choroby oskrzelowo-płucnej. Musi być stosowana codziennie (drenaż ułożeniowy z oklepywaniem, wstrząsaniem, uciskami, wibracjami klatki piersiowej). Integralną częścią fizjoterapii jest systematyczny trening fizyczny dostosowany do wydolności wysiłkowej chorego.</p> <p><u>Antybiotyki</u> stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej. Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego:</p> <p>I. Leczenie empiryczne przy braku wyniku badań bakteriologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aminoglikozyd + ceftazydym <p>II. Najczęściej zalecany dobór antybiotyków zależnie od patogenów stwierdzanych w wydzielinie oskrzelowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>: amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftriakson, cefotaksym. • <i>Staphylococcus aureus</i>: kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, kotrimoksazol, klindamycyna; • szczepy metycylinooporne (MRSA): linezolid, wankomycyna z rifampiciną, 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; <p>w przypadku braku eradykacji należy kontynuować antybiotyk wziewnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burkholderia cepacia</i> – wyhodowanie tej bakterii w płwocinie wymaga jednoznacznego potwierdzenia i przeprowadzenia antybiotykoterapii dożylniej przez 2–3 tygodnie zgodnie z antybiogramem. Zakażeni wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych na CF. <p><u>Leki mukolityczne</u> są stosowane w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu. Jednak najlepsze efekty uzyskuje się stosując dornazę alfa i hipertoniczne roztwory NaCl.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> (najczęściej betamimetyki) stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli. Leki krótko działające z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów NaCl.</p> <p><u>Glikokortykosteroidy wziewne</u> są stosowane w przypadkach współistniejącej nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej.</p> <p>W <u>leczeniu przeciwzapalnym</u> stosowane są makrolidy (azytromycyna), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i glikokortykosteroidy systemowe.</p> <p><u>Alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna (AAOP)</u> jest spowodowana nadwrażliwością na antygeny grzyba <i>Aspergillus fumigatus</i>, który kolonizuje drogi oddechowe. W leczeniu zaostrzenia spowodowanego AAOP stosuje się kortykosteroidy. Najczęściej jest to prednizon. W okresie <u>przewlekłej niewydolności oddechowej</u> stosuje się kryteria kwalifikacji do domowego leczenia tlenem takie, jak w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.</p> <p>Ciężkie zmiany oskrzelowo-płucne są główną przyczyną zgonów chorych na CF. <u>Przeszczep płuc</u> może przedłużyć życie chorego i zdecydowanie poprawić jego jakość. Ostateczną decyzję o kwalifikacji do przeszczepu podejmuje ośrodek transplantacyjny.</p> <p>Celem <u>leczenia żywieniowego</u> jest utrzymanie optymalnego (prawidłowego) stanu odżywienia oraz zapobieganie niedożywieniu, a także jego leczenie. Podaż energii powinna być ustalana indywidualnie. U większości chorych dieta powinna być wysokoenergetyczna, wysokotłuszczowa i wysokobiałkowa. W razie braku skuteczności „zachowawczych” metod leczenia żywieniowego należy rozważyć zastosowanie metod inwazyjnych, do których zalicza się żywienie dojelitowe i pozajelitowe. Niezbędna suplementacja: NaCl (dosalanie potraw lub podaż NaCl w opłatku), witamin (rozpuszczalnych w tłuszczach), enzymów trzustkowych (wskazane w przypadku występowania klinicznych objawów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki).</p> <p><u>Choroby współistniejące i powikłania gastroenterologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Choroba refluksowa przełyku - Niedrożność smółkowa (ang. <i>Meconium Ileus</i> – MI). W każdym przypadku MI należy podjąć próbę leczenia zachowawczego, polegającą na podaży dojelitowych i doodbytniczych wlewów z hiperosmolarnych roztworów niejonowych środków kontrastowych, w celu uwodnienia i przemieszczenia gęstej smółki.

		<p>- zespół dystalnej niedrożności jelit (ang. <i>Distal Intestinal Obstruction Syndrome</i> – DIOS). W leczeniu stosuje się doustne środki przeczyszczające oraz wlewki doodbytnicze z płynów wieloelektrolitowych lub hiperosmolarnych środków kontrastowych.</p> <p>- choroby wątroby i dróg żółciowych. W leczeniu należy podawać preparaty kwasu ursodeoksycholowego. - U pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia wrotnego należy wykonać gastroskopię.</p> <p>- zespół jelitowego przerostu bakteryjnego. Leczenie polega na doustnej podaży wchłaniających się z przewodu pokarmowego metronidazolu/ciprofloksacyny lub niewchłaniającej się rifaksyminy.</p> <p>- Cukrzyca CFRD (ang. <i>Cystic Fibrosis Related Diabetes</i> – CFRD). Leczenie ma na celu uzupełnianie insuliny. Chorzy na CF wymagają kompleksowego leczenia, zarówno dietetycznego, jak i farmakologicznego (Insulinoterapia).</p>
Wielka Brytania	The National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2012-2017	<p>Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację dotyczącą diagnostyki i leczenia mukowiscydozy. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na luty 2017 r.</p> <p>We wcześniejszych wytycznych NICE odnosił się do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> wziewnych kortykosteroidów (ICS, ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>) – rekomendacja negatywna w 2012 r. mannitolu do inhalacji – rekomendacja pozytywna w 2012 r. kolistymetatu sodowego i tobramycyny w leczeniu zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – rekomendacja pozytywna w 2013 r.
Stany Zjednoczone	Cystic Fibrosis Foundation, CFF 2013	<p>Najnowsze amerykańskie wytyczne z zakresu postępowania terapeutycznego u chorych na mukowiscydozę opublikowane w 2013 roku opracowane zostały przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów klinicznych z <i>Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee</i> we współpracy z organizacją <i>Cystic Fibrosis Foundation</i>. 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 iwakافتoru, którego przewlekłe stosowanie u chorych w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D genu <i>CFTR</i> jest zalecane w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia i redukcji ryzyka zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej.</p>
Europa	European Cystic Fibrosis Society, ECFS - EuroCareCF 2011	<p>Optymalną opiekę 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 umożliwia ścisłą kontrolę zjawisk epidemiologicznych, monitorowanie przebiegu choroby i efektów postępowania profilaktycznego i terapeutycznego u zdiagnozowanych pacjentów.</p>
Stany Zjednoczone	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC 2014	<p>Wytyczne amerykańskie <i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i> dotyczą zastosowania iwakافتoru w leczeniu chorych na mukowiscydozę z uwzględnieniem genotypu pacjenta. Wytyczne rekomendują iwakافتor w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku ≥6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, jeśli nie występują żadne przeciwwskazania do zastosowania leku. Rekomendacje opierają się na silnych dowodach wskazujących, że iwakافتor istotnie poprawia funkcje płuc, sprzyja zwiększeniu masy ciała, redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń płucnych oraz redukuje stężenie chlorków w pocie. Natomiast, iwakافتor nie jest zalecany w terapii mukowiscydozy u pacjentów z innymi mutacjami w genie <i>CFTR</i> ze względu na: brak badań klinicznych dotyczących skuteczności leku u chorych z inną mutacją niż G551D w genie <i>CFTR</i> oraz brak danych klinicznych wskazujących na skuteczność leku u chorych z mutacją F508del w genie <i>CFTR</i> (w tej subpopulacji chorych nie stwierdzono po zastosowaniu iwakافتoru istotnych zmian w: stężeniu chlorków w pocie, funkcji płuc, ryzyku wystąpienia zaostrzeń płucnych oraz zmian w masie ciała).</p>

[Źródło: opracowanie AOTMiT. AKL wnioskodawcy]

Ponieważ produkt leczniczy Kalydeco dopuszczony został do obrotu w krajach Unii Europejskiej w 2012 roku, wszystkie wytyczne dotyczące leczenia mukowiscydozy opublikowane przed 2012 r. nie zawierają informacji dotyczących stosowania iwakافتoru (m.in. zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 roku).

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii chorych na mukowiscydozę w opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu CF w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Obecnie brak leczenia przyczynowego. 100% pacjentów jest leczonych objawowo.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Prawdopodobnie w wyniku wcześniejszej interwencji terapeutycznej wnioskowaną technologią dotychczas stosowane leczenie objawowe nie będzie potrzebne.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Brak alternatywy.”
Technologia medyczna uważana za najsukuteczniejszą w danym wskazaniu	„Nie ma technologii alternatywnej.”
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytuczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„Obecnie dostępne jest wyłącznie leczenie objawowe.”

[Źródło: stanowiska ekspertów]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco) przyjęto **placebo**. Porównywane terapie były stosowane jako terapie dodane do BSC (ang. *Best Supportive Care*, najlepsze leczenie objawowe). Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo	<p>„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 wnioskowanymi typami mutacji brankujących.”</p> <p>„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.”</p> <p>„Jednocześnie zaobserwowano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do placebo. 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.”</p> <p>„Obecnie 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, jedyny odpowiedni komparator tj. technologię opcjonalną w analizowanym problemie zdrowotnym będzie podanie placebo oraz najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>; BSC).”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Brak jest obecnie leków refundowanych w leczeniu przyczyn mukowiscydozy. Leki stosowane (i refundowane) obecnie w Polsce u chorych z mukowiscydozą ograniczają się do produktów niwelujących objawy mukowiscydozy (m.in. przewlekłe zakażenia płuc) i uwzględnione zostały w ramach terapii dodanej (BSC).</p>

[źródło: AKL wnioskodawcy]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 04.06.-01.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2014; aktualizacja wyszukiwania w dniu 02.12.2014 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 2 badania wtórne będące raportami HTA z przeglądem systematycznym bez meta-analizy (2 publikacje pełnotekstowe: Whiting 2014, Pettit 2012),
- 1 analizę wtórną/drugorzędową opartą na wynikach 2 pierwotnych badań RCT (2 abstrakty: Elborn 2013, Plant 2013)
- 2 raporty z badań klinicznych (ang. *dossier*) dostarczone przez Wnioskodawcę (Vertex 2012, Vertex 2014).

Ze względu na fakt iż większość odnalezionych opracowań wtórnych była opracowaniami przeglądowymi (lub abstraktami), których treść stanowiło zestawienie najważniejszych wyników i wniosków z dostępnych badań klinicznych I-III fazy, dotyczących oceny właściwości farmakologicznych, farmakodynamicznych oraz efektywności klinicznej iwakaftoru stosowanego w leczeniu mukowiscydozy w niniejszej analizie zostaną przedstawione wyłącznie wyniki 2 badań wtórnych będących raportami HTA z przeglądem systematycznym bez meta-analizy (Whiting 2014, Pettit 2012). Odnaleziony raport opracowany przez amerykańską agencję FDA [**FDA 2014**] będący zbiorem dokumentów rejestracyjnych dla produktu leczniczego Kalydeco zawiera m.in. szczegółowy opis cech farmakokinetycznych i farmakodynamicznych iwakaftoru, jak i wyniki badań klinicznych opublikowanych do listopada 2011 roku. Także otrzymane od Wnioskodawcy 2 raporty (ang. *dossier*) zawierają opis problemu zdrowotnego, charakterystykę analizowanego preparatu, a także szczegółowe zestawienie wyników z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego w ramach wszystkich dotychczas przeprowadzonych (lub aktualnie trwających) kontrolowanych badań klinicznych, jak i badań opartych na zastosowaniu iwakaftoru w praktyce klinicznej (programy rozszerzonego dostępu i opisy przypadków).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 4-5 maja 2015 r., w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne dowodów wtórnych, dotyczących leczenia mukowiscydozy. W jego wyniku nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną iwakaftoru w leczeniu CF.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Whiting 2014</p> <p>[Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne badanie finansowane przez National Institute for Health Research (NIHR).</p>	<p>Cel: oszacowanie efektywności klinicznej oraz kosztowej iwakaftoru stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 6. roku życia z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu <i>CFTR</i>, a także określenie grupy pacjentów mogących odnieść największe korzyści z zastosowanego leczenia</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez meta-analizy</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lipca 2012 roku</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: 10 medycznych baz danych, w tym bazę MEDLINE oraz EMBASE</p>	<p>Populacja: pacjenci z CF (mutacja G551D), w wieku ≥ 6 lat.</p> <p>Interwencje: iwakaftor w dawce 150 mg 2x dobę</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: zaostrzenie objawów płucnych, jakość życia, zmiana stężenia chlorków w pocie, zmiana wagi</p> <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne (RCT) z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 3 miesiące. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono również badania typu <i>open-label</i>.</p>	<p>Włączone badania: 3 badania kliniczne - STRIVE (167 chorych w wieku ≥ 12 lat), badanie ENVISION (26 chorych w wieku od 6 do 11 lat) oraz badanie otwarte o akronimie PERSIST będące przedłużeniem ww. badań RCT.</p> <p>Kluczowe wyniki: Metaanaliza Wyniki badań RCT wskazały, że zastosowanie iwakaftoru wiąże się z istotną statystycznie poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem parametru FEV₁ względem placebo w całym okresie leczenia. Analiza przeprowadzona w grupach wyodrębnionych według wieku lub płci pacjentów, obszaru zamieszkania lub wyjściowej wartości parametru FEV₁ wskazała na porównywalny stopień poprawy funkcji płuc we wszystkich analizowanych podgrupach, pomiędzy którymi nie wykazano także żadnych istotnych klinicznie ani statystycznie różnic. W wyniku zastosowania iwakaftoru w populacji pacjentów dorosłych redukcji uległa liczba oraz stopień nasilenia zaostrzeń objawów płucnych.</p>
<p>Pettit 2012</p> <p>[Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p>Cel: odnalezienie badań klinicznych dotyczących zastosowania modulatorów zmutowanego białka transbłonowego <i>CFTR</i>, którego zaburzone funkcjonowanie stanowi przyczynę rozwoju choroby</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez meta-analizy</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline (do stycznia 2012 roku), Cochrane Library oraz rejestr <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> (do marca 2012 roku).</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: od 1977 do 2012 roku</p>	<p>Populacja: pacjenci z mukowiscydozą</p> <p>Interwencje: iwakaftor, VX-809 (lumakaftor) oraz ataluren</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: zmiana w NPĐ, zmiana stężenia chlorków w pocie, zmiana w FEV₁, zmiana w CFQ-R, zaostrzenia objawów płucnych, zmiana masy ciała.</p> <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p> <p>Publikacje: wyłącznie w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: iwakaftor vs placebo – Study 101, STRIVE, ENVISION oraz PERSIST, a także badania o akronimie DISCOVER wykluczonego w bieżącej analizie.</p> <p>Kluczowe wyniki: Stosowanie iwakaftoru wiąże się z istotną redukcją stężenia chlorków w pocie oraz znamiennej poprawą funkcji płuc mierzoną wzrostem wartości FEV₁ u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>. Ponadto wstępne wyniki badań II fazy wykazały, że iwakaftor stosowany w skojarzeniu z preparatem oznaczonym jako VX-809 (lumakaftor) może stanowić potencjalnie skuteczną opcję terapeutyczną u chorych z mutacją II klasy - F508del.</p>

NPD – (ang. *Transepithelial Nasal Potential Difference*) pomiar przeczłonkowej różnicy potencjałów w nosie. **FEV₁** – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. **CFQ-R** – The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised.
[źródło: Whiting 2014, Pettit 2012]

Ponieważ część wyników dotyczących oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego w ramach badań RCT o akronimach STRIVE, ENVISION, KONNECTION oraz otwartego badania o akronimie PERSIST opisana została w zasadniczej części analizy klinicznej, treść ww. opracowań wtórnych nie będzie omawiana odrębnie.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszej kolejności do analizy klinicznej wnioskodawcy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- Medline – dostęp przez Pubmed,
- Embase,
- Cochrane Library,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. *Polish Society Against Cystic Fibrosis* (www.ptwm.org.pl), *Cystic Fibrosis Europe* (www.cf-europe.org) oraz *Cystic Fibrosis Foundation* (www.cff.org) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 04.06.-01.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2014; aktualizacja w dniu 02.12.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania leczenia CF.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja (P)	chorzy z mukowiscydozą i potwierdzoną mutacją G551D lub mutacją typu: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne, w których efektywność kliniczną iwakaftoru analizowano u pacjentów z mukowiscydozą powodowaną mutacjami genu <i>CFTR</i> innymi niż mutacja G551D lub mutacje G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D • badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, 	Brak uwag.
Interwencja (I)	stosowanie produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor)	iwakaftor stosowano w skojarzeniu z innymi preparatami, np. lumakaftorem	Brak uwag.
Komparatory (C)	Placebo + BSC (ang. <i>Best Supportive Care</i>)		

Punkty końcowe (O)	<p><u>efekty terapeutyczne</u>: skuteczność kliniczna (<i>mierzona: odpowiedzią na leczenie*</i>), wzrostem wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV₁, zwiększeniem BMI, redukcją stężenia chlorków w pocie, zmniejszeniem stopnia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, redukcją ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, redukcją ryzyka hospitalizacji/ antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia objawów płucnych, jakością życia ocenianą na podstawie kwestionariusza EQ-5D)</p> <p><u>profil bezpieczeństwa</u> (mierzony ryzykiem wystąpienia specyficznych AEs związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek AEs, ciężkich AEs oraz ryzykiem wycofania z badania/ zgonu w powodu AEs)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania farmakoekonomiczne i kosztowe, • badania oceniających efektywność kosztową, • badania oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne. 	Brak uwag.
Typ badań (S)	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne)	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania przeglądowe (nie będące: raportem HTA, meta-analizą, przeglądem systematycznym, analizą zbiorczą) <ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych. 	Brak uwag.

* definiowaną 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 odpowiedzią na leczenie definiowaną jako absolutne zwiększenie wartości FEV₁% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem

AEs – zdarzenia niepożądane, **BMI** – wskaźnik masy ciała.

[źródło: AKL wnioskodawcy]

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz danych autorzy AKL wnioskodawcy zidentyfikowali 172 artykułów i abstraktów (po eliminacji powtórzeń), z czego (po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy) do analizy pełnotekstowej włączono 93 prace, a spośród nich (po szczegółowej analizie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia i wykluczenia) ostatecznie do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 50 referencji, w tym:

- 3 randomizowane badania kliniczne III fazy:
 - **STRIVE** – pacjenci z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu – publikacje: Ramsey 2011 (publikacja pełnotekstowa), Solem 2014 post-hoc (abstrakt konferencyjny), Solem 2014 (poster) oraz protokół badania ze strony rejestru badań klinicznych;
 - **ENVISION** – pacjenci z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu – publikacja Davies 2013 i Davies 2013 appendix (pełnotekstowa) oraz protokół badania ze strony rejestru badań klinicznych;
 - **KONNECTION** – pacjenci z mutacjami „bramkującymi” innymi niż mutacja G551D tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* – publikacje: DeBoeck 2013 (abstrakt), DeBoeck 2014 protocol (protokół badania), DeBoeck 2014a (abstrakt konferencyjny), DeBoeck 2014b (publikacja pełnotekstowa) oraz protokół badania ze strony rejestru badań klinicznych;
- 2 randomizowane badanie kliniczne II fazy
 - typu *dose-ranging* przeprowadzone w 2 częściach; w grupach skrzyżowanych oraz równoległych [**Study 101**] – pacjenci z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu – publikacja pełnotekstowa: Accurso 2010 oraz protokół badania ze strony rejestru badań klinicznych;
 - przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym [**Study 106**] – pacjenci z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu – publikacja pełnotekstowa: Davies 2013b oraz protokół badania ze strony rejestru badań klinicznych;

- 1 kontrolowane badanie kliniczne II fazy (z pojedynczym zamaskowaniem w 1. części oraz otwarte w części 2.) [**Study 107**] – pacjenci z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allele – Altes 2014 (abstrakt konferencyjny), Altes 2012 (abstrakt konferencyjny);
- 8 badań o niższej wiarygodności:
 - 1 prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez zamaskowania oraz grupy kontrolnej, będące kontynuacją 2 badań RCT III fazy [STRIVE i ENVISION] (ang. *open-label extension*) [**PERSIST**] – publikacje: McKone 2012 (abstrakt konferencyjny), McKone 2014 (publikacja pełnotekstowa), McKone 2013 (prezentacja), Sawicki 2014 (abstrakt konferencyjny), Sawicki 2014 oral present. (prezentacja) oraz protokół badania ze strony rejestru badań klinicznych;
 - 4 prospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone bez zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej:
 - **GOAL** – publikacje: Rowe 2013 (abstrakt konferencyjny), Rowe 2014 (publikacja pełnotekstowa),
 - **CORK** – publikacje: Ronan 2014a (abstrakt konferencyjny), Ronan 2014b (abstrakt konferencyjny),
 - **Sheikh 2014a** – publikacja pełnotekstowa,
 - **Sheikh 2014b** – publikacja pełnotekstowa,
 - 2 badania retrospektywne oparte na wynikach leczenia w ramach tzw. programów rozszerzonego dostępu:
 - **Barry 2014** (badanie z grupą kontrolną) – publikacja pełnotekstowa,
 - **Hebestreit 2013** – publikacja pełnotekstowa,
 - 1 badanie retrospektywne oparte na wynikach leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej [**Hubert 2013**] – abstrakt konferencyjny,
- 6 opisów przypadków;
- 12 badań nieopublikowanych.

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych (z tego powodu wyniki badania Study 107, które są dostępne są jedynie w formie abstraktów konferencyjnych zostaną pominięte). W przypadku braku pełnych/ dokładnych danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej iwakaftoru w publikacjach dotyczących ww. badań pierwotnych, niektóre wyniki z badań o akronimach STRIVE oraz ENVISION przedstawiono w oparciu o dane zawarte w opracowaniu wtórnym dostarczonym przez Wnioskodawcę (Vertex 2012, Vertex 2014).

W niniejszej analizie skuteczności uwzględniono wyniki badań randomizowanych III fazy oraz badania otwartego PERSIST (opublikowane w formie pełnotekstowej). Wyniki badań II fazy zostały uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (łącznie z wynikami badań III fazy), a wyniki badań o niższej wiarygodności zostały przedstawione w analizie skuteczności praktycznej. Mając jednak na uwagę fakt, iż wiarygodność i jakość danych z badań nierandomizowanych jest niska – w analizie zostanie uwzględnione jedynie badanie **Barry 2014**, które jest jedynym z odnalezionych badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną.

W ramach dwóch międzynarodowych badań RCT III fazy o akronimach **STRIVE** oraz **ENVISION** analizowano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru podawanego w dawce 150 mg co 12 godzin względem placebo (w grupach równoległych). Do badań włączono klinicznie stabilnych pacjentów z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allele, u których wartość FEV₁ wynosiła od 40% do 90% wartości należnej w przypadku chorych w wieku ≥12 lat biorących udział w badaniu STRIVE lub od 40% do 105% w przypadku populacji pediatrycznej obejmującej pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, którzy brali udział w badaniu ENVISION. Okres leczenia/obserwacji w obu badaniach wynosił do 48 tygodni. Analizę wyników przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów (w badaniu STRIVE – 167 osób, w badaniu ENVISION – 52 osoby), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (w badaniu STRIVE – 161 osób, w badaniu ENVISION – 52 osoby). Dodatkowo, pacjenci, którzy zakończyli 48-tygodniowy okres leczenia w ww. badaniach mogli zostać włączeni do badania typu *open-label extension* o akronimie **PERSIST**, w którym iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin podawano przez okres 96 tygodni.

Natomiast randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie **KONNECTION** przeprowadzone z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, w których oceniano efekty kliniczne stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco) w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów z mukowiscydozą oraz mutacjami tzw. „bramkującymi” innymi niż mutacja G551D, tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D było przeprowadzone w schemacie naprzemiennym / krzyżowym (ang. *cross-over*). Do badania włączono 39 klinicznie stabilnych pacjentów w wieku ≥6 lat, u

których wartość FEV₁ wynosiła $\geq 40\%$. Pacjenci zrandomizowani zostali do grupy otrzymującej iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin lub placebo również podawane co 12 godzin przez okres 8 tygodni leczenia. Po upływie okresu „wymywania” (ang. *wash-out*) wynoszącego 4 tygodnie, pacjenci stosujący uprzednio iwakaftor rozpoczęli przyjmowanie placebo i odwrotnie (ang. *cross-over*) przez kolejne 8 tygodni.

Charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań III fazy (STRIVE, ENVISION, KONNECTION) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych włączonych do badań: STRIVE, ENVISION i KONNECTION

Cecha	Grupa badana (iwakaftor)			Grupa kontrolna (placebo)		
	STRIVE	ENVISION	KONNECTION*	STRIVE	ENVISION	KONNECTION**
	N=83	N=26	N=20	N=78	N=26	N=19
Płeć męska (n, %)	39 (47%)	9 (35%)	13 (65%)	38 (49%)	16 (62%)	9 (47,4%)
Płeć żeńska (n, %)	44 (53%)	17 (65%)	7 (35%)	40 (51%)	10 (38%)	10 (52,6%)
Rasa biała lub nie- latynoska (n, %)	81 (98%)	23 (88%)	15 (75%)	77 (99%)	24 (92%)	14 (73,7%)
Dystrybucja geograficzna: Ameryka Północna (n, %)	50 (60%)	12 (46%)	11 (55%)	50 (64%)	15 (58%)	11 (57,9%)
Dystrybucja geograficzna: Europa (n, %)	23 (28%)	6 (23%)	9 (45%)	19 (24%)	5 (19%)	8 (42,1%)
Dystrybucja geograficzna: Australia (n, %)	10 (12%)	8 (31%)	0	9 (12%)	6 (23%)	0
Wiek (średnia, zakres [lata])	26,2 (12-53)	8,9 (6-12)	-	24,7 (12-53)	8,9 (6-12)	-
Wiek (średnia, SD; mediana [lata])	-	-	23,8 (13,25); 24,0	-	-	21,7 (12,92); 15,0
Wiek: 6-8 lat (n, %)	0	12 (46%)	b/d	0	13 (50%)	b/d
Wiek: 9-11 l. (n, %)	0	11 (42%)	b/d	0	12 (46%)	b/d
Wiek: 6-11 l. (n, %)	b/d	b/d	3 (15,0%)	b/d	b/d	5 (26,3%)
Wiek: 12 l. (n, %)	0	3 (12%)	b/d	0	1 (4%)	b/d
Wiek: 12-17 l. (n, %)	0	b/d	6 (30%)	0	b/d	5 (26,3%)
Wiek: <18 l. (n, %)	19 (23%)	100%	9 (45%)	17 (22%)	100%	10 (52,6%)
Wiek: ≥ 18 l. (n, %)	64 (77%)	0	11 (55%)	61 (78%)	0	9 (47,4%)
Indeks masy ciała; BMI (średnia, zakres lub SD)	21,7 (14,8– 38,9)	17,1 (14,2– 26,0)	22,26 (4,12)	21,9 (15,2– 38,6)	16,8 (13,8– 22,1)	21,99 (5,88)
Potwierdzona infekcja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n, %)	64 (77%)	b/d	b/d	57 (73%)	b/d	b/d
Wartość FEV ₁ (średnia, zakres lub SD [%wartości należnej])	63,5 (37,3– 98,2)	84,7 (52,4– 133,8)	77,74 (21,57)	63,7 (31,6– 97,1)	83,7 (44,0– 116,3)	79,05 (20,89)

Wartość FEV ₁ <70% wartości należnej (n, %)	49 (59%)	4 (15%)	7 (35%)	45 (58%)	8 (31%)	6 (31,6%)
Wartość FEV ₁ ≥70% wartości należnej (n, %)	34 (41%)	22 (85%)	13 (65%)	33 (42%)	18 (69%)	13 (68,4%)
Wartość FEV ₁ ≥70% ≤90% wartości należnej (n, %)	b/d	12 (46%)	6 (30,0%)	b/d	6 (23%)	6 (31,6%)
Wartość FEV ₁ >90% wartości należnej (n, %)	b/d	10 (38%)	7 (35,0%)	b/d	12 (46%)	7 (36,8%)
Stężenie chlorków w pocie (średnia, zakres [mmol/l])	100,4 (74,5-128,0)	104,3 (54,0-128,0)	94,58 (22,74)	100,1 (58,0-121,5)	104,8 (92,0-121,0)	100,66 (12,755)

* Grupa badana w badaniu KONNECTION przyjmowała iwakaftor, następnie placebo

** Grupa kontrolna w badaniu KONNECTION przyjmowała placebo, następnie iwakaftor
SD – odchylenie standardowe

Celem wieloośrodkowego badania RCT II fazy o akronimie **Study 101** była ocena właściwości farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru u klinicznie stabilnych pacjentów dorosłych (≥18 lat) z mutacją *G551D* na co najmniej jednym allelu genu *CFTR* oraz natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV₁) równą lub większą od 40% wartości należnej. Badanie Study 101 podzielone było na 2 fazy; w trakcie pierwszej części badania pacjenci zostali losowo przydzieleni do 4 grup otrzymujących: iwakaftor w dawce 25 mg, 75 mg, 150 mg lub placebo, podawane co 12 godzin przez dwa 14-dniowe okresy leczenia według zmodyfikowanego schematu *cross-over*. W drugiej fazie badania, nowi pacjenci zostali losowo przydzieleni do 3 grup otrzymujących: iwakaftor w dawce 150 mg lub 250 mg lub placebo, co 12 godzin przez 28 kolejnych dni. Analizę wyników przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów (ITT – faza 1. - 21 osób, faza 2. - 20 osób), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (mITT – faza 1. - 20 osób, faza 2. - 19 osób).

Do wieloośrodkowego badania RCT II fazy **Study 106** przeprowadzonego w schemacie naprzemiennym (ang. *2x2 cross-over*) włączono pacjentów w wieku ≥6 lat z mutacją *G551D* genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu oraz wartościami FEV₁ w zakresie normy (>90% wartości należnej). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup otrzymujących: placebo przez 4 tygodnie, a następnie po upływie 28-dniowego okresu „wmywania” (ang. *wash-out period*) iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin przez kolejne 4 tygodnie **lub** iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, a następnie placebo w analogicznym okresie czasu jak w przypadku schematu w grupie pierwszej. Analizę wyników przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów (21 osób), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (20 osób).

Szczegółowy opis metodologii badań włączonych do przeglądu znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania III fazy				
STRIVE	<p>Rodzaj badania: RCT III fazy Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, stratyfikacja + IVRS/IWRS Zaslepienie: tak, podwójne. Opis utraty chorych z badania: Spośród pacjentów poddanych randomizacji do grupy badanej (N=83) oraz kontrolnej (N=78) badanie zakończyło odpowiednio: 77 oraz 68 pacjentów. Z grupy 145 pacjentów, którzy zakończyli 48-tygodniowy okres leczenia 1 pacjent odmówił włączenia do kolejnej, otwartej fazy badania (PERSIST). Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 65 ośrodków w USA, Australii, Kanadzie, Czechach, Francji, Niemczech, Irlandii, Wielkiej Brytanii. # Okres leczenia: 48 tygodni. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u> w analizie wnioskodawcy badanie zostało ocenione na 3 na 5 punktów w skali Jadad. Jednak protokół badania, który jest załącznikiem do publikacji pełnotekstowej zawiera opis zarówno metody zaslepienia jak i randomizacji – z powodu czego badaniu zostało przyznane 5 punktów.</p>	<p>Iwakaftor + BSC vs placebo + BSC</p> <p><u>Schemat leczenia iwakaftor</u> w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 48 tygodni;</p> <p>vs</p> <p>placebo co 12 godzin, przez 48 tygodni.</p> <p><u>Liczebność grup (mITT):</u> N= 161 n iwakaftor = 83 n placebo = 78</p> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 167 n iwakaftor = 84 n placebo = 83</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat, - rozpoznanie mukowiscydozy ze współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami zatok/ układu oddechowego lub zaburzeniami układu pokarmowego/ stanu odżywienia, - stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l, - potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, - wartość FEV₁: 40-90% wartości należnej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania, - aktualne choroby infekcyjne, - zaostrzenie objawów płucnych, - zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc (w tym antybiotykoterapii) wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - nieprawidłowa funkcja wątroby; aktywność enzymów wątrobowych $\geq 3x$ górnej granicy normy, - nieprawidłowa funkcja nerek, - wydłużenie odcinka QT-QTc w badaniu EKG w wywiadzie, - przeszczep organu lub przetoczenie krwi w wywiadzie, - kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcje płuc (<i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>M. abscessus</i>), - jednoczesne stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4, - jednoczesne stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji (konieczność zaprzestania takiej terapii w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany bezwzględnej wartości FEV₁ w 24. tygodniu leczenia. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany bezwzględnej i względnej wartości FEV₁ w 48. tygodniu leczenia, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia objawów płucnych zmiany masy ciała, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R. <p><u>Trzeciorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko zaostrzenia objawów płucnych (w tym zaostrzenia wymagającego hospitalizacji lub/i antybiotykoterapii dożylnej), czas trwania zaostrzenia objawów płucnych, hospitalizacji oraz antybiotykoterapii, profil bezpieczeństwa.
<u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals.				

<p>ENVISION</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie Zaślepienie: tak, podwójne. Opis utraty chorych z badania: 48-tygodniowy okres leczenia zakończyli wszyscy chorzy z grupy badanej (100%) oraz 22 pacjentów z grupy kontrolnej (84,6%). Wszyscy, którzy ukończyli randomizowany okres leczenia zostali włączeni do otwartej fazy badania (PERSIST). Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 29 ośrodków w USA, Australii, Kanadzie, Francji, Niemczech, Irlandii, Wielkiej Brytanii # Okres leczenia: 48 tygodni. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Iwakaftor + BSC vs placebo + BSC</p> <p><u>Schemat leczenia</u> iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 48 tygodni; placebo co 12 godzin, przez 48 tygodni.</p> <p><u>Liczebność grup (mITT):</u> N= 52 n iwakaftor = 26 n placebo = 26</p>	<p>badania).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 6-11 lat, - rozpoznanie mukowiscydozy ze współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami zatok/ układu oddechowego lub zaburzeniami układu pokarmowego/ stanu odżywienia, - stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l, - potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> (dozwolona jakakolwiek inna mutacja na drugim allelu genu), - wartość FEV₁: 40-105% wartości należytnej, - waga ≥ 15 kg, - umiejętność połknięcia tabletki.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania, - ostre zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, - zaostrzenie objawów płucnych, - zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - stężenie hemoglobiny < 10 g/dl, - nieprawidłowa czynność wątroby; aktywność enzymów wątrobowych ≥ 3x górnej granicy normy, - nieprawidłowa czynność nerek; klirens kreatyniny (< 89 ml/minutę/1,73 m²), - wydłużenie odcinka QT-QTcF w badaniu EKG w wywiadzie, - przeszczep organu lub przetoczenie krwi w wywiadzie, - kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcje płuc (<i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>M. abscessus</i>), - stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4 w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania, - jednoczesne stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany bezwzględnej wartości FEV₁ w 24. tygodniu leczenia. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany bezwzględnej i względnej wartości FEV₁ w 48. tygodniu leczenia, zmiany masy ciała, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci oraz rodziców/ opiekunów), profil bezpieczeństwa.
---	---	--	--	--

<p>KONNECTION</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: naprzemienne (ang. <i>cross-over</i>) Opis metody randomizacji: nie Zaslepienie: tak, podwójne. Opis utraty chorych z badania: łącznie 3 chorych zostało wykluczonych przed rozpoczęciem otwartej fazy badania – 2 pacjentów z grupy 1 (iwakaftor → placebo) oraz 1 osoba z grupy 2 (placebo → iwakaftor). 18 chorych z każdej z grup zakończyło cały okres leczenia w randomizowanej fazie badania. W otwartej fazie badania 1 chory został utracony z okresu obserwacji, a kolejny pacjent wycofał się z innych przyczyn. Skala Jadad: 3/5 Klasyfikacja AOTM: IIa; Wielośrodkowe, liczba ośrodków: 12 ośrodków w USA, Francji i Belgii Okres leczenia: 8 tygodni. Faza otwarta: 16 tygodni. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Iwakaftor + BSC vs placebo + BSC</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 8 tygodni, następnie placebo co 12 godzin przez kolejne 8 tygodni;</p> <p>placebo co 12 godzin, przez 8 tygodni, a następnie iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez kolejne 8 tygodni.</p> <p><u>Liczebność grup (mITT):</u> N= 39</p> <p>n I (iwakaftor » placebo) = 20</p> <p>n II (placebo » iwakaftor) = 19</p>	<p>(konieczność zaprzestania takiej terapii na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 6 lat, - potwierdzenie mutacji „bramkującej” innej niż mutacja G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> (G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D), - stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l, - wartość FEV₁ $\geq 40\%$ wartości należnej, - waga ≥ 15 kg, - parametry hematologiczne, biochemiczne, krzepnięcia krwi, wyniki analizy moczu – w normie, - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona mutacja G551D, - współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania, - ostre infekcje dróg oddechowych, zaostrzenie objawów płucnych, - zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc, w tym antybiotykoterapii, wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - stężenie hemoglobiny < 10 g/dl, - aktywność enzymów wątrobowych $\geq 3x$ górnej granicy normy, - zaburzenia funkcji nerek - przeszczep organu lub transplantacja krwi w wywiadzie, - ciąża, karmienie piersią, - nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie, - kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcje płuc (<i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>M. abscessus</i>), - stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany wartości FEV₁ w 8. tygodniu leczenia. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany wskaźnika BMI, • zmiany stężenia chlorków w pocie, • zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R (objawy płucne). <p><u>Trzeciorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko zaostrzenia objawów płucnych, • zmiany bezwzględnej masy ciała, • zmiany jakości życia na podstawie CFQ-R (objawy inne niż płucne), • zmiany stężenia mediatorów stanu zapalnego, • profil bezpieczeństwa.
--	---	---	---	---

			<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4 w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania, - jednoczesny udział w innych badaniach klinicznych lub stosowanie leku w ramach innego badania w czasie ostatnich 30 dni. 	
Badania II fazy				
<p>Study 101</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT, II fazy Grupy: skrzyżowane (część 1.) oraz równoległe (część 2.) Opis metody randomizacji: przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS, ang. <i>Interactive Voice Response System</i>) Zaślepienie: tak, podwójne. Opis utraty chorych z badania: żaden pacjent nie został wycofany/utracony z badania. Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 15 ośrodków w USA, Kanadzie i Niemczech # Okres leczenia: 14 dni (grupa 1), 28 dni (grupa 2) Typ analizy: ITT/mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u> część 1 i 2 są przeprowadzone w niezależnych grupach wydzielonych z 39 pacjentów włączonych do badania.</p>	<p>Iwakafator + BSC vs placebo + BSC</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>część 1: przez 14 dni iwakafator w dawce 25 / 75 mg, lub 75 / 150 mg co 12 godzin, placebo co 12 godzin</p> <p>część 2: przez 28 dni iwakafator w dawce 150 lub 250 mg co 12 godzin; placebo co 12 godzin</p> <p><u>Liczebność grup (ITT/mITT):</u></p> <p>część 1.: N = 20 n iwakafator = 16 n placebo = 4</p> <p>część 2.: N = 19 n iwakafator = 15 n placebo = 4</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - rozpoznanie mukowiscydozy ze współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami zatok/ układu oddechowego lub zaburzeniami układu pokarmowego/ stanu odżywienia, - stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l, - potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> (w części 2. badania – brak ograniczeń w zakresie typu mutacji na drugim allelu), - wartość FEV₁ $\geq 40\%$ wartości należnej, - waga ≥ 40 kg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - współistniejące schorzenia mogące zaburzać wyniki badania, - choroby o przebiegu ostrym, w tym ostre infekcje dróg oddechowych, - zaostrzenie objawów płucnych, - zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc wprowadzone w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania, - aktywność enzymów wątrobowych $\geq 3x$ górnej granicy normy, - zaburzenia funkcji nerek w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - zmiany w schemacie dotychczasowego podawania preparatów donosowych oraz systemowych antybiotyków wprowadzone w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania, - konieczność stałej tlenoterapii, - konieczność stosowania preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza biomarkerów funkcji białka CFTR; • przeznabłonkowa różnica potencjałów mierzona w błonie śluzowej nosa, • zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie, <ul style="list-style-type: none"> • zmiany wartości FEV₁, • zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R.

<p>Study 106</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT, II fazy Grupy: naprzemienne 2x2 (ang. 2x2 cross-over) Opis metody randomizacji: tak, randomizacja „blokowa” Zaślepienie: tak, podwójne. Opis utraty chorych z badania: Z grupy 21 pacjentów poddanych randomizacji: 1 chory nie rozpoczął leczenia, a 3 pacjentów zostało wycofanych z udziału w badaniu przed jego zakończeniem, w tym: 1 - z powodu naruszenia protokołu, a 2 - z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie wymywania. Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 8 ośrodków w USA, Kanadzie i Wielkiej Brytanii Okres leczenia: 28 dni. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: superiority</p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u> w analizie wnioskodawcy badanie zostało ocenione na 3 na 5 punktów w skali Jadad. Jednak publikacja pełnotekstowa zawiera opis zarówno metody zaślepienia jak i randomizacji – z powodu czego badanie zostało przyznane 5 punktów.</p>	<p>Iwakaftor + BSC vs placebo + BSC</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez 28 dni, następnie placebo co 12 godzin przez kolejne 28 dni;</p> <p>placebo co 12 godzin, przez 28 dni, a następnie iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, przez kolejne 28 dni.</p> <p><u>Liczebność grup (mITT):</u></p> <p>N= 20</p> <p>n iwakaftor (» placebo) = 10 n placebo (» iwakaftor) = 10</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥6 lat, - rozpoznanie mukowiscydozy, - potwierdzenie mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, - wartość FEV₁ ≥90% wartości należnej (tj. w zakresie normy), - wartość wskaźnika LCI >7,4 (w zakresie normy), - waga ≥15 kg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ostre zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, - zaostrzenie objawów płucnych, - zmiany w schemacie dotychczasowego leczenia schorzeń płuc wprowadzone w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - jakiegokolwiek schorzenia niezwiązane z mukowiscydozą o ostrym przebiegu w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - kolonizacja mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcje płuc (<i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>M. abscessus</i>), - stosowanie hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej do inhalacji w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania, - jednoczesne stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4, - marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany wskaźnika LCI (ang. <i>Lung Clearance Index</i>). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany wartości FEV₁, • zmiany stężenia chlorków w pocie, • zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R, • profil bezpieczeństwa.
Badania open-label extension				
<p>PERSIST</p> <p><u>Źródło</u></p>	<p>Rodzaj badania: nRCT – otwarte badanie będące kontynuacją dwóch badań RCT III fazy tj. badania STRIVE oraz ENVISION (<i>open-label extension</i>) Grupy: bez grupy kontrolnej</p>	<p>iwakaftor</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥6 lat, - zakończenie udziału w badaniach RCT III fazy tj. badaniu STRIVE lub ENVISION. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. <p><u>Drugorzędowe:</u></p>

finansowania: Vertex Pharmaceuticals	Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: brak Opis utraty chorych z badania: 173 (90%) pacjentów ukończyło 96-tygodniowy okres leczenia. Skala Jadad / NOS: nie dotyczy Klasyfikacja AOTM: IVC Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 58 ośrodków w USA, Australii, Kanadzie, Czechach, Francji, Niemczech, Irlandii i Wielkiej Brytanii. Okres leczenia: 96 tygodni.	Liczebność grup: N = 192 (N=144 z badania STRIVE, N=48 z badania ENVISION).	Kryteria wykluczenia: - nadwrażliwość na iwakaftor.	<ul style="list-style-type: none">• zmiany wartości FEV₁,• zmiany masy ciała,• zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza CFQ-R.
---	--	---	---	--

mITT – populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku

wskaźnik **LCI** (ang. *Lung Clearance Index*) – iloraz całkowitej objętości gazu, jaka musi być usunięta, aby pozbyć się z płuc gazu znacznikowego

uzupełnione na podstawie <https://clinicaltrials.gov/>

[opracowanie własne AOTMiT]

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w włączonych badaniach

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Kwestionariusz CFQ-R (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z mukowiscydozą (CFQ-R) zastosowany w badaniach STRIVE oraz ENVISION składał się 44 pozycji określających 9 domen jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie powierzonych ról/funkcji, vitalność, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, wyobrażenie własnego ciała, zaburzenia odżywiania, obciążenie terapią, ocena stanu własnego zdrowia, oraz dodatkowo z 3 skal określających nasilenie objawów w zakresie: zmian masy ciała, objawów płucnych oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego. Każda z domen była punktowana w skali od 1 do 100, przy czym im wyższa punktacja tym mniejszy stopień oddziaływania choroby na jakość życia pacjenta. Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów - EQ-5D wypełniany przez pacjentów w systemie opisowym, obejmował ocenę 5 domen jakości życia i stanu zdrowia: zdolność poruszania się, sprawność w dbaniu o siebie, codzienną aktywność, odczuwanie bólu/ dyskomfortu i odczuwanie lęku/ depresji. Każda z domen jest określana jako: brak problemów, pewne problemy, duże/ bardzo nasilone problemy.	Brak uwag.
Zaostrzenie objawów (ang. <i>Pulmonary Exacerbation</i>)	Zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego definiowane było jako: zmiana antybiotykoterapii (dożylna, wziewna, doustna) z powodu wystąpienia jakichkolwiek czterech z poniższych objawów: zmiany w płwocinie, wystąpienie lub nasilenie krwioplucia, nasilenie kaszlu, nasilenie duszności, apatia, zmęczenie, letarg, wzrost temperatury ciała powyżej 38°C, jadłowstręt lub utrata masy ciała, ból lub tkliwość zatok, zmiany wydzieliny z zatok, zmiany w badaniu fizykalnym klatki piersiowej, zmniejszenie funkcji płuc o 10% w testach spirometrycznych, zmiany w badaniu radiologicznym wskazujące na rozwój infekcji w drogach oddechowych.	Brak uwag.
Kwestionariusz EuroQol EQ-5D	Kwestionariusz EuroQol (EQ-5D) został opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQol Group w 1987 roku. Jest to szeroko stosowane ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu — wizualnej skali analogowej (VAS, ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) (ocena stanu zdrowia).	Brak uwag.

[Źródło: opracowane na podstawie AKL wnioskodawcy, uzupełnienia dokonane przez Agencję]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone do przeglądu badania randomizowane były wielośrodkowymi kontrolowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority* (względem placebo), o charakterze międzynarodowym, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby (badania STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION z późniejszymi fazami otwartymi). Badania te odznaczały się umiarkowanie-wysoką jakością wyrażoną w skali Jadad (0-5 punktów). Jakość wybranych do przeglądu badań oceniono na 5 punktów (STRIVE, Study 106), 4 punkty (Study 101), pozostałe badania (ENVISION, KONNECTION) na 3 punkty.

W żadnym z włączonych do analizy badań nie uczestniczyły ośrodki z Polski.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę:

- „ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest brak aktywnego komparatora, co jednak uwarunkowane jest możliwością tylko objawowego leczenia mukowiscydozy, z wyjątkiem terapii iwakaftorem będącym pierwszym dopuszczonym do obrotu preparatem oddziałującym na procesy stanowiące przyczynę rozwoju choroby,

- z wyjątkiem 1 badania RCT o akronimie KONNECTION, wszystkie uwzględnione w analizie publikacje odnosiły się do oceny efektywności klinicznej iwakaftoru u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu *CFTR*; tylko w badaniu KONNECTION uwzględniono chorych z mutacjami bramkującymi (III klasa) typu *non-G551D*,
- wyniki z badań klinicznych o najwyższym poziomie wiarygodności uwzględniają pacjentów z upośledzoną funkcją płuc w stopniu łagodnym lub umiarkowanie nasilonym; dane dotyczące efektywności iwakaftoru u pacjentów z ciężko nasilonymi objawami choroby oskrzelowo-płucnej pochodzą z badań retrospektywnych oraz raportów przypadków charakteryzujących się niską wiarygodnością,
- ze względu na różnice dotyczące wieku pacjentów, wyjściowego nasilenia objawów w przebiegu choroby, w tym wyjściowego stopnia upośledzenia funkcji płuc, a także ze względu na różny okres leczenia/ obserwacji oraz układ badań, przeprowadzenie meta-analizy wyników raportowanych w badaniach RCT o akronimach Study 101, STRIVE, ENVISION oraz Study 106 było przeciwwskazane. Dodatkowo, agregacja danych z badań RCT III fazy tj. badania STRIVE lub ENVISION oraz badania KONNECTION również była przeciwwskazana ze względu na różnice dotyczące rodzaju mutacji bramkującej w obrębie genu *CFTR* u analizowanych pacjentów,
- wyniki wtórnej analizy na podstawie danych z badań STRIVE oraz ENVISION dostępne są aktualnie (stan na: 02.12.2014) tylko w postaci abstraktów konferencyjnych,
- w badaniach o akronimach STRIVE i KONNECTION oraz w badaniu II fazy Study 101 przedstawiono niektóre dane dotyczące punktów końcowych zgodnych z projektem programu lekowego (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, a trwała poprawa funkcji płuc definiowana jako absolutne zwiększenie wartości FEV₁% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.”

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej wskazane przez wnioskodawcę

- „włączone do analizy badania uwzględniały relatywnie małą liczbę pacjentów, a w szczególności pacjentów pediatrycznych, co jednak uwarunkowane jest specyfiką choroby, mającej status choroby rzadkiej (mała liczebność porównywanych grup m.in. w badaniu o akronimie ENVISION lub KONNECTION wiązała się z brakiem możliwości uzyskania istotności statystycznej dla raportowanych różnic w odniesieniu do niektórych analizowanych punktów końcowych),
- w badaniu RCT II fazy typu *dose-ranging* o akronimie Study 101 analizowano głównie surogaty, niemniej w odniesieniu do oceny klinicznie istotnych punktów końcowych wyniki raportowane w grupie pacjentów przyjmujących iwakaftor w dawce (rejestracyjnej) 150 mg co 12 godzin przedstawiono jako zmiany względem wartości wyjściowych, natomiast wyniki opisane jako różnica zmian między porównywanymi grupami (vs placebo) przedstawiono łącznie dla dawki 150 mg oraz 250 mg iwakaftoru,
- analiza mająca na celu porównanie efektów stosowania iwakaftoru u chorych biorących udział w otwartym badaniu PERSIST względem pacjentów będących homozygotami F508del (dane z rejestru chorych) nie została dotychczas (stan na: 02.12.2014) opublikowana w postaci pełnego tekstu,
- nieopublikowane dotychczas (grudzień 2014) badanie kliniczne II fazy Study 107 było przeprowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo, niemniej na podstawie dostępnych abstraktów nie jest możliwe określenie czy jest to badanie randomizowane. Ponadto, pierwsza, kontrolowana część badania przeprowadzona z pojedynczym zamaskowaniem, trwała relatywnie krótko (4 tygodnie) i obejmowała jedynie 8 pacjentów (druga część badania trwająca 48 tygodni przeprowadzona została w sposób niezamaskowany),
- badania retrospektywne Barry 2014, Hebestreit 2013 oparte zostały na wynikach uzyskanych w trakcie zastosowania iwakaftoru w ramach programów rozszerzonego dostępu tj. przed dopuszczeniem preparatu do obrotu lub decyzją o finansowaniu terapii ze środków publicznych w danym kraju,
- wyniki badań obserwacyjnych dotyczące zastosowania iwakaftoru w realnej praktyce klinicznej – CORK, Hubert 2013 są aktualnie (stan na: 02.12.2014) dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- za wyjątkiem badania kliniczno-kontrolnego Barry 2014 obserwacyjne badania prospektywne oraz retrospektywne były przeprowadzone bez grupy/kohorty kontrolnej,
- długoterminowa ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru przedstawiona

została w oparciu o badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej (PERSIST), w przypadku którego kryterium włączenia pacjentów opierało się na wcześniejszym udziale w 2 badaniach RCT (STRIVE, ENVISION),

- okres leczenia/ obserwacji w badaniach II fazy tj. badaniu Study 101, Study 106, a także badaniu Study 107 był relatywnie krótki i wynosił 4 tygodnie (niemniej skuteczność kliniczna iwakafatoru została wykazana),
- zastosowanie ograniczonej metody randomizacji (randomizacji blokowej) w badaniu RCT Study 106,
- brak opisu metody randomizacji w badaniach RCT: Study 101, STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION,
- brak opisu metody zamaskowania w badaniach RCT: STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION,
- brak informacji dotyczącej randomizacji w kontrolowanym badaniu Study 107 i zastosowanie pojedynczego zamaskowania,
- badania cechowała umiarkowana wiarygodność; 3-4 punkty w skali Jadad.”

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, **RB**) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – **NNT** (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub **NNH** (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, **RR**) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT lub NNH i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, **OR**) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, **MD**) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

Założono przeprowadzenie agregacji wyników dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych III fazy oceniających stosowanie iwakaftoru w bezpośrednim porównaniu do placebo: **STRIVE**, **ENVISION** (pacjenci z mukowiscydozą wynikającą z mutacji G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*) i **KONNECTION** (chorzy z mutacjami „bramkującymi” innymi niż mutacja G551D tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*).

Oceniane punkty końcowe

W badaniu STRIVE oraz badaniu ENVISION pierwszym punktem końcowym poddany ocenie była średnia bezwzględna zmiana wartości FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: zmiana FEV₁ w 48. tygodniu terapii względem wartości wyjściowej, wystąpienie zaostrzenia objawów płucnych, bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*), bezwzględna zmiana masy ciała/ indeksu BMI oraz wskaźnika z-score, a także zmiana stężenia chlorków w pocie w stosunku do wartości wyjściowych. Trzeciorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę: czasu trwania zaostrzeń objawów płucnych, czasu trwania hospitalizacji lub/i antybiotykoterapii w wyniku zaostrzeń objawów płucnych. W badaniach tych analizowano także profil bezpieczeństwa iwakaftoru.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KONNECTION była bezwzględna zmiana wartości FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 8. tygodnia leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: zmiana indeksu masy ciała (BMI), zmiana stężenia chlorków w pocie oraz zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*) w stosunku do wartości wyjściowych. Trzeciorzędowe punkty końcowe obejmowały: częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych, zmiany punktowej oceny objawów innych niż objawy płucne według kwestionariusza CFQ-R, zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych, występowanie powikłań mukowiscydozy, takich jak m.in. zapalenie trzustki, zmiany poziomu mediatorów stanu zapalnego.

Wstępne wyniki badania o akronimie KONNECTION z zakresu skuteczności klinicznej iwakaftoru w analizowanej populacji pacjentów z mukowiscydozą przedstawiono przede wszystkim w oparciu o dane z Raportu dostarczonego przez Wnioskodawcę [DeBoeck 2014 protocol], a także na podstawie pełnotekstowej publikacji [DeBoeck 2014b].

Ze względu na różnice:

- dotyczące populacji włączonej do badań RCT o akronimach STRIVE, ENVISION w zakresie wieku pacjentów (a co się z tym wiąże – różnego stopnia upośledzenia funkcji płuc, który jest mniejszy w przypadku pacjentów pediatrycznych), wyjściowego stopnia nasilenia objawów w przebiegu mukowiscydozy
- w zakresie odmiennych schematów przeprowadzenia badań (STRIVE, ENVISION – grupy równoległe; natomiast KONNECTION – grupy naprzemienne / *cross-over*)

wykonanie meta-analizy wyników raportowanych w ramach ww. badań było przeciwwskazane.

Schemat dawkowania iwakافتoru zastosowany we włączonych badaniach III fazy był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kalydeco (150 mg co 12 godzin).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności iwakaftoru vs placebo – wyniki badań STRIVE, ENVISION i KONNECTION – ciągle punkty końcowe.

Punkt końcowy [zmiany względem wartości wyjściowych]	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana (iwakaftor)		Grupa kontrolna (placebo)		Różnica zmian pomiędzy grupami (iwakaftor-placebo) [95% CI]	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy - zmiana bezwzględnej wartości FEV₁ w 24. tygodniu leczenia								
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV ₁ [punkty procentowe]	STRIVE	24 tygodnie	+10,4	N=83	-0,2	N=78	10,6 [8,6; 12,6]	<0,0001
	ENVISION	24 tygodnie	+12,6	N=26	+0,1	N=26	12,5 [6,6; 18,3]	<0,0001
	STRIVE	48 tygodnie	+10,1	N=83	-0,4	N=78	10,5 [8,5; 12,5]	<0,0001
	ENVISION	48 tygodnie	+10,7	N=26	+0,7	N=26	10,0 [4,5; 15,5]	0,0006
	KONNECTION [DeBoeck 2014 protocol]	8 tygodni	+7,91	N=38	-5,85	N=37	13,76 [9,94; 17,57]	<0,0001
	KONNECTION [DeBoeck 2014b]	8 tygodni	+7,5	N=38	-3,2	N=37	10,7 [7,3; 14,11]	<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe								
Średnia bezwzględna zmiana wartości FEV ₁ [litry]	STRIVE	24 tygodnie	+0,4	N=83	0,0	N=78	0,4 [0,3; 0,4]	<0,0001
	ENVISION	24 tygodnie	+0,303	N=26	+0,067	N=26	0,236 [0,123; 0,349]	0,0001
	STRIVE	48 tygodnie	+0,4	N=83	0,0	N=78	0,4 [0,3; 0,4]	<0,0001
	ENVISION	48 tygodnie	+0,325	N=26	+0,125	N=26	0,2 [0,089; 0,311]	0,0007
Średnia względna zmiana wartości FEV ₁ [%]	STRIVE	24 tygodnie	17,6	N=83	0,7	N=78	16,9 [13,6; 20,2]	<0,0001
	ENVISION	24 tygodnie	b/d	N=26	b/d	N=26	15,8	<0,0001
	STRIVE	48 tygodnie	17,5	N=83	0,8	N=78	16,8 [13,5; 20,1]	<0,0001
	ENVISION	48 tygodnie	b/d	N=26	b/d	N=26	12,8	0,0005
Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	STRIVE	24 tygodnie	-48,7	N=83	-0,8	N=78	-47,9 [-51,3; -44,5]	<0,0001
	ENVISION	24 tygodnie	-55,5	N=26	-1,2	N=26	-54,3 [-61,8; -46,8]	<0,0001
	STRIVE	48 tygodnie	-48,7	N=83	-0,6	N=78	-48,1 [-51,5; -44,7]	<0,0001
	ENVISION	48 tygodnie	-56,0	N=26	-2,6	N=26	-53,5 [-60,9; -46,0]	<0,0001
	KONNECTION [DeBoeck 2014 protocol]	8 tygodni	-55,59	N=38	-5,95	N=37	-49,63 [-57,79; -41,47]	<0,0001
	KONNECTION [DeBoeck 2014b]	8 tygodni	-52,3	N=38	-3,1	N=37	-49,2 [-57,0; -41,4]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana masy	STRIVE	24 tygodnie	+3,0	N=83	+0,2	N=78	+2,8 [1,8; 3,7]	<0,0001

Punkt końcowy [zmiany względem wartości wyjściowych]	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana (iwakaftor)		Grupa kontrolna (placebo)		Różnica zmian pomiędzy grupami (iwakaftor-placebo) [95% CI]	Wartość p
ciężar ciała [kg]	ENVISION	24 tygodnie	+3,7	N=26	+1,8	N=26	+1,9 [0,9; 2,9]	0,0004
	STRIVE	48 tygodnie	+3,1	N=83	+0,4	N=78	+2,7 [1,3; 4,1]	<0,0001
	ENVISION	48 tygodnie	+5,9	N=26	+3,1	N=26	+2,8 [1,3; 4,2]	0,0002
	KONNECTION [DeBoeck 2014 protocol]	8 tygodni	+2,01	N=38	+0,34	N=37	1,67 [0,71; 2,62]	0,0007
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała; BMI [kg/m ²]	KONNECTION [DeBoeck 2014 protocol]	8 tygodni	+0,68	N=38	+0,02	N=37	0,66 [0,34; 0,99]	<0,0001
	KONNECTION [DeBoeck 2014b]	8 tygodni	+0,7	N=38	+0,02	N=37	0,7 [0,34; 0,99]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała dostosowanego do wieku; BMI z-score [punkty]	KONNECTION [DeBoeck 2014 protocol]	8 tygodni	+0,24	N=38	-0,04	N=37	0,28 [0,12; 0,45]	0,0010
	KONNECTION [DeBoeck 2014b]	8 tygodni	+0,24	N=38	-0,04	N=37	0,28 [0,12; 0,45]	0,0010
Drugorzędowe punkty końcowe – Jakość życia								
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [^]	STRIVE	24 tygodnie		N=83		N=78		
	STRIVE	48 tygodnie		N=83		N=78		
	KONNECTION [DeBoeck 2014 protocol]	8 tygodni	+11,35	N=38	-1,47	N=37	12,83 [6,71; 18,94]	<0,0001
	KONNECTION [DeBoeck 2014b]	8 tygodni	+8,9	N=38	-0,7	N=37	9,6 [4,5; 14,7]	0,0004
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [^] ; wersja dla dzieci	ENVISION	24 tygodnie	+6,3	N=26	+0,3	N=26	6,1 [-1,4; 13,5]	0,1092
	ENVISION	48 tygodnie	+6,1	N=26	+1,0	N=26	5,1 [-1,6; 11,8]	0,1354
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [^] ; wersja dla rodziców/opiekunów	ENVISION	24 tygodnie	+4,9	N=26	-1,1	N=26	5,9 [0,5; 11,4]	0,0330
	ENVISION	48 tygodnie	+3,7	N=26	-1,2	N=26	4,9 [-0,4; 10,2]	0,0713
Średnia bezwzględna zmiana punktowej oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D	STRIVE	24 tygodnie		N=82		N=73		
	STRIVE	48 tygodnie		N=82		N=73		

[^] punkty w skali 100-stopniowej. **b/d** - brak danych. * - dane z raportów z badań klinicznych (ang. *dossier*) dostarczonych przez Wnioskodawcę (Vertex 2012, Vertex 2014)

Uwaga AOTMiT: Uzyskane w badaniu KONNECTION wyniki w podgrupach wydzielonych ze względu na genotyp (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D) wykazały poprawę w wartościach wskaźników: BMI, CFQ-R oraz FEV₁ względem wartości początkowych, w okresie 8 tygodni. Wyniki charakteryzowały się jednak dużą zmiennością zarówno wewnątrz jak i pomiędzy podgrupami. Natomiast średnia różnica stężenia chlorków w pocie była porównywalna pomiędzy podgrupami. Wyjątek stanowiła podgrupa o genotypie G970R, gdzie obserwowana redukcja stężenia chlorków w pocie była znacznie niższa niż w pozostałych podgrupach. Z powodu bardzo małej wielkości podgrup (2 do 8 pacjentów) należy podchodzić z ostrożnością do próby wyciągania wniosków na temat efektywności iwakaftoru w poszczególnych podgrupach genotypowych na tym etapie.

Przeprowadzone porównanie wykazało, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotną statystycznie (p<0,05)** zmianą w zakresie zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV₁) wyrażonej w wartościach bezwzględnych (punkty procentowe) – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- **istotną statystycznie (p<0,05)** zmianą w zakresie zwiększenia pierwszosekundowej, natężonej objętości wydechowej (FEV₁) wyrażonej w wartościach bezwzględnych (litry) lub względnych (%) – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.);
- **istotną statystycznie (p<0,05)** redukcją stężenia jonów chlorkowych w pocie – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- **istotnym statystycznie (p<0,05)** zwiększeniem masy ciała – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- **istotnym statystycznie (p<0,05)** zmniejszeniem nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R (wersja dla pacjentów dorosłych) – w badaniach STRIVE (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- **istotnym statystycznie (p<0,05)** zmniejszeniem nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R (wersja dla wersja dla rodziców/opiekunów) – w badaniu ENVISION (po 24 tyg.);
- **istotną statystycznie (p<0,05)** poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D – w badaniu STRIVE (po 24 i 48 tyg.);
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05)** zmian w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych za pomocą kwestionariusza CFQ-R zarówno przez chore dzieci – w badaniu ENVISION (po 24 i 48 tyg.), jak i ich rodziców lub opiekunów – w badaniu ENVISION (po 48 tyg.).

Korzyści kliniczne wynikające z terapii iwakaftorem zostały udokumentowane w czasie 24-48 tygodni trwania badań STRIVE i ENVISION, a uzyskane efekty terapeutyczne utrzymywały się przez kolejnych 96 tygodni leczenia w ramach otwartej fazy ww. badań określonej akronimem PERSIST (wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali iwakaftor w dawce 150 mg, podawany co 12 godzin). Szczegółowe wyniki badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności badania PERSIST – ciągłe punkty końcowe. [publikacja: McKone 2014]

Badanie	Okres leczenia (tyg.)	bezwzględna zmiana wartości FEV ₁ [punkty procentowe]		bezwzględna zmiana masy ciała [kg]		bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	
		Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	N
STRIVE → PERSIST							
Placebo → iwakaftor							
STRIVE	0*	-1.2 (±7.8)	67	0.3 (±2.7)	67	-3.6 (±14.1)	61
PERSIST	48**	9.4 (±8.5)	63	3.4 (±3.7)	64	8.6 (±17.2)	64
PERSIST	96**	9.5 (±11.2)	55	3.0 (±4.7)	55	9.8 (±16.2)	56
Iwakaftor → iwakaftor							
STRIVE	48*	9.4 (±8.3)	77	3.4 (±4.9)	77	6.4 (±16.8)	74
PERSIST	96*	9.1 (±10.8)	74	3.7 (±6.5)	74	4.9 (±20.0)	71
PERSIST	144*	9.4 (±10.8)	72	4.1 (±7.1)	72	6.8 (±19.6)	69

Badanie	Okres leczenia (tyg.)	bezwzględna zmiana wartości FEV ₁ [punkty procentowe]	bezwzględna zmiana masy ciała [kg]		bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R		
ENVISION → PERSIST							
Placebo → iwakaftor							
ENVISION	0*	-0.6 (±10.1)	22	2.9 (±1.8)	22	0.8 (±18.4)	22
PERSIST	48**	8.8 (±12.5)	22	6.0 (±2.9)	22	4.2 (±14.5)	22
PERSIST	96**	10.5 (±11.5)	21	10.1 (±4.1)	21	10.8 (±12.8)	21
Iwakaftor → iwakaftor							
STRIVE	48*	10.2 (±15.7)	26	6.1 (±2.9)	26	7.4 (±17.4)	26
PERSIST	96*	9.0 (±15.2)	25	10.5 (±4.7)	25	4.3 (±24.1)	25
PERSIST	144*	10.3 (±12.4)	25	14.8 (±5.7)	25	10.6 (±18.9)	25

* zmiany względem wartości wyjściowych badania STRIVE lub ENVISION

** zmiany względem wartości wyjściowych badania PERSIST
[McKone 2014]

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności iwakaftoru vs placebo – wyniki badań STRIVE, ENVISION i KONNECTION – dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Badanie (czas obserw.)	Grupa badana (iwakaftor)		Grupa kontrolna (placebo)		RR [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Zaostrzenie objawów płucnych; liczba pacjentów [n] (%)	STRIVE (24 tyg.)	18 (21,7%)	N=83	35 (44,9%)	N=78	0,48 [0,30; 0,77]	0,0003	5 [3; 12]
	STRIVE (48 tyg.)	28 (33,7%)	N=83	44 (56,4%)	N=78	0,60 [0,41; 0,85]	0,0003	5 [3; 14]
	KONNECTION (8 tyg.)	9 (23,7%)*	N=38*	8 (21,6%)*	N=37*	1,10 [0,48; 2,49]	>0,05	-
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji; n (%)	STRIVE (48 tyg.)	11 (13,3%)	N=83	23 (29,5%)	N=78	0,45 [0,24; 0,84]	<0,05	7 [4; 28]
	KONNECTION (8 tyg.)	2 (5,3%)*	N=38*	5 (13,5%)*	N=37*	0,39 [0,09; 1,63]	>0,05	-
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające dożylnej antybiotykoterapii; n (%)	KONNECTION (8 tyg.)	3 (7,9%)*	N=38*	5 (13,5%)*	N=37*	0,58 [0,16; 2,07]	>0,05	-

* Dane przedstawione w publikacji DeBoeck 2014 protocol.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem zaostrzenia objawów płucnych dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 24 tygodnie, jak i 48 tygodni), a także wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych będącego wskazaniem do hospitalizacji pacjenta (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo siedmiu pacjentom wiąże się z uniknięciem zaostrzenia objawów płucnych wymagającego hospitalizacji dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni) – wynika badania STRIVE;
- **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, a także ryzyka zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożylnej antybiotykoterapii w badaniu KONNECTION (8 tyg.).

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z badania STRIVE [Ramsey 2011] i KONNECTION [DeBoeck 2014 protocol].

Punkt końcowy [n – liczba zdarzeń]	Badanie	Grupa badana (iwakaftor)		Grupa kontrolna (placebo)		Wartość p
Zaostrzenie objawów płucnych; n (wskaźnik częstości)	STRIVE (48 tyg.)	47 (b/d)	N=83	99 (b/d)	N=78	0,0003**
	KONNECTION (8 tyg.)	10 (0,159)*	N=38*	10 (0,197)*	N=37*	0,5687*
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające hospitalizacji; n	STRIVE (48 tyg.)	21	N=83	31	N=78	0,1948**
Zaostrzenie objawów płucnych wymagające dożylnej antybiotykoterapii; n	STRIVE (48 tyg.)	28	N=83	47	N=78	0,0776**

* dane przedstawione w publikacji DeBoeck 2014 protocol.

** dane przedstawione w publikacji Ramsey 2011 appendix.

[źródło: Ramsey 2011 appendix, DeBoeck 2014 protocol]

Przeprowadzona w badaniu STRIVE analiza wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą częstością** występowania zaostrzenia objawów płucnych w badaniu STRIVE (48 tyg.),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie częstości:** występowania zaostrzenia objawów płucnych w badaniu KONNECTION (8 tyg.); występowania zaostrzenia objawów płucnych będącego wskazaniem do hospitalizacji pacjenta, a także zaostrzenia objawów płucnych wymagającego dożylnej antybiotykoterapii w badaniu STRIVE (48 tyg.).

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) iwakaftoru względem placebo; dane z badania STRIVE [Ramsey 2011].

Punkt końcowy	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wartość p
Średni czas trwania zaostrzenia objawów płucnych; dni (\pm SD)*	13,5 (\pm 27,3)**	N=83	36,7 (\pm 49,5)**	N=78	0,0007
Średni czas trwania hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów płucnych; dni (\pm SD)*	3,92 (\pm 13,62)**	N=83	4,15 (\pm 8,71)**	N=78	0,0275
Średni czas trwania dożylnej antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia objawów płucnych; dni (\pm SD)*	6,68 (\pm 19,43)**	N=83	11,03 (\pm 20,36)**	N=78	0,0183

Grupa badana: iwakaftor w dawce 150 mg. Grupa kontrolna: placebo. 48 tygodni.

* normalizacja względem czasu trwania badania dni, w czasie których doszło do zdarzenia (336 dni).

** dane przedstawione w publikacji Ramsey 2011 appendix.

[źródło: Ramsey 2011 appendix]

Przeprowadzone w badaniu STRIVE porównanie wykazało, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do podawania placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem czasu:** trwania zaostrzenia objawów płucnych, pobytu w szpitalu z powodu zaostrzenia objawów płucnych, a także czasu antybiotykoterapii podawanej dożylnie z powodu zaostrzenia objawów płucnych, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Skuteczność praktyczna

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*;

- 1 otwarte, prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej o akronimie **PERSIST**, będące kontynuacją badań RCT III fazy (ang. *open-label extension*),

- 2 otwarte, prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej o akronimach **GOAL** oraz **CORK** oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej,
- 2 otwarte, prospektywne badania kliniczne przeprowadzone bez grupy/kohorty kontrolnej – **Sheikh 2014a, Sheikh 2014b**
- 2 badania retrospektywne oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. *Compassionate Use Programme*) przed dopuszczeniem produktu leczniczego Kalydeco do obrotu lub decyzją o finansowaniu preparatu ze środków publicznych – **Barry 2014** (badanie z grupą kontrolną) i **Hebestreit 2013**
- 1 badanie retrospektywne oparte na wynikach stosowania iwakaftoru w rzeczywistej praktyce klinicznej – **Hubert 2013**.

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa badań nierandomizowanych jest niska – w analizie zostanie uwzględnione jedynie badanie **Barry 2014**, które jest jedynym z odnalezionych badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, tj. o charakterze porównawczym.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki z badań klinicznych o niższej wiarygodności.

Tabela 21. Wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności

Badanie	Wyniki i wnioski
Barry 2014	<p>Badanie retrospektywne zostało oparte na wynikach zastosowania iwakaftoru w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu realizowanego w ośrodkach klinicznych w Wielkiej Brytanii oraz Irlandii przed dopuszczeniem produktu leczniczego Kalydeco do obrotu. W niniejszym badaniu przedstawiono wyniki dotyczące 21 dorosłych pacjentów z ciężkim nasileniem objawów płucnych ($FEV_1 < 40\%$; oczekiwanie na przeszczep płuc) i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR (co stanowiło 84% wszystkich dorosłych chorych w Wielkiej Brytanii i Irlandii zakwalifikowanych do programu). <u>Grupę kontrolną</u> stanowili chorzy na mukowiscydozę kwalifikujący się do udziału w programie i leczeni w tych samych ośrodkach klinicznych, lecz z rozpoznaniem mutacji innych niż mutacja G551D. Dane zostały zebrane po upływie 237 dni (mediana, zakres: 125-270 dni) od rozpoczęcia stosowania iwakaftoru.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W wyniku leczenia iwakaftorem obserwowano istotny statystycznie wzrost (poprawę) bezwzględnej wartości parametru FEV_1 z $0,91 \pm 0,30$ litra (średnia/ SD) do wartości $1,062 \pm 0,42$ litra ($p=0,0095$), co przekłada się na względny wzrost FEV_1 wynoszący 16,7%. Parametr FEV_1 wyrażony procentem wartości należnej wzrósł z $26,5 \pm 7,2\%$ do $30,7 \pm 9,9\%$, a różnica zmian względem wartości wyjściowych była istotna statystycznie ($p=0,0068$). W badaniu raportowano także istotną statystycznie zmianę w zakresie poprawy natężonej pojemności życiowej (FVC) w odniesieniu do wartości początkowych ($p=0,0091$). Mediana czasu do obserwacji najlepszego wyniku badania spirometrycznego wyniosła 100 dni (zakres: 56-160 dni).</p> <p>Mediana masy ciała pacjentów poddanych leczeniu iwakaftorem uległa zwiększeniu z 49,8 kg (zakres: 44,4-60,7 kg) do 51,6 kg (zakres: 48,6-66,6 kg), a obserwowana różnica zmian była istotna statystycznie ($p=0,0058$). Z kolei, wskaźnik masy ciała - BMI zwiększył się z 19,1 do 20,2 kg/m^2 ($p=0,010$). W trakcie stosowania terapii iwakaftorem nie raportowano żadnych zmian w zakresie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c).</p> <p>W okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, pacjenci z analizowanej kohorty otrzymywali antybiotykoterapię dożylną przez średnio (mediana) 23 dni w roku (zakres: 14-83) w trakcie hospitalizacji oraz przez 20 dni w roku (zakres: 0-61) w przypadku przyjmowania antybiotyków w warunkach domowych. W wyniku stosowania iwakaftoru, mediana czasu przyjmowania antybiotyków drogą dożylną w czasie hospitalizacji uległa redukcji do 0 dni (zakres: 0-48), a różnica zmian była istotna statystycznie ($p=0,0014$). Ponadto, u dwóch pacjentów możliwe było zmniejszenie konieczności podawania tlenu, przy czym jeden chory stosował tlenoterapię tylko w nocy, a drugi zrezygnował z niej całkowicie.</p> <p>W przypadku porównania kohorty badanej (mutacja G551D) z kohortą kontrolną (mutacje <i>non-G551D</i>), w grupie badanej obserwowano większy stopień wzrostu parametru FEV_1 (+3,8% vs +0,6%), a także większą redukcję czasu trwania dożylnej antybiotykoterapii (ilość dni/rok), podawanej zarówno w trakcie hospitalizacji ($p=0,0006$), jak i w warunkach domowych ($p=0,0003$). Pomiędzy kohortami nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezwzględnej zmiany masy ciała ($p=0,25$) oraz zmiany wskaźnika BMI ($p=0,234$). W badaniu nie raportowano żadnego przypadku zgonu. Ostatecznie dwóch pacjentów oczekujących na zabieg, poddanych zostało przeszczepowi płuc.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

W badaniu nie raportowano działań niepożądanych określonych przez personel medyczny jako wynikające z zastosowania iwakaftoru.

WNIOSKI

Wyniki retrospektywnego badania wskazały, że terapia iwakaftorem wiązała się z istotną klinicznie i statystycznie poprawą funkcji płuc mierzonej za pomocą parametru FEV₁, a także redukcją czasu trwania dożylną antybiotykoterapii u chorych z ciężkim nasileniem objawów płucnych w przebiegu mukowiscydozy z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Obserwowane efekty kliniczne wskazują na wysoką skuteczność iwakaftoru w szerokiej populacji chorych z mukowiscydozą, w tym także u ciężko chorych pacjentów, którzy nie byli wcześniej uwzględnieni w przeprowadzanych badaniach klinicznych.

[na podstawie AKL wnioskodawcy]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Kalydeco

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Kalydeco ustalono na podstawie zebranych danych z kontrolowanych badań klinicznych fazy III z udziałem 109 pacjentów, którzy otrzymywali iwakaftor oraz 104 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez okres nie dłuższy niż 48 tygodni.

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

Działania niepożądane zidentyfikowane u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D co najmniej jednego allelu (dane zebrane z badań klinicznych III fazy z 96-tygodniowym, otwartym rozszerzeniem badania), wymieniono w tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, z uwzględnieniem zalecanych terminów i częstości występowania. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 22. Działania niepożądane, które wystąpiły u leczonych iwakaftorem pacjentów w wieku lat 6 i starszych z mutacją G551D lub inną niż G551D mutacją bramkowania genu *CFTR* (klasa III)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Kalydeco N=198
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej
	bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	często	zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy
	bardzo często	zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	często	uczucie dyskomfortu w uchu
	często	ból ucha
	często	szumy w uszach

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Kalydeco N=198
	często	przekrwienie błony bębenkowej
	niezbyt często	niedrożność przewodu słuchowego
	często	zaburzenia czynności układu przedsionkowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	niedrożność nosa
	bardzo często	ból jamy ustnej i gardła
	często	zaczerwienienie gardła
	często	obrzęk błony śluzowej zatok obocznych nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha
	bardzo często	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zapalenie piersi
	często	guzy piersi
	niezbyt często	ginekomastia
	niezbyt często	zaburzenia brodawek sutkowych
	niezbyt często	ból brodawki sutkowej
Badania diagnostyczne	często	bakterie w płwocinie

[źródło: ChPL Kalydeco]

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Ocena profilu bezpieczeństwa iwakaftoru stosowanego w dawce 150 mg, 2x dobę w leczeniu mukowiscydozy opiera się przede wszystkim na wynikach 3 dużych badań klinicznych przeprowadzonych zarówno w grupie pacjentów dorosłych, jak i u pacjentów pediatrycznych powyżej 6. roku życia. W badaniach biorą udział pacjenci z mutacją G551D (badania STRIVE, ENVISION), jak i innymi mutacjami „bramkującymi” typu *non-G551D* (badanie KONNECTION) na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. W razie możliwości uwzględniano wyniki badań II fazy.

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo (dychotomiczne punkty końcowe)

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/ Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Jakiegokolwiek AEs	STRIVE (48 tyg.)	82/83 (99%)	78/78 (100%)	0,99 [0,94; 1,05]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	26/26 (100%)	25/26 (96,2%)	1,04 [0,87; 1,21]	>0,05	-
	KONNECTION [^] (8 tyg.)	28/38 (73,7%)	31/37 (83,8%)	0,88 [0,68; 1,12]	>0,05	-
	Study 106 (28 tyg.)	13/18 (72%)	15/19 (79%)	0,91 [0,60; 1,36]	>0,05	-
Jakiegokolwiek AEs związane z leczeniem	STRIVE (48 tyg.)	40/83 (48,2%)	34/78 (43,6%)	1,11 [0,79; 1,56]	>0,05	-
	KONNECTION [^] (8 tyg.)	8/38 (21,1%)	4/37 (10,8%)	1,95 [0,68; 5,71]	>0,05	-
AEs o łagodnym nasileniu	KONNECTION [^] (8 tyg.)	17/38 (44,7%)	10/37 (27,0%)	1,66 [0,90; 3,16]	>0,05	-
AEs o umiarkowanym	KONNECTION [^] (8 tyg.)	7/38 (18,4%)	13 (35,1%)	0,52 [0,24; 1,13]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/ Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
nasileniu						
AEs o poważnym nasileniu	KONNECTION [^] (8 tyg.)	4/38 (10,5%)	8/37 (21,6%)	0,49 [0,17; 1,39]	>0,05	-
Ciężkie (ang. serious) AEs, w tym:	STRIVE (48 tyg.)	20/83 (24%)	33/78 (42%)	0,57 [0,36; 0,89]	<0,05	NNT = 6 [4; 28]
	ENVISION (48 tyg.)	5/26 (19,2%)	6/26 (23,1%)	0,83 [0,30; 2,29]	>0,05	-
	KONNECTION [^] (8 tyg.)	4/38 (10,5%)	7/37 (18,9%)	0,56 [0,19; 1,64]	>0,05	-
	Study 106 (28 tyg.)	2/18 (11%)	1/19 (5%)	2,11 [0,30; 15,41]	>0,05	-
- zaostrenie objawów płucnych	STRIVE (48 tyg.)	11/83 (13%)	26/78 (33%)	0,40 [0,21; 0,73]	<0,05	NNT = 5 [4; 14]
- krwiotłucie	STRIVE (48 tyg.)	1/83 (1%)	4/78 (5%)	0,23 [0,04; 1,52]	>0,05	-
- hipoglikemia	STRIVE (48 tyg.)	2/83 (2%)	0/78 (0%)	Peto OR=7,04 [0,44; 113,73]	>0,05	-
Ciężkie (ang. serious) AEs związane z leczeniem	STRIVE (48 tyg.)	6/83 (7,2%)	3/78 (3,8%)	1,88 [0,53; 6,70]	>0,05	-
	KONNECTION [^] (8 tyg.)	1/38 (2,6%)	1/37 (2,7%)	0,97 [0,10; 9,13]	>0,05	-
AEs prowadzące do zaburzenia schematu leczenia	STRIVE (48 tyg.)	11/83 (13%)	5/78 (6%)	2,07 [0,79; 5,51]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	1/26 (3,8%)	3/26 (11,5%)	0,33 [0,05; 2,17]	>0,05	-
	KONNECTION [^] (8 tyg.)	0/38 (0%)	1/37 (2,7)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,64]	>0,05	-
AEs prowadzące do zaburzenia schematu leczenia związane z leczeniem	STRIVE (48 tyg.)	3/83 (3,6%)	2/78 (2,6%)	1,41 [0,29; 6,93]	>0,05	-
AEs prowadzące do zaprzestania leczenia	STRIVE (48 tyg.)	1/83 (1%)	4/78 (5%)	0,23 [0,04; 1,52]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	0/26 (0%)	1/26 (3,8%)	Peto OR=0,135 [0,003; 6,82]	>0,05	-
	Study 106 (28 tyg.)	1/18 (6%)	0/19 (0%)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
AEs prowadzące do zaprzestania leczenia związane z leczeniem	STRIVE (48 tyg.)	1/83 (1,2%)	2/78 (2,6%)	0,47 [0,06; 3,53]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor. Grupa kontrolna: placebo.

[^] Dane przedstawione w publikacji DeBoeck 2014 protocol.

AEs – zdarzenia niepożądane.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia** ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym wystąpienia zaostrenia objawów płucnych (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podawanie iwakaftoru zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z uniknięciem

ciężkich zdarzeń niepożądanych dodatkowo u jednego chorego w tej grupie) w badaniu **STRIVE** (48 tyg.),

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych punktów końcowych w badaniu STRIVE, wszystkich punktów końcowych w badaniach ENVISION, Study 106 oraz KONNECTION.

Zdarzenia niepożądane raportowane z częstotliwością $\geq 10\%$ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa iwakafatoru względem placebo (dychotomiczne punkty końcowe) - zdarzenia niepożądane raportowane z częstością $\geq 10\%$ (często) w którejkolwiek z grup.

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Zaostrzenie objawów płucnych	STRIVE (48 tyg.)	34/83 (41,0%)	50/78 (64,1%)	0,64 (0,47; 0,86)	<0,05	NNT=5 [3; 13]
	ENVISION (48 tyg.)	8/26 (31%)	8/26 (31%)	1,00 [0,45; 2,23]	>0,05	-
	KONNECTION (8 tyg.)	9/38 (23,7%)	8/37 (21,6%)	1,10 [0,48; 2,49]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	1/18 (6%)	1/19 (5%)	1,06 [0,11; 9,67]	>0,05	-
Infekcje/zakażenia; ogółem	KONNECTION ^ (8 tyg.)	15/38 (39,5%)	17/37 (45,9%)	0,86 [0,50; 1,45]	>0,05	-
Kaszel	STRIVE (48 tyg.)	27/83 (32,5%)	33/78 (42,3%)	0,77 [0,51; 1,15]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	13/26 (50,0%)	19/26 (73,1%)	0,68 [0,42; 1,06]	>0,05	-
	KONNECTION ^ (8 tyg.)	6/38 (15,8%)	7/37 (18,9%)	0,83 [0,32; 2,17]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	5/18 (28%)	7/19 (37%)	0,75 [0,29; 1,88]	>0,05	-
Ból głowy	STRIVE (48 tyg.)	19/83 (22,9%)	13/78 (16,7%)	1,37 [0,74; 2,58]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	7/26 (26,9%)	4/26 (15,4%)	1,75 [0,62; 5,11]	>0,05	-
	KONNECTION ^ (8 tyg.)	3/38 (7,9%)	5/37 (13,5%)	0,58 [0,16; 2,07]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	4/18 (22%)	1/19 (5%)	4,22 [0,71; 26,86]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	STRIVE (48 tyg.)	19/83 (22,9%)	12/78 (15,4%)	1,49 [0,79; 2,85]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	6/26 (23,1%)	2/26 (7,7%)	3,00 [0,77; 12,30]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	0/18 (0%)	2/19 (11%)	Peto OR=0,135 [0,008; 137,89]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	STRIVE (48 tyg.)	17/83 (20,5%)	15/78 (19,2%)	1,07 [0,58; 1,97]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	7/26 (26,9%)	4/26 (15,4%)	1,75 [0,62; 5,11]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	Study 106 (4 tyg.)	0/18 (0%)	2/19 (11%)	Peto OR=0,135 [0,008; 2,25]	>0,05	-
Niedrożność nosa	STRIVE (48 tyg.)	17/83 (20,5%)	12/78 (15,4%)	1,33 [0,69; 2,59]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	5/26 (19,2%)	4/26 (15,4%)	1,25 [0,40; 3,93]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	1/18 (6%)	2/19 (11%)	0,53 [0,07; 3,74]	>0,05	-
Zapalenie zatok	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (7,7%)	3/26 (11,5%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	ENVISION (48 tyg.)	3/26 (11,5%)	2/26 (7,7%)	1,50 [0,32; 7,11]	>0,05	-
Świszczący oddech	ENVISION (48 tyg.)	3/26 (11,5%)	4/26 (15,4%)	0,75 [0,20; 2,74]	>0,05	-
Ból brzucha	STRIVE (48 tyg.)	13/83 (15,7%)	10/78 (12,8%)	1,22 [0,58; 2,59]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	4/26 (15%)	3/26 (12%)	1,33 [0,36; 4,95]	>0,05	-
	KONNECTION ^ (8 tyg.)	1/38 (2,6%)	4/37 (10,8%)	0,24 [0,04; 1,53]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	ENVISION (48 tyg.)	6/26 (23,1%)	5/26 (19,2%)	1,20 [0,44; 3,34]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	0/18 (0%)	2/19 (11%)	Peto OR=0,135 [0,008; 137,89]	>0,05	-
Nudności	STRIVE (48 tyg.)	13/83 (15,7%)	9/78 (11,5%)	1,36 [0,63; 2,95]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	0/26 (0,0%)	2/26 (7,7%)	Peto OR=0,13 [0,008; 2,14]	>0,05	-
	KONNECTION ^ (8 tyg.)	1/38 (2,6%)	4/37 (10,8%)	0,24 [0,04; 1,53]	>0,05	-
Mokry kaszel	STRIVE (48 tyg.)	12/83 (14,5%)	11/78 (14,1%)	1,03 [0,49; 2,16]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (7,7%)	5/26 (19,2%)	0,40 [0,09; 1,62]	>0,05	-
Wodnisty wyciek z nosa	ENVISION (48 tyg.)	3/26 (11,5%)	4/26 (15,4%)	0,75 [0,20; 2,74]	>0,05	-
Wysypka	STRIVE (48 tyg.)	12/83 (14,5%)	4/78 (5,1%)	2,82 [1,01; 8,05]	<0,05	NNH=11 [6; 1670]
	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (7,7%)	3/26 (11,5%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Biegunka	STRIVE (48 tyg.)	11/83 (13,3%)	10/78 (12,8%)	1,03 [0,47; 2,26]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	3/26 (11,5%)	0/26 (0,0%)	Peto OR=8,02 [0,80; 80,68]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Zaparcie	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (8%)	3/26 (12%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Zawroty głowy	STRIVE (48 tyg.)	10/83 (12,0%)	1/78 (1,3%)	9,40 [1,61; 56,39]	<0,05	NNH=10 [6; 28]
	Study 106 (4 tyg.)	2/18 (11%)	0/19 (0%)	Peto OR=8,28 [0,50; 137,89]	>0,05	-
Zapalenie ucha środkowego	ENVISION (48 tyg.)	4/26 (15,4%)	1/26 (3,8%)	4,00 [0,65; 25,79]	>0,05	-
Zapalenie nosogardła	STRIVE (48 tyg.)	10/83 (12,0%)	10/78 (12,8%)	0,94 [0,42; 2,09]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	6/26 (23,1%)	2/26 (7,7%)	3,00 [0,77; 12,30]	>0,05	-
Gorączka	STRIVE (48 tyg.)	10/83 (12,0%)	9/78 (11,5%)	1,04 [0,46; 2,38]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	6/26 (23,1%)	7/26 (26,9%)	0,86 [0,34; 2,14]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	1/18 (6%)	3/19 (16%)	0,35 [0,05; 2,22]	>0,05	-
Krwioplucie	STRIVE (48 tyg.)	9/83 (10,8%)	17/78 (21,8%)	0,50 [0,24; 1,03]	>0,05	-
Rzężenia	STRIVE (48 tyg.)	9/83 (10,8%)	8/78 (10,3%)	1,06 [0,44; 2,54]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (7,7%)	4/26 (15,4%)	0,50 [0,11; 2,14]	>0,05	-
Wymioty	STRIVE (48 tyg.)	9/83 (10,8%)	10/78 (12,8%)	0,85 [0,37; 1,93]	>0,05	-
	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (7,7%)	7/26 (26,9%)	0,29 [0,07; 1,08]	>0,05	-
	Study 106 (4 tyg.)	1/18 (6%)	4/19 (21%)	0,26 [0,04; 1,56]	>0,05	-
Alergia sezonowa	Study 106 (4 tyg.)	2/18 (11%)	0/19 (0%)	Peto OR=8,28 [0,50; 137,89]	>0,05	-
Pogorszenie funkcji płuc; wynik testu	STRIVE (48 tyg.)	3/83 (3,6%)	11/78 (14,1%)	0,26 [0,08; 0,82]	<0,05	NNT=10 [5; 52]
	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (8%)	4/26 (15%)	0,50 [0,11; 2,14]	>0,05	-
Potwierdzona obecność bakterii w płwocinie	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (8%)	3/26 (12%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-
Wzrost liczby eozynofiliów	ENVISION (48 tyg.)	3/26 (12%)	1/26 (4%)	3,00 [0,46; 20,29]	>0,05	-
Wzrost aktywności AspAT	ENVISION (48 tyg.)	3/26 (12%)	2/26 (8%)	1,50 [0,32; 7,11]	>0,05	-
Wzrost aktywności AIAT	ENVISION (48 tyg.)	2/26 (8%)	3/26 (12%)	0,67 [0,14; 3,11]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	KONNECTION ^ (8 tyg.)	12/38 (31,6%)	16/37 (43,2%)	0,73 [0,40; 1,31]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; ogółem	KONNECTION ^ (8 tyg.)	9/38 (23,7%)	2/37 (5,4%)	4,38 [1,17; 17,32]	<0,05	NNH = 6 [3; 41]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; ogółem	KONNECTION ^ (8 tyg.)	6/38 (15,8%)	13/37 (35,1%)	0,45 [0,19; 1,01]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego; ogółem	KONNECTION ^ (8 tyg.)	5/38 (13,2%)	6/37 (16,2%)	0,81 [0,28; 2,31]	>0,05	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; ogółem	KONNECTION ^ (8 tyg.)	4/38 (10,5%)	1/37 (2,7%)	3,89 [0,62; 25,36]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; ogółem	KONNECTION ^ (8 tyg.)	4/38 (10,5%)	6/37 (16,2%)	0,65 [0,21; 1,98]	>0,05	-

Grupa badana: iwakaftor. Grupa kontrolna: placebo.

^Dane przedstawione w publikacji DeBoeck 2014 protocol.

Ze względu na małą liczebność badania Study 101 (20 i 19 pacjentów włączonych do odpowiednio części 1 i 2 badania) co spowodowało jedynie pojedyncze wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych, pominięto w powyższej tabelce wyniki tego badania. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych należały: **gorączka** (4 chorych otrzymujących iwakaftor w dawce 75 mg), **kaszel** (3 chorych otrzymujących placebo w pierwszej fazie badania oraz 3 chorych otrzymujących iwakaftor w dawce 250 mg w drugiej fazie badania), **nudności**, **bóle**, **wysypka grudkowo-plamkowa**, **nieżyt nosa** (odpowiednio u 3 pacjentów otrzymujących iwakaftor w dawce 75 mg) [Accurso 2010 appendix].

Uwaga AOTMiT: Odnośnie punktu końcowego wysypka w badaniu STRIVE w okresie 48 tyg. w AKL wnioskodawcy RR wynosi 2,82 [1,01; 8,05] i osiąga poziom istotności statystycznej (**p<0,05**) – NNH=11 [6; 1670], natomiast zgodnie z wyliczeniami analityka AOTMiT: RR = 2,82 [0,95; 8,37], nie osiąga istotności statystycznej (p=0,06); dopiero RD = 0,09 [0; 0,18], **p=0,04**, NNH=11 [6; 315].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem zaostrzenia objawów płucnych** (parametr NNT wyniósł 5) oraz pogorszenia funkcji płuc w testach spirometrycznych (parametr NNT wyniósł 10) w badaniu **STRIVE** (48 tyg.),
- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia wysypki** (parametr NNH wyniósł 11) lub zawrotów głowy (parametr NNH wyniósł 10) w badaniu **STRIVE** (48 tyg.),
- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń ogólnych i w miejscu podania** (parametr NNH wyniósł 6) w badaniu **KONNECTION** (8 tyg.),
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych punktów końcowych w badaniu STRIVE i KONNECTION; wszystkich punktów końcowych w badaniu ENVISION i Study 106.**

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Komunikaty bezpieczeństwa

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) – Okresowy raport o działaniach niepożądanych (ang. *Periodic Safety Update Reports; PSUR*) 2013

W raporcie o bezpieczeństwie (PSUR) dla produktu leczniczego Kalydeco obejmującym okres od 23 lipca 2012 roku do 23 stycznia 2013 roku wskazano, że blisko 15% działań niepożądanych (ADR) raportowanych w trakcie stosowania iwakaftoru w praktyce klinicznej dotyczyło wystąpienia wysypki skórnej. Żaden przypadek wysypki nie był określony jako ciężki. Dodatkowo, 3 kolejne przypadki wystąpienia wysypki obserwowano w trwających wówczas badaniach klinicznych. W raportowanym okresie czasu, 7% zgłaszanych działań niepożądanych dotyczyło zawrotów głowy oraz omdleń, które nie miały ciężkiego nasilenia. Ponadto w badaniach klinicznych raportowano 2 przypadki omdleń o ciężkim charakterze. Działaniem niepożądanym, które stanowiło 20% wszystkich zgłaszanych przypadków był ból głowy, z czego 1 przypadek wymagał hospitalizacji. Dodatkowo, 5 przypadków bólu głowy o ciężkim nasileniu raportowano w badaniach klinicznych.

Ponieważ działania niepożądane, takie jak: ból głowy, zawroty głowy i wysypka były dotychczas opisane w Charakterystyce Produktu Lekowego jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, Komitet Oceniający przy agencji EMA wnioskuje o wprowadzenie odpowiednich zmian w ChPL Kalydeco.

Produkt leczniczy Kalydeco jest oznakowany „czarnym trójkątem” – należy do leków dodatkowo monitorowanych. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny. Dodatkowe monitorowanie jest zazwyczaj spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o długoterminowym bezpieczeństwie leku.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) – Ulotka informacyjna 2014

Ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Kalydeco opiera się na zbiorczej analizie wyników kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie 353 pacjentów z mukowiscydozą oraz mutacją G551D co najmniej jednego allelu genu *CFTR* lub mutacją F508del na obu allelach. Spośród 353 analizowanych chorych, 50% z nich stanowiły kobiety, 97% było rasy kaukaskiej; 221 otrzymywało iwakaftor, a 132 chorych otrzymywało placebo w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym od 16 do 48 tygodni. Wiek pacjentów otrzymujących iwakaftor wahał się od 6 do 53 lat.

W powyższych badaniach klinicznych, odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zrezygnowali z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 2% w przypadku stosowania iwakaftoru oraz 5% w grupach otrzymujących placebo.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych u 221 chorych z mutacją G551D lub F508del otrzymujących iwakaftor należały: ból głowy (17%), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), niedrożność nosa (16%), nudności (10%), wysypka (10%), nieżyt nosa (6%), zawroty głowy (5%), ból stawów (5%) oraz obecność bakterii w płwocinie (5%). Do działań niepożądanych określonych jako ciężkie (ang. *serious*) i częściej raportowanych w trakcie podawania iwakaftoru, bez względu na związek lub jego brak z zastosowanym leczeniem, należały: ból brzucha, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz hipoglikemia.

Do innych działań niepożądanych obserwowanych częściej u pacjentów otrzymujących iwakaftor niż u chorych otrzymujących placebo i raportowanych z częstością od 4 do 7% należały: nieżyt nosa, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, obecność bakterii w płwocinie, wzrost stężenia glukozy we krwi, ból stawów, ból w obrębie klatki piersiowej, ból mięśni (mialgia), ból zatok/głowy, rumień w obrębie gardła, ból opłucnej, niedrożność/uczucie zatkania zatok, świszczący oddech, trądzik.

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Jest on słabym inhibitorem CYP3A i potencjalnym inhibitorem P-gp oraz CYP2C9. Równoczesne stosowanie iwakaftoru z ketokonazolem, itrakonazolem, worikonazolem lub klarytromycyną (silne inhibitory) powoduje istotne zwiększenie ekspozycji na analizowany preparat, stąd też rekomendowane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego Kalydeco do 150 mg dwa razy w tygodniu. W przypadku równoczesnego stosowania iwakaftoru oraz flukonazolu lub erytromycyny, rekomendowana jest redukcja dawki produktu leczniczego Kalydeco do 150 mg na dobę. W trakcie terapii iwakaftorem zalecane jest unikanie spożywania soku grejpfrutowego, którego składniki są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A.

⁷ <https://www.medicines.org.uk/emc/history/27586> [dostęp: 09/06/2015 r]

Równoczesne stosowanie iwakaftoru z induktorami izoenzymu CYP3A, taki jak: ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, preparaty z dziurawca zwyczajnego nie jest rekomendowane ze względu na możliwość istotnego klinicznie obniżenia stężenia iwakaftoru w surowicy krwi.

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

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu iwakaftoru we wnioskowanym wskazaniu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono 3 opublikowane randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie iwakaftoru w porównaniu z placebo spełniające kryteria włączenia: **STRIVE** (N=161), **ENVISION** (N=52) – pacjenci z mutacją G551D genu *CFTR* na co najmniej jednym allelu, **KONNECTION** (N=39) – pacjenci z mutacjami „bramkującymi” innymi niż mutacja G551D tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*. Uwzględniono także wyniki z fazy otwartej będącej przedłużeniem badań STRIVE i ENVISION (badanie **PERSIST**, N=192). W analizie bezpieczeństwa zostały także uwzględnione wyniki 2 opublikowanych badań II fazy – **Study 101** i **Study 106**.

Ze względu na różnice:

- dotyczące populacji włączonej do badań RCT o akronimach STRIVE, ENVISION w zakresie wieku pacjentów (a co się z tym wiąże – różnego stopienia upośledzenia funkcji płuc, który jest mniejszy w przypadku pacjentów pediatrycznych), wyjściowego stopnia nasilenia objawów w przebiegu mukowiscydozy
 - w zakresie odmiennych schematów przeprowadzenia badań (STRIVE, ENVISION – grupy równoległe; natomiast KONNECTION – grupy naprzemienne / *cross-over*)
- wykonanie meta-analizy wyników raportowanych w ramach ww. badań było przeciwwskazane.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności iwakaftoru w porównaniu z placebo u pacjentów z mutacją G551D (wyniki badań STRIVE i ENVISION) lub innymi mutacjami „bramkującymi” (tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D) (wyniki badania KONNECTION) wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$):**

- zwiększeniem FEV₁ wyrażonym w wartościach bezwzględnych (punkty procentowe) – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zwiększeniem FEV₁ wyrażonym w wartościach bezwzględnych (litry) lub względnych (%) – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.);
- zmniejszeniem stężenia jonów chlorkowych w pocie – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zwiększeniem masy ciała – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zmniejszeniem nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R (wersja dla pacjentów dorosłych) – w badaniach STRIVE (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zmniejszeniem nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R (wersja dla rodziców/opiekunów) – w badaniu ENVISION (po 24 tyg.);
- zwiększeniem jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza EQ-5D – w badaniu STRIVE (po 24 i 48 tyg.);
- mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych – w badaniu STRIVE (24 i 48 tyg.);

- mniejszą częstością występowania zaostrzenia objawów płucnych będących wskazaniem do hospitalizacji pacjenta w badaniu STRIVE (48 tyg.),
- skróceniem czasu: trwania zaostrzenia objawów płucnych, pobytu w szpitalu z powodu zaostrzenia objawów płucnych, a także czasu antybiotykoterapii podawanej dożylnie z powodu zaostrzenia objawów płucnych, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Nie wykazano natomiast **różnicy istotnej statystycznie ($p > 0,05$)** w zakresie:

- zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych za pomocą kwestionariusza CFQ-R zarówno przez chore dzieci – w badaniu ENVISION (po 24 i 48 tyg.), jak i ich rodziców lub opiekunów – w badaniu ENVISION (po 48 tyg.),
- ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, a także ryzyka zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożylnej antybiotykoterapii w badaniu KONNECTION (8 tyg.),
- częstości występowania zaostrzenia objawów płucnych w badaniu KONNECTION (8 tyg.); występowania zaostrzenia objawów płucnych będącego wskazaniem do hospitalizacji pacjenta, a także zaostrzenia objawów płucnych wymagającego dożylnej antybiotykoterapii, w badaniu STRIVE (48 tyg.).

Korzyści kliniczne wynikające z terapii iwakaftorem zostały udokumentowane w czasie 24-48 tygodni trwania badań STRIVE i ENVISION (zmiana w zakresie zwiększenia FEV₁, zmiana masy ciała, zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R), a uzyskane efekty terapeutyczne utrzymywały się przez kolejnych 96 tygodni leczenia w ramach otwartej fazy ww. badań określonej akronimem PERSIST (wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali iwakaftor w dawce 150 mg, podawany co 12 godzin).

Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem zaostrzenia objawów płucnych oraz pogorszenia funkcji płuc w testach spirometrycznych** w badaniu STRIVE (48 tyg.),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: wysypki lub zawrotów głowy** w badaniu STRIVE (48 tyg.), **jakichkolwiek zaburzeń ogólnych i w miejscu podania** w badaniu KONNECTION (8 tyg.),
- **oraz brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych punktów końcowych w badaniu STRIVE i KONNECTION oraz wszystkich punktów końcowych w badaniu ENVISION i Study 106.**

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kalydeco można stwierdzić, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból i zawroty głowy, niedrożność nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, biegunka i wysypka.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali medyczne bazy danych: Medline (via PubMed), Embase (via embase.com), Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Research Health Technology Assessment programme, the Cost-Effectiveness Analysis Registry, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, bazę raportów HTA przy DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) oraz strony internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym australijskiej, kanadyjskiej, brytyjskiej, francuskiej, niemieckiej, walijskiej, szwedzkiej, belgijskiej, irlandzkiej i czeskiej.

W strategii użyto prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27 listopada 2014 r.

Spośród 46 uzyskanych unikatowych rekordów 17 włączono do weryfikacji pełnych tekstów. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 8 badań, opisanych w 10 publikacjach,

dotyczących opłacalności iwakaftoru wśród pacjentów z mukowiscydozą, w wieku co najmniej 6 lat i z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR (nie odnaleziono żadnych badań co do pacjentów z pozostałymi mutacjami bramkującymi uwzględnionymi we wnioskowanym wskazaniu).

Tabela 25. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Whiting 2014, NHS 2012	Wielka Brytania	Iwakaftor w dawce 150 mg co 12h + BSC vs BSC BSC: enzymy trzustkowe, dornaza alfa, wziewne kortykosteroidy, bronchodylatory, prednizon, antybiotyki, nebulizatory, maski tlenowe itp.	Analiza kosztów-użyteczności wykonana metodą mikrosymulacji Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wynikami scenariusza konserwatywnego, zysk QALY ze stosowania iwakaftoru + BSC w porównaniu z BSC wynosi 1,27 (według scenariusza pośredniego – 2,16; według scenariusza optymistycznego – 5,26), a dodatkowy koszt jego stosowania £1,6 mln (według scenariusza pośredniego – £1,7 mln; według scenariusza optymistycznego – £1,8 mln). Wartość współczynnika ICUR oszacowano na £1,27 mln per QALY (według scenariusza pośredniego – £771,297 per QALY; według scenariusza optymistycznego –£334,775 per QALY), przy progu opłacalności wynoszącym ok. £30 000.
AWMSG 2013	Wielka Brytania (Walia)	Iwakaftor w dawce 150 mg co 12h + BSC vs BSC BSC: enzymy trzustkowe, dornaza alfa, wziewne kortykosteroidy, bronchodylatory, prednizon, antybiotyki, nebulizatory, maski tlenowe itp.	Analiza kosztów-użyteczności wykonana metodą mikrosymulacji Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, zysk QALY ze stosowania iwakaftoru + BSC w porównaniu z BSC wynosi 5,7. Nie podano oszacowania dodatkowych kosztów stosowania iwakaftoru, ani wartości współczynnika ICUR ze względu na tajemnicę przedsiębiorstwa.
CADTH 2013	Kanada	Iwakaftor w dawce 150 mg co 12h + BSC vs BSC BSC: tobramycyna, pankrelipaza, dornaza alfa, azytromycyna, salbutamol	Analiza kosztów-użyteczności wykonana metodą mikrosymulacji Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: bd	Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, zysk QALY ze stosowania iwakaftoru + BSC w porównaniu z BSC wynosi 4,6, a dodatkowy koszt jego stosowania £3,2 mln. Wartość współczynnika ICUR oszacowano na ~ \$700 000 per QALY.
NCPE 2013	Irlandia	Iwakaftor w dawce 150 mg co 12h + BSC vs BSC BSC: enzymy trzustkowe, dornaza alfa, wziewne kortykosteroidy, bronchodylatory, prednizon, antybiotyki,	Analiza kosztów-użyteczności wykonana metodą mikrosymulacji Perspektywa:	Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, zysk QALY ze stosowania iwakaftoru + BSC w porównaniu z BSC wynosi 5,64, a dodatkowy koszt jego stosowania €2 533 637.

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
		nebulizatory, maski tlenowe itp.	płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: bd	Wartość współczynnika ICUR oszacowano na €449 035 per QALY.
TLV 2014	Szwecja	Iwakaftor w dawce 150 mg co 12h + BSC vs BSC BSC: np. tobramycyna, dornaza alfa	Analiza kosztów-użyteczności wykonana metodą mikrosymulacji Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wynikami analizy optymistycznej, zysk QALY ze stosowania iwakaftoru + BSC w porównaniu z BSC wynosi 6,10, a dodatkowy koszt jego stosowania 21 206 998 koron szwedzkich. Wartość współczynnika ICUR oszacowano na 3 474 120 kr per QALY.
PBAC 2013	Australia	Iwakaftor w dawce 150 mg co 12h + BSC vs BSC BSC: mukolityki, antybiotyki, środki osmotyczne, bronchodylatory, enzymy trzustkowe, leczenie żywieniowe, fizjoterapia itp.	Analiza kosztów-użyteczności Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 74-letni Dyskontowanie: bd	ICUR przekracza \$200 000 per QALY.
SMC 2013*	Szkocja	Iwakaftor w dawce 150 mg co 12h + BSC vs BSC BSC: enzymy trzustkowe, dornaza alfa, wziewne kortykosteroidy, bronchodylatory, prednizon, antybiotyki, nebulizatory, maski tlenowe itp.	Analiza kosztów-użyteczności wykonana metodą mikrosymulacji Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: bd	Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, zysk QALY ze stosowania iwakaftoru + BSC w porównaniu z BSC wynosi 5,4, a dodatkowy koszt jego stosowania £1 491 707. Wartość współczynnika ICUR oszacowano na £277 011 per QALY.

*Dostępne jest też ocena wykonana w roku 2012, ale jako aktualniejsze przedstawiono tylko opracowanie z 2013 r.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”.

Technika analityczna

Technika użyteczności kosztów (CUA) dla porównania iwakaftoru stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego w skojarzeniu z opieką standardową z opieką standardową.

Interwencja

Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) do stosowania doustnego w dawce zgodnej z ChPL i uzgodnionym programem lekowym, tj. **150 mg co 12 godzin** (całkowita dawka dobową 300 mg).

Analizowana interwencja jest zarejestrowana wyłącznie we wnioskowanym wskazaniu i nie jest obecnie refundowana.

Iwakaftor należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

W przypadku konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna, 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**.

Prawdopodobieństwo konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A oceniono na 15,5%, a w skojarzeniu z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A na 17,5% na podstawie opinii tylko dwóch ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych (Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie), dobranych zgodnie z sugestią Fundacji MATIO. Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów ustalono także, że pacjent wymagający zastosowania inhibitorów izoenzymu CYP3A stosuje je średnio przez 56,66 dni w roku. Eksperti różnili się w swoich opiniach, w tym skrajnie, a z ich odpowiedzi wyznaczono prostą średnią.

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 w dawce początkowej **150 mg co drugi dzień**.

Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia B (3%) albo C (1,5%) oceniono na podstawie badania kwestionariuszowego (z udziałem 2 ekspertów – jak wyżej).

Przy ustalaniu zużywanej rocznie dawki iwakaftoru przyjęto także na podstawie badania STRIVE, że współczynnik adherencji, a więc odsetek przyjmowanych dawek w odniesieniu do zalecanej liczby dawek wynosi 91%. Założenie o 91% adherencji do leczenia na podstawie badania STRIVE uwzględniono także w niektórych analizach ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wnioskodawcy (np. Whiting 2014, AWMSG 2013).

Przy uwzględnieniu ww. informacji ustalono, że standardowy pacjent użyje rocznie [redacted] iwakaftoru ([redacted] opakowań produktu leczniczego Kalydeco zawierającego 56 tabletek po 150 mg substancji czynnej). Tym samym w opracowaniu uwzględniono zużycie iwakaftoru odpowiadające [redacted] pełnego zużycia wynikającego z dawkowania 300 mg na dobę cały rok (przy uwzględnieniu dziennej dawki iwakaftoru 300 mg przyjmowanej przez 365,25 dni w roku całkowita dawka leku wynosi 109 575 mg w roku).

Komentarz analityka AOTMiT: Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie udzielili odpowiedzi na pytanie o prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń uzasadniających zmniejszenie dawki leku wnioskowanego co utrudnia weryfikację przyjętych przez wnioskodawcę założeń.

Odnosnie współczynnika adherencji wnioskodawca, dla dodatkowego uzasadnienia swojego założenia, powołuje się również na badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach brytyjskich, które wskazało, że współczynnik adherencji wśród pacjentów przyjmujących Kalydeco wynosił 90,4%. Ekspert, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię [redacted], oceniła spodziewany współczynnik adherencji pacjentów do zalecanego dawkowania ocenianego leku na 98%.

Adherencja do leczenia w warunkach rzeczywistych może odbiegać od ustalonej na podstawie badania klinicznego (z zasady można się spodziewać, że odsetek chorych regularnie przyjmujących lek w warunkach rzeczywistych będzie niższy).

Uwzględniony współczynnik adherencji przekłada się na zużycie leku, a tym samym na koszty. Niższa adherencja natomiast prawdopodobnie odbiłaby się negatywnie na skuteczności leku. Przyjęcie współczynnika adherencji w analizie podstawowej na podstawie badania klinicznego, na którym oparte jest modelowanie jest akceptowalne i odzwierciedla dane kliniczne. Jako niepewne powinny być (i były) testowane w analizie wrażliwości założenia odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń uzasadniających zmniejszenie dawki leku.

Komparatory

Ze względu na brak alternatywnego leczenia przyczynowego, komparatorem dla iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy jest najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC, *Best Supportive Care*).

Standardową opiekę zdefiniowano jako wszelkie dostępne pacjentowi z mukowiscydozą w chwili obecnej postępowania w Polsce uwzględniające: farmakoterapię, suplementację diety, fizjoterapię, rehabilitację itp. (katalog uwzględniony przez wnioskodawcę nie jest wyczerpujący, pominięto np. kolistynę).

Zdefiniowane przez wnioskodawcę leczenie objawowe jest częściowo zbieżne z leczeniem otrzymywanym przez pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej (m. in. dornaza alfa, tobramycyna, azytromycyna). Dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 3 czerwca 2015 r., znak: DGL.036.75.2015.W.16646.ALA, wskazują, że substancją czynną refundowaną u pacjentów z rozpoznaniem E84 jest tobramycyna (przekazane dane prawdopodobnie ograniczają się do substancji refundowanych w ramach programu lekowego, z pominięciem refundacji otwartej).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz wspólnej NFZ i pacjenta, a dodatkowo z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

Dożywotni (tak jak we wszystkich zidentyfikowanych zagranicznych analizach ekonomicznych: Whiting 2014, AWMSG 2013, CADTH 2013; NCPE 2013, TLV 2014, PBAC 2013, SMC 2013). Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność.

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- koszty leków stosowanych wśród pacjentów z mukowiscydozą;
- koszty specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych;
- koszty świadczeń szpitalnych;
- koszty świadczeń finansowanych odrębnie.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłat za leki stosowane w leczeniu mukowiscydozy oraz koszt transportu pacjenta do ośrodka.

Z perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo koszt utraconej produktywności wynikający z mukowiscydozy.

Koszt leku wnioskowanego

Koszt jednego opakowania Kalydeco z perspektywy płatnika publicznego ustalono na poziomie [redacted] (cena hurtowa brutto).

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

W analizie uwzględniono fakt, że za ok. 9,75 lat (39 cykli modelu licząc od 28 listopada 2014 r.) wygaśnie okres wyłączności rynkowej dla wnioskowanej technologii, a wówczas będzie możliwa refundacja odpowiedników generycznych iwakaftoru i znajdzie zastosowanie art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji (zakładający 25% redukcję ceny leku). W związku z tym w analizie uwzględniono 90% redukcję kosztu stosowania iwakaftoru po przekroczeniu terminu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej.

Komentarz analityka AOTMiT: Niezasadne jest uwzględnianie możliwej obniżki ceny w związku z przyszłym wygaśnięciem okresu wyłączności rynkowej. W analizie powinna zostać uwzględniona jako relewantna cena z jaką lek może potencjalnie znaleźć się na wykazie leków refundowanych (cena

proponowana we wniosku refundacyjnym). Tym bardziej brak uzasadnienia do przyjęcia aż 90% obniżki ceny.

Koszt podania leku wnioskowanego oraz monitorowania pacjenta

Założono, że można pominąć koszty związane z podawaniem iwakaftoru ponieważ z wysokim prawdopodobieństwem wydanie leku będzie się odbywać w ramach rutynowych pobytów pacjenta w szpitalu lub przy okazji wizyt w ambulatoryjnych poradniach przyszpitalnych.

Ponieważ projekt wnioskowanego programu uwzględnia standardowe badania diagnostyczne wykonywane również obecnie wśród pacjentów z analizowanej populacji wnioskodawca zakłada, że nawet w przypadku ustalenia rocznego ryczałtu za diagnostykę nie będzie się to wiązało z dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego.

W analizie nie uwzględniono kosztu wykonywania badań potwierdzających obecność mutacji brankowania na przynajmniej jednym z określonych alleli genu CFTR.

Koszt BSC

W opracowaniu uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych z Polski. Są one częściowo zbieżne z dostępnymi danymi literaturowymi (Ameljańczyk 2011, Stelmach 2004), które dotyczyły tylko części chorych z analizowanej populacji (dzieci) lub ograniczały się tylko do jednego z ośrodków leczenia mukowiscydozy.

Ustalając koszt leków innych niż Kalydeco stosowanych w mukowiscydozie oparto się – dla leków refundowanych na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. (Dz.U.14.71), a w przypadku leków nier refundowanych na Katalogu produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna” oraz Katalogu leków OSOZ.

Uwzględnione ceny leków nie uległy aktualnie znacznym zmianom, nieznaczemu obniżeniu uległy ceny preparatów zawierających substancję fluconazolom, ale nieznaczemu podwyższeniu z kolei uległy ceny preparatów zawierających omeprazolom.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu oparto o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, przyjmując właściwe wartości. Średnią cenę jednostki rozliczeniowej wyznaczono w oparciu o Informator o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ z świadczeniodawcami w 2014 r. (punkt w lecznictwie szpitalnym wyceniono na 52 PLN, w lecznictwie ambulatoryjnym na 11,14 PLN).

Ze względu na brak danych o ewentualnej korelacji kosztu standardowej opieki z FEV₁%, przyjęto stały, niezmienny w czasie (niezależny od wieku i wartości FEV₁%) roczny koszt opieki standardowej.

Uwzględniono natomiast wpływ iwakaftoru na wysokość kosztu leczenia zaostrzeń (poprzez zmianę częstości występowania), co umożliwiło przeprowadzenie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych.

Koszt przeszczepu płuc uwzględniono tylko w analizie wrażliwości.

W analizie uwzględniono tylko jedną kategorię kosztu bezpośredniego niemedyceznego – koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego, który na podstawie ankiety wśród opiekunów pacjentów w wieku poniżej 18 lat oszacowano na 990 PLN rocznie (wskazaną wartość przypisano wszystkim pacjentom niezależnie od wieku).

W perspektywie społecznej uwzględniono również – obok kosztów transportu chorego – koszty pośrednie mukowiscydozy wynikające z utraconej produktywności wyznaczone metodą kapitału ludzkiego (zgodnie z Wytycznymi).

Uwzględniono koszty utraty produktywności wynikające z następujących aspektów:

- absenteizm wśród pracujących dorosłych;
- opieka nieformalna dzieci do 18 roku życia (tylko wpływ chorego dziecka na aktywność zawodową opiekuna);
- trwała niezdolność do pracy dorosłych pacjentów (renta z powodu mukowiscydozy);
- przedwczesne zgony (obniżone przeżycie w odniesieniu do osób z populacji generalnej Polski).

Użyteczności

Ze względu na brak informacji dotyczących zależnej od FEV₁% wagi użyteczności wśród polskich pacjentów z mukowiscydozą, w ramach analizy uwzględniono dane dotyczące pacjentów włączonych do badania klinicznego STRIVE. W badaniu mierzono użyteczność z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D na początku badania, w dniu 15, tygodniu 8, a następnie co 8 tygodni do 48 tygodnia.

W opracowaniu wykorzystano wyniki uwzględniające normy dla kwestionariusza EQ-5D-5L dotyczące pacjentów z Wielkiej Brytanii. Zastosowano ciągły model opracowany na podstawie indeksów EQ-5D skalkulowanych przy pomocy norm brytyjskich metodą TTO (UK EQ-5D indeks=0,6696 + 0,5796*PPFEV - 0,00003*FEV₁%²).

Ponadto w opracowaniu przeprowadzono jeszcze 3 dodatkowe warianty oceny zależnej od FEV₁% wagi użyteczności: w oparciu o wyniki badania STRIVE, ale z zastosowaniem danych kategorycznych dotyczących indeksów EQ-5D skalkulowanych przy pomocy norm brytyjskich, w oparciu o wyniki badania Bradley 2010 (dotyczącego oceny kolistymetatu sodu), w oparciu o publikację Whiting 2014 (ocena technologii medycznych wykonana na zlecenie National Institute for Health Research z powołaniem na badanie Gee 2002 szacujące wagi użyteczności w oparciu o SF-36).

Wpływ wystąpienia zaostrzeń na wagę użyteczności uwzględniono tylko w wariancie opartym o wyniki badania Bradley 2010. Wyniki wspomnianego badania świadczą, że w okresie trwania poważnych zaostrzeń waga użyteczności maleje o 0,174 (95% CI: 0,049 – 0,356); w okresie trwania łagodnych zaostrzeń obniżenie jakości życia nie jest tak istotne i wynosi 0,015 (95% CI: 0,002 – 0,040).

Prawdopodobieństwo zdarzenia, że zaostrzenie jest poważne określono na podstawie dostępnych wyników badania klinicznego STRIVE, raportowanych przez Whiting 2014. Uwzględniono odsetek zdarzeń wymagających hospitalizacji i/albo podania dożylnego antybiotyków, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla kolistymetatu sodu (Tappenden 2014, Tappenden 2013).

Określono, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że zaostrzenie jest poważne wynosi 51,4% (95% CI: 43,3% – 59,4%); wartość określona przy uwzględnieniu: 47 z 88 zdarzeń w grupie kontrolnej i 28 z 47 zdarzeń w grupie badanej (Whiting 2014).

Okres trwania jednego zaostrzenia u pacjentów z analizowanej populacji nie był dostępny w ramach zidentyfikowanych źródeł informacji na temat wyników badań klinicznych dla iwakaftoru (zidentyfikowano wyłącznie liczbę dni zaostrzeń przypadającą na jeden osoborok – suma okresów trwania zaostrzeń u jednego pacjenta w danym okresie przekonwertowana na roczny współczynnik i uśredniona po wszystkich pacjentach) (Whiting 2014).

Z tego powodu w ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią liczbę dni trwania zaostrzenia przedstawioną w opracowaniu (Tappenden 2014, Tappenden 2013) – uwzględniono średnią z obydwu porównywanych w badaniu grup, tj. 13,99 dnia (średnia z 0,0372 i 0,394 roku).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrującej możliwość przeprowadzenia przeszczepu płuc wśród pacjentów z analizowanej populacji, uwzględniono również jakość życia pacjentów po przeszczepie płuc ustaloną na poziomie 0,81 (95% CI: 0,726 – 0,882) (Whiting 2014).

Komentarz analityka AOTMiT: Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej ustalono na podstawie badania STRIVE, które dotyczyło pacjentów w wieku 12 lat i starszych z mutacją G551D, podczas gdy model dotyczy pacjentów w wieku ≥6 lat ze wskazanymi we wniosku mutacjami genu CFTR.

Przyjęte wartości użyteczności są stosunkowo wysokie, biorąc pod uwagę normy populacyjne, zwłaszcza w wariancie opartym o dane kategoryczne z badania STRIVE. W badaniu STRIVE wartości użyteczności ustalone na podstawie skali VAS były konsekwentnie niższe niż ustalone w oparciu o indeksy EQ-5D. Poster konferencyjny Solem 2014 analizujący czułość indeksu EQ-5D u pacjentów z mukowiscydozą wskazuje, że nie jest to narzędzie wrażliwe na niewielkie ale istotne zmiany w użyteczności w analizowanej populacji chorych. VAS okazał się bardziej czuły na zmiany stopnia nasilenia choroby w porównaniu z indeksem EQ-5D. EQ-5D indeks zdaje się nie obejmować wszystkich aspektów choroby i słabo reaguje na zmiany stanu zdrowia. Średnie wartości indeksów EQ-5D oraz wyniki VAS spadały w miarę pogarszania się funkcjonowania płuc. Tym niemniej, stwierdzono, że indeksy EQ-5D słabo korelują z FEV₁%, którego zmiany wyjaśniają tylko 4,6% zmian w wartościach indeksu EQ-5D.

Ponadto, nie wiadomo czy pacjenci którzy w rzeczywistości będą przyjmować wnioskowany lek nie różnią się od pacjentów w badaniu klinicznym, co może mieć wpływ na jakość życia. Niepewność wprowadza też posłużenie się normami dla populacji brytyjskiej, które mogą różnić się od polskich.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w Excelu modelu ekonomicznego.

Przeprowadzono **mikrosymulację** zakładającą jednorazowo włączenie każdego z 252 pacjentów z obserwowanej kohorty do modelu opartego na procesie Markowa.

Na etapie oceny wyników u każdego pacjenta w opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie kwartału (0,25 roku).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono model dwustanowy (przeżycie pacjenta z ciągłą zmianą charakterystyk) oraz zgon.

Zgodnie z sugestiami przedstawionymi przez Whiting 2014, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo stan zakładający przeprowadzenie przeszczepu płuc wśród pacjentów z FEV₁% poniżej 30% (jest to średnia wartość FEV₁% obserwowana w praktyce wśród pacjentów poddawanych przeszczepom płuc).

Uwzględniony model przeprowadza symulację progresji stanu klinicznego każdego pacjenta z mukowiscydozą od momentu włączenia do badania klinicznego dla iwakaftoru (włączenia do obserwacji w ramach analizy) do zgonu.

Zidentyfikowane badania kliniczne opisane w analizie klinicznej, na których opiera się modelowanie zostały zaprojektowane przy uwzględnieniu zastępczego punktu końcowego (tzw. surogatu – FEV₁%), niemniej jednak dostępne są dowody naukowe świadczące o predykcyjnej wartości uwzględnionego surogatu w odniesieniu do:

- przeżycia całkowitego, czy
- depresji i jakości życia.

Tym samym założono, że zwiększając funkcjonalność płuc (wzrost FEV₁%) iwakaftor zmniejsza ryzyko zgonu i poprawia jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

Poprzez poprawę wagi pacjentów z mukowiscydozą, iwakaftor może również wpływać na przeżycie całkowite; redukcja ryzyka zaostrzeń objawów wśród pacjentów z analizowanej populacji może także wpływać na ich ryzyko zgonu zgodnie z dostępnymi **modelami predykcji przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą** (Liou 2001, Buzzetti 2012, Kerem 1992).

Na podstawie wyników dostępnych modeli korelujących FEV₁% i współczynnik wagi do wieku z przeżyciem całkowitym pacjentów z mukowiscydozą określono, że dodatkowy efekt kliniczny iwakaftoru obserwowany w warunkach eksperymentalnych przekłada się na redukcję ryzyka czy szansy wystąpienia zgonu w zakresie od 41% do 55% (stosowanie iwakaftoru średnio o połowę zmniejsza śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji).

W modelu prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu określane jest na podstawie charakterystyki pacjenta w danym momencie – bazowa funkcja hazardu (w przypadku uwzględnienia modelu Cox'a) lub bazowa szansa przeżycia (w przypadku uwzględnienia modeli logistycznych) w cyklu modyfikowane są w oparciu o charakterystykę pacjenta w danym momencie uwzględniającą: FEV₁%, wystandaryzowany współczynnik wagi do wieku pacjenta, zakażenie *Staphylococcus aureus*, zakażenie *Burkholderia cepacia*, cukrzycę, wystarczającą wydajność trzustki (określająca konieczność przyjmowania preparatów zawierających enzymy trzustkowe).

Tylko bazowa funkcja przeżycia całkowitego (w analizie podstawowej) uwzględnia wpływ wieku pacjenta na wysokość prawdopodobieństwa zgonu – w uproszczeniu zależne od wieku pacjenta prawdopodobieństwo bazowe zgonu jest więc modyfikowane w oparciu o charakterystyki pacjentów w danym cyklu.

Model uwzględnia ekstrapolację wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji w zakresie: wartości FEV₁%, wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku pacjenta i redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzeń.

Dodatkowy efekt zastosowania iwakaftoru w postaci wzrostu FEV₁%, wzrostu wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku i redukcji częstotliwości występowania zaostrzeń jest przekładany na lepsze przeżycie całkowite.

Każdy pacjent z trzech randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność iwakaftoru (252 pacjentów) włączany jest jednorazowo do obserwacji w ramach równoległych ramion modelu ekonomicznego (iwakaftor + opieka standardowa lub tylko opieka standardowa).

Co 3 miesiące, charakterystyka pacjentów zostaje aktualizowana przy uwzględnieniu aspektów dotyczących naturalnej progresji choroby; następnie zaktualizowana charakterystyka zwracana jest do modelu, który określa aktualne parametry przeżycia i jakości życia pacjenta.

Określone w interwałach kwartalnych prawdopodobieństwo przeżycia jest następnie mnożone przez prawdopodobieństwo przeżycia na początku cyklu, co prowadzi do estymacji skumulowanego przeżycia całkowitego w danym cyklu.

W każdym cyklu koszty i wagi użyteczności są oceniane i całkowity koszt w cyklu, całkowita liczba lat życia i lat życia skorygowanych o jakość w danym cyklu są obliczane.

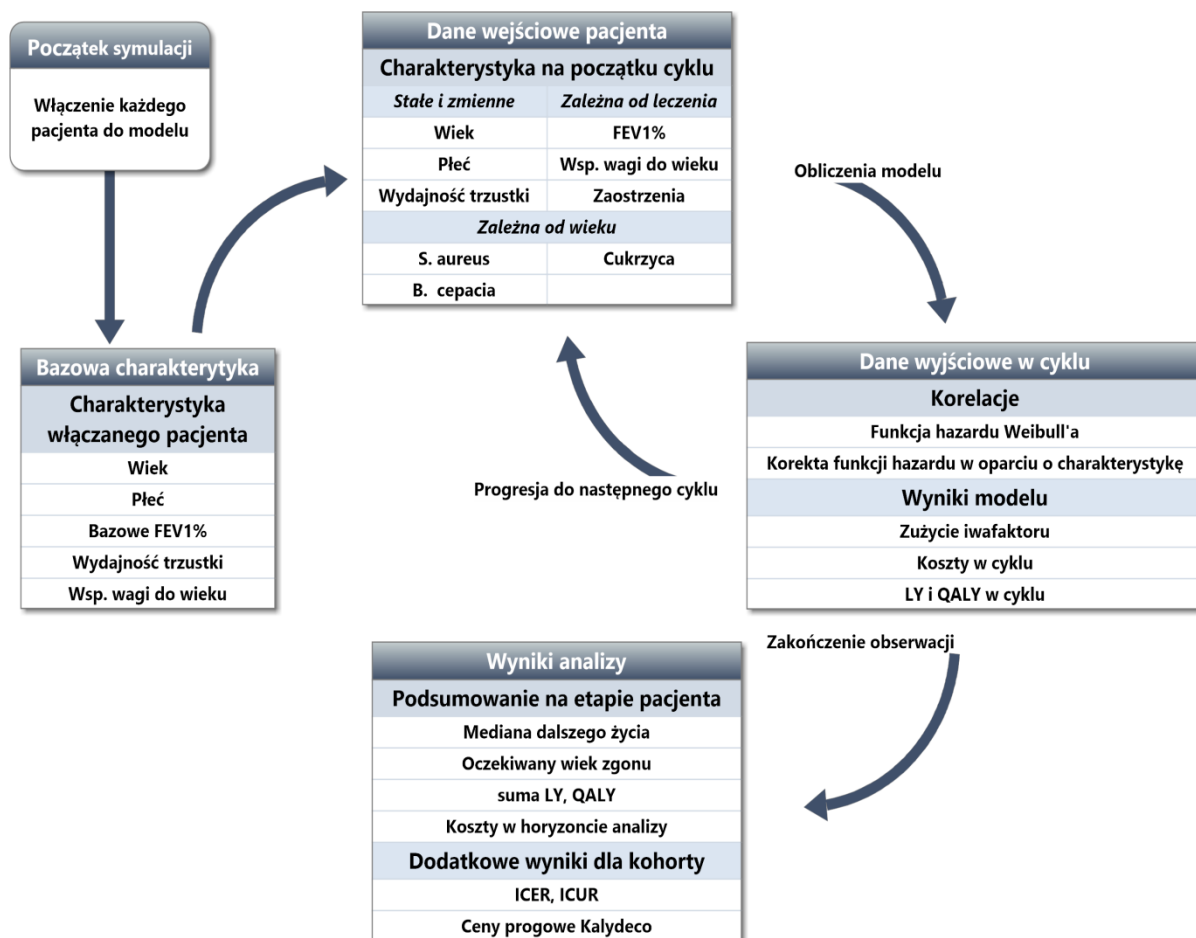
Zsumowanie wszystkich kosztów i efektów generowanych w każdym cyklu w horyzoncie czasowym prowadzi do estymacji całkowitych kosztów i efektów dla każdej z porównywanych interwencji u danego pacjenta.

Po wprowadzeniu wszystkich pacjentów do modelu, średnie koszty i efekty (np. QALY) dla danej interwencji są obliczane i następnie wykorzystywane do oszacowania inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i progowych cen zbytu netto produktu Kalydeco.

Przy braku informacji na temat charakterystyki i wyników zdrowotnych wśród pacjentów z mukowiscydozą z Polski, w opracowaniu wykorzystano dane dotyczące pacjentów włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru, a w przypadku braku również takich informacji – dane dotyczące pacjentów z Wielkiej Brytanii (zależny od wieku odsetek pacjentów z cukrzycą, zależny od wieku odsetek pacjentów zakażonych *Staphylococcus aureus*, zależny od wieku odsetek pacjentów zakażonych *Burkholderia cepacia*). Część danych została potwierdzona przez dostępne dane dotyczące pacjentów z Polski (14,8% pacjentów z cukrzycą i 11 z 294, tj. 3,7% pacjentów zakażonych *Burkholderia cepacia*).

Uproszczony schemat modelu przedstawia się na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu decyzyjnego.



Poziom odpłatności

Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na końcowe wyniki. Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości badano wpływ następujących parametrów:

- odsetek pacjentów z cukrzycą w wieku: <16 lat oraz ≥16 lat;
- odsetek pacjentów zakażonych *Staphylococcus aureus*, w wieku: <16 lat oraz ≥16 lat;
- odsetek pacjentów zakażonych *Burkholderia cepacia*, w wieku: <16 lat oraz ≥16 lat;
- średnia roczna zmiana FEV₁% dla pacjentów z grupy 'placebo';
- roczna liczba zaostrzeń u pacjenta z grupy placebo - 6-11 lat oraz >11 lat;
- bazowy model przeżycia całkowitego pacjentów;
- absolutna zmiana FEV₁% względem placebo - 6-11 lat oraz >11 lat;
- absolutna zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi względem placebo - 6-11 lat oraz >11 lat;
- IRR (ang. *Incidence Rate Ratio*) wystąpienia zaostrzeń - >11 lat;
- bezwzględne, roczne tempo spadku FEV₁% w grupie iwakaftoru;

-
- wagi użyteczności;
 - obniżenie jakości życia (disutility) w trakcie zaostrzeń poważnych;
 - obniżenie jakości życia (disutility) w trakcie zaostrzeń łagodnych;
 - udział poważnych zaostrzeń;
 - liczba dni trwania zaostrzeń z obniżoną jakością życia w grupie kontrolnej;
 - prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia B (Child-Pugh);
 - prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia C (Child-Pugh);
 - prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A;
 - prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał stosowania umiarkowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A;
 - liczba dni w roku przyjmowania inhibitorów izoenzymu CYP3A;
 - redukcja kosztu po zakończeniu okresu wyłączności rynkowej;
 - roczny koszt standardowej opieki z wykluczeniem kosztu leczenia zaostrzeń;
 - koszt leczenia zaostrzeń, za zdarzenie;
 - roczny koszt transportu pacjenta do ośrodka;
 - prawdopodobieństwo całkowitej niezdolności do pracy pacjenta z mukowiscydozą;
 - prawdopodobieństwo zatrudnienia pacjenta z mukowiscydozą;
 - liczba godzin przepracowanych dziennie przez pacjenta z mukowiscydozą;
 - liczba dni nieobecności w pracy z powodu mukowiscydozy w ciągu ostatniego miesiąca;
 - liczba godzin nieobecności w pracy z powodu mukowiscydozy w ciągu ostatnich 7 dni.

W ramach analizy wielokierunkowej testowano m. in. pominięcie przyszłych kosztów leczenia mukowiscydozy, bazowy model przeżycia całkowitego w grupie placebo, wybór metody korelacji, możliwość przeszczepienia płuc.

Testowano też szeroko założenia odnośnie ekstrapolacji zmian FEV₁% poza horyzont obserwacji badań klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawia się parametry modelowania uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 26. Parametry modelowania. Kursywą zaznaczono parametry dotyczące wyłącznie analizy wrażliwości

Parametr		Średnia	Dolna wartość	Górna wartość	Opis
Roczna stopa dyskontowa dla:	kosztu	5,0%	0,0%	10,0%	Wytyczne AOTMiT. Zakres niepewności stopy dyskontowej dla kosztów ustalono w zakresie $\pm 5\%$, co stanowi dopełnienie wymaganego zakresu zmienności (redukcja z 5% do 0%).
	efektów	3,5%	0,0%	5,0%	
Odsetek pacjentów z cukrzycą w wieku:	<16 lat	3,6%	3,0%	4,3%	Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii (UK CF Registry); dane częściowo potwierdzone dla warunków polskich (14,8% wśród wszystkich pacjentów) (Stężowska-Kubiak 2012)
	≥16 lat	27,7%	26,3%	29,0%	
Odsetek pacjentów zakażonych <i>Staphylococcus aureus</i> , w wieku:	<16 lat	7,5%	6,6%	8,4%	Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii (UK CF Registry)
	≥16 lat	21,8%	20,6%	23,1%	
Odsetek pacjentów zakażonych <i>Burkholderia cepacia</i> , w wieku:	<16 lat	1,3%	0,9%	1,7%	Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii (UK CF Registry); dane częściowo potwierdzone dla warunków polskich (3,7%, tj. 11 z 294 pacjentów) (Stężowska-Kubiak 2012)
	≥16 lat	4,7%	4,1%	5,4%	
Zmiana FEV₁% w grupie 'placebo' - roczna zmiana FEV₁% dla pacjentów z grupy 'placebo'					
Scenariusz 1. Średnia roczna zmiana FEV ₁ % dla pacjentów z grupy 'placebo':		-1,73%	-2,06%	-1,40%	Scenariusz 1. Wyniki badania przeprowadzonego przez Sawicki i wsp. (Sawicki 2014); roczna zmiana FEV ₁ % wśród pacjentów nieleczonych iwakafotorem o charakterystyce dopasowanej do charakterystyki pacjentów włączonych do badania PERSIST
Scenariusz 2 - 4; a) wśród dzieci i młodzieży w wieku:	6–8	-1,12%	-	-	Na podstawie wyników wielośrodowego, prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (dotyczy zmiany wśród dzieci tylko dla scenariuszy 2 - 4)
	9–12	-2,39%	-	-	
	13–17	-2,34%	-	-	
Scenariusz 2. b) wśród dorosłych w wieku	18–24	-1,92%	-	-	Scenariusz 2. Wyniki Konstan MW i wsp. (Konstan 2012)
	25+	-1,45%	-	-	
Scenariusz 3. b) wśród dorosłych w wieku	18+	-2,47%	-	-	Scenariusz 3. Wyniki de Boer K i wsp.(de Boer 2011)

Scenariusz 4. b) wśród dorosłych w wieku	18+	-2,68%	-	-	Scenariusz 4. Wyniki Vandenbranden SL i wsp. (Vandenbranden 2012) (inna analiza danych z Konstan 2012)
Roczna liczba zaostrzeń u pacjenta z grupy placebo					
Wariant 1.	6 - 11 lat	0,510	0,412	0,608	Wariant 1. Na podstawie obliczeń przytoczonych przez Whiting 2014
	>11 lat	0,830	0,770	0,890	
Wariant 2.	6 - 11 lat	0,198	0,198	0,198	Wariant 2. Analiza podstawowa. Wyniki badań klinicznych dla iwakafatoru - dane z raportu PERSIST; wartości zbliżone do przyjętych w modelu Zamawiającego dla warunków brytyjskich (Whiting 2014)
	>11 lat	1,342	1,342	1,342	
Bazowy model przeżycia całkowitego pacjentów					
Wariant 1.	log(lambda)	-12,3300000	-12,4539590	-12,2060410	Wariant 1. Na podstawie modelu zaproponowanego w opracowaniach (Tappenden 2014, Tappenden 2013) - wyniki badania (Dodge 2006)
	gamma	3,3400000	3,2145011	3,4654989	
Wariant 2.	lambda	0,0000073	0,0000073	0,0000073	Wariant 2. Model opracowany na podstawie danych pacjentów z Wielkiej Brytanii. Wariant analizy podstawowej.
	alpha	3,0974000	3,0974000	3,0974000	
Przeszczep płuc					
Prawdopodobieństwo zgonu w cyklu po przeszczepie płuc		2,3%	1,9%	2,8%	Na podstawie Whiting 2014; uwzględniono niższe prawdopodobieństwo zgonu niż wskazują na to polskie dane (Biuletyn Poltransplant 2013); uwzględniono tylko w ramach analizy wrażliwości
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc w cyklu		4,6%	3,1%	6,4%	

Dodatkowy efekt zastosowania iwakaftoru					
Absolutna zmiana FEV ₁ % względem placebo	6-11 lat	10,0%	4,5%	15,5%	Na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting 2014; wartość przypisano pierwszym 144 tygodniom modelu (~11 cyklom) zgodnie z wynikami PERSIST i założeniami analizy Whiting 2014
	>11 lat	10,5%	8,5%	12,5%	
Absolutna zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi względem placebo	6-11 lat	0,3873	0,2406	0,5340	Na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting 2014 i danych z opracowania IQWiG; wartość przypisano całemu horyzontowi czasowemu, zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych, w tym Whiting 2014
	>11 lat	0,3305	0,0399	0,6210	
IRR (ang. <i>incidence rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń	6-11 lat	1,000	-	-	Na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting 2014 i danych z opracowania IQWiG; wartość przypisano całemu horyzontowi czasowemu, zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych, w tym Whiting 2014
	>11 lat	0,450	0,380	0,520	
A. Względne tempo spadku FEV ₁ % w grupie iwakaftoru - % współczynnika rocznej zmiany FEV ₁ % w grupie kontrolnej		46,8%	19,2%	114,3%	Na podstawie oceny FEV ₁ % pomiędzy 15 dniem okresu obserwacji randomizowanych badań klinicznych (po uzyskaniu odpowiedzi) a ostatnią obserwacją pacjenta w ramach badania PERSIST (wykorzystano metodę delta do oceny zakresu niepewności ilorazu zmiennych); wartość określona w ramach analizy pacjentów z G551D włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru i F508del o takiej samej charakterystyce z rejestru CF (0,81/1,73=46,8%) (Sawicki 2014); Założono, że wskazane zmiany będą obejmowały okres od 144 tygodnia analizy (od 12 cyklu) (Whiting 2014) (lub od początku analizy w ramach analizy wrażliwości); wartość potwierdzona przez analizę danych pacjentów z badania PERSIST (0,60/1,43=44,5%)
B. Bezwzględne, roczne tempo spadku FEV ₁ % w grupie iwakaftoru		-0,81%	-1,52%	-0,10%	Na podstawie oceny FEV ₁ % pomiędzy 15 dniem okresu obserwacji randomizowanych badań klinicznych (po uzyskaniu odpowiedzi) a ostatnią obserwacją pacjenta w ramach badania PERSIST; wartość określona w ramach analizy pacjentów z G551D włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru i F508del o takiej samej charakterystyce z rejestru CF (Sawicki 2014); Założono, że wskazane

					zmiany będą obejmowały okres od 144 tygodnia analizy (od 12 cyklu) (Whiting 2014)
<u>Zależna od FEV₁% waga użyteczności</u>					
Wariant 1.	>90%	0,803	0,750	0,851	Wariant 1. Na podstawie założeń analizy Whiting 2014
	70% - 90%	0,803	0,750	0,851	
	40% - 70%	0,749	0,707	0,789	
	<40%	0,688	0,638	0,736	
Wariant 2.	>90%	0,864	0,800	0,917	Wariant 2. Na podstawie założeń analizy (Tappenden 2014, Tappenden 2013) – badanie dla kolistymetatu sodu (Bradley 2010)
	70% - 90%	0,864	0,800	0,917	
	40% - 70%	0,810	0,726	0,882	
	<40%	0,641	0,520	0,754	
Wariant 3.	>90%	0,967	0,880	0,969	Wariant 3. Dane z badań klinicznych dla iwakaftoru - dane katagoryczne dotyczące indeksów EQ-5D skalkulowanych przy pomocy norm brytyjskich (Solem 2014, data on file)
	70% - 90%	0,949	0,877	0,959	
	40% - 70%	0,918	0,866	0,936	
	<40%	0,881	0,828	0,907	
Wariant 4. (model ciągły)	Wyraz wolny	0,669600	0,537518	0,801682	Wariant 4. Dane z badań klinicznych dla iwakaftoru - ciągły model opracowany na podstawie indeksów EQ-5D skalkulowanych przy pomocy norm brytyjskich (Solem 2014, data on file)
	FEV₁%	0,005796	0,002009	0,009583	
	FEV₁%²	-0,000030	-0,000057	-0,000003	
<u>Wpływ zaostżeń na jakość życia; tylko w przypadku scenariusza 2. oceny FEV₁%-zależnych wag użyteczności</u>					
Obniżenie jakości życia (disutility) w trakcie zaostżeń	poważnych	0,174	0,049	0,356	Na podstawie założeń analizy Tappenden 2014, Tappenden 2013
	łagodnych	0,015	0,002	0,040	
Udział poważnych zaostżeń		51,4%	43,3%	59,4%	Uwzględniono zaostżenia wymagające hospitalizacji lub podania antybiotyków dożylnie (Whiting 2014), analogiczne założenia jak w przypadku Tappenden 2014, Tappenden 2013
Liczba dni trwania zaostżeń z obniżoną jakością życia w grupie kontrolnej		13,99	12,88	15,10	Dane z badań klinicznych dla iwakaftoru przedstawiono pod postacią liczby dni na pacjenta na rok nie na zdarzenia (Whiting 2014, PERSIST); z

				tego powodu uwzględniono dane przedstawione w Tappenden 2014, Tappenden 2013 (średnia z obydwu grup)	
Jakość życia pacjentów po przeszczepie płuc	0,810	0,726	0,882	Na podstawie Whiting 2014; uwzględniono tylko w ramach analizy wrażliwości	
Koszt wnioskowanej technologii					
Cena zbytu netto produktu Kalydeco (PLN)		-	-	Sugerowana cena za opakowanie zawierające 56 tabletek po 150 mg iwakaftoru	
Współczynnik adherencji do zalecanego leczenia	91,0%	-	-	Warunki badań klinicznych dla iwakaftoru (Whiting 2014, NHS 2012, AWMSG 2013, CADTH 2013; NCPE 2013, TLV 2014, PBAC 2013, SMC 2013), wartość potwierdzona przez badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach brytyjskich (14 pacjentów ze 100% adherencją i 3 z adherencją na poziomie 45,4%; wypadkowy współczynnik równy 90,4%) (Fox 2014)	
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia B (Child-Pugh)	3,0%	0,4%	8,0%	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego; przy braku opublikowanych informacji na temat polskich pacjentów uwzględniono opinie ekspertów	
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia C (Child-Pugh)	1,5%	0,7%	2,6%		
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A	15,5%	0,2%	53,1%		
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał stosowania umiarkowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A	17,5%	1,4%	47,9%		
Liczba dni w roku przyjmowania inhibitorów izoenzymu CYP3A	56,66	10,23	142,01		
Pozostały okres wyłączności rynkowej produktu Kalydeco (lata)	10,00	-	-	Na podstawie EMA 2013; uwzględniono 12-letni okres wyłączności rynkowej i danych dla leków sierocych stosowanych w populacji pediatrycznej	
Redukcja kosztu po zakończeniu okresu wyłączności rynkowej	90,0%	25,0%	90,0%	Założenia pozostałych analiz ekonomicznych (Whiting 2014, NHS 2012, AWMSG 2013, CADTH 2013; NCPE 2013, TLV 2014, PBAC 2013, SMC 2013); w scenariuszu minimalnym przyjęto wartość przedstawioną w ustawie o refundacji	
Roczny koszt standardowej opieki z	Płatnik publiczny	45 553,80	17 438,95	86 930,58	Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów

wykluczeniem kosztu leczenia zaostrzeń	Świadczeniobiorca	6 548,52	5 476,89	7 714,47	klinicznych w 2014 roku
Koszt leczenia zaostrzeń; za zdarzenie	Płatnik publiczny	2 695,72	878,17	5 514,28	
	Świadczeniobiorca	1 437,58	645,88	2 540,60	
Koszt przeszczepu płuc (analiza wrażliwości)		350 000,00	300 000,00	400 000,00	
Roczny koszt opieki po przeszczepie płuc (analiza wrażliwości)	Płatnik publiczny	0,00	-	-	Dokładne koszty opieki po przeszczepie nie zostały zidentyfikowane i na tej podstawie pominięte; ze względu na obecność dyskontowania nie ma to istotnego wpływu na wyniki analizy; przeszczepy uwzględniono tylko w ramach analizy wrażliwości
	Świadczeniobiorca	0,00	-	-	
Roczny koszt transportu pacjenta do ośrodka		990,00	749,00	1232,00	Na podstawie informacji od opiekunów 100 chorych poniżej 18 roku życia (Ameljańczyk 2012, Bator 2012)
Wpływ choroby dziecka na aktywność zawodową opiekunów					
Prawdopodobieństwo zmniejszenia etatu o połowę		52,0%	-	-	Na podstawie informacji od opiekunów 100 chorych poniżej 18 roku życia - wszystkie mutacje (Ameljańczyk 2012, Bator 2012)
Prawdopodobieństwo rezygnacji z pracy		31,0%	-	-	
Prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby godzin pracy z czterech do dwóch		4,0%	-	-	
Prawdopodobieństwo braku wpływu choroby na aktywność zawodową		13,0%	-	-	
Aktywność zawodowa dorosłych pacjentów					
Prawdopodobieństwo całkowitej niezdolności do pracy pacjenta z mukowiscydozą		■	■	■	Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 100 losowo wybranych pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. Badanie zaprojektowane przez Centrum HTA; przeprowadzone przez Fundację MATIO.
Prawdopodobieństwo zatrudnienia pacjenta z mukowiscydozą		■	■	■	
Liczba godzin przepracowanych dziennie przez pacjenta z mukowiscydozą		■	■	■	
Liczba dni nieobecności w pracy z powodu mukowiscydozy w ciągu ostatniego miesiąca		■	■	■	
Liczba godzin nieobecności w pracy z powodu mukowiscydozy w ciągu ostatnich 7 dni		■	■	■	
Wycena jednostki kosztu utraty produktywności					

<p>Wariant 1. Koszt jednostkowy utraty jednej godziny pracy - na podstawie PKB na pracującego (PLN)</p>	<p style="text-align: center;">■</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>Zgodnie z sugestiami przedstawionymi w Ernst & Young 2013; uwzględniono współczynnik korygujący wartości krańcowej oraz tylko utracone dochody w sektorze finansów publicznych; w obliczeniach wykorzystano PKB na pracującego i pominięto dynamikę zmian uwzględnionych wartości w horyzoncie analizy</p>
<p>Wariant 2. Koszt jednostkowy utraty jednej godziny pracy - na podstawie średniego miesięcznego wynagrodzenia (PLN)</p>	<p style="text-align: center;">21,81</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>Uwzględniono średnie miesięczne wynagrodzenie w III kwartale 2014 roku (Komunikat Prezesa GUS z 12 listopada 2014 r.)</p>

Główne ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania iwakaftoru w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do 144 tygodni terapii).

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu nie uwzględniono korelacji wysokości kosztu opieki ze stanem klinicznym pacjenta, np. wartością FEV₁%, co z wysokim prawdopodobieństwem obniżyłoby wysokość obserwowanych inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności.

Uwzględniony w opracowaniu zakres redukcji kosztu wnioskowanej technologii po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej został ustalony na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego oraz założeń opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego. W praktyce trudno jest przewidzieć skalę przyszłej redukcji kosztu po wygaśnięciu wyłączności rynkowej. Niemniej jednak uwzględnione założenie zbieżne jest z założeniami opublikowanych analiz ekonomicznych, co pozwala na przeprowadzenie walidacji wniosków z opracowania.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych. Model został zaprojektowany przy wyeliminowaniu większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych. Nie zidentyfikowano tym samym innych niż wymienione powyżej ograniczeń modelowania.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w poniższych rozdziałach uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Populacja uwzględniona w analizie jest węższa niż wnioskowana. W analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę 252 pacjentów uczestniczących w badaniach ENVISION, STRIVE oraz KONNECTION. Pacjenci z mutacją bramkującą inną niż mutacja G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR uczestniczyli tylko w badaniu KONNECTION. W badaniach nie uczestniczyli chorzy z wartością FEV ₁ <40%, z nieprawidłową funkcją wątroby, z kolonizacją mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcji płuc (<i>B. cenocepacia</i> , <i>B. dolosa</i> , <i>M. abscessus</i>) czy wymagający stosowania preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4. U takich pacjentów efektywność kliniczna iwakaftoru może odbiegać od wynikającej z badań klinicznych.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
z właściwym komparatorem?		
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/?	<p>W ramach opracowania pominięto działania niepożądane raportowane w próbach eksperymentalnych ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów stosującymi iwakaftor lub placebo oraz/albo brak generowania dodatkowego kosztu z perspektywy płatnika publicznego czy świadczeniobiorcy.</p> <p>Uwzględnienie kosztów przeszczepienia płuc miałyby potencjalnie duży wpływ na wyniki ponieważ stosowanie iwakaftoru wpływa na poprawę wartości FEV₁%, co przekłada się na kwalifikację do przeprowadzenia przeszczepu płuc. Stosowanie iwakaftoru, poprawiając funkcjonowanie płuc, ma potencjał zmniejszenia konieczności wykonywania kosztownych transplantacji. Możliwość przeszczepienia płuc u pacjentów z FEV₁<30% uwzględniono w analizie wrażliwości.</p>
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	<p>Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej ustalono na podstawie badania STRIVE, które dotyczyło pacjentów w wieku 12 lat i starszych z mutacją G551D, podczas gdy model dotyczy pacjentów w wieku ≥6 lat ze wskazanymi we wniosku mutacjami genu CFTR.</p> <p>Przyjęte wartości użyteczności są stosunkowo wysokie, biorąc pod uwagę normy populacyjne, zwłaszcza w wariantcie opartym o dane kategoryczne z badania STRIVE. W badaniu STRIVE wartości użyteczności ustalone na podstawie skali VAS były konsekwentnie niższe niż ustalone w oparciu o indeksy EQ-5D. Poster konferencyjny Solem 2014 analizujący czułość indeksu EQ-5D u pacjentów z mukowiscydozą wskazuje, że nie jest to narzędzie wrażliwe na niewielkie ale istotne zmiany w użyteczności w analizowanej populacji chorych.</p> <p>Założenia odnośnie użyteczności stanów zdrowia były szeroko testowane w analizie wrażliwości.</p>

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Na tej podstawie można wnioskować, że model jest prawidłowo skonstruowany i posługuje się prawidłowymi danymi wejściowymi.

Do głównych ograniczeń przeprowadzonego modelowania zdaniem analityków AOTMiT należy zaliczyć następujące aspekty:

- brak pełnej reprezentatywności analizowanej populacji. Populacja uwzględniona w analizie jest węższa niż wnioskowana. W analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę 252 pacjentów uczestniczących w badaniach ENVISION, STRIVE oraz KONNECTION. Pacjenci z mutacją bramkującą inną niż mutacja G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR uczestniczyli tylko w badaniu KONNECTION. W badaniach nie uczestniczyli chorzy z wartością $FEV_1 < 40\%$,⁸ z nieprawidłową funkcją wątroby, z kolonizacją mikroorganizmów wywołujących szybkie pogorszenie funkcji płuc (*B. cenocepacia*, *B. dolosa*, *M. abscessus*) czy wymagający stosowanie preparatów będących inhibitorami lub substratami cytochromu P450 3A4. U takich pacjentów efektywność kliniczna iwakaftoru może odbiegać od wynikającej z badań klinicznych. Ponadto, niepewne jest założenie, że populacja włączona do analizowanych badań klinicznych odpowiada populacji polskiej;
- zachodziła konieczność ekstrapolacji wyników efektywności klinicznej znacznie poza horyzont czasowy dostępnych badań klinicznych. Na podstawie otwartego badania stanowiącego przedłużenie randomizowanych badań klinicznych ENVISION oraz STRIVE uwzględniających pacjentów z mutacją G551D (badania o akronimie PERSIST) uznano, że dodatkowy efekt zdrowotny (wpływ na funkcję płuc, wagę pacjentów i okres wolny od zaostrzeń choroby u chorych > 11 r.ż.) ze stosowania iwakaftoru utrzymuje się aż do 144. tygodnia leczenia (co wykazała analiza kliniczna, pewne wahnięcia wyników dotyczyły 48 bądź 96 tygodnia). W analizie podstawowej założono, że poza okresem obserwacji z badań $FEV_1\%$ spada zgodnie ze współczynnikami określonymi na podstawie wyników badania PERSIST (dane od 15. dnia badania) i badania Sawicki 2014, tj. założono, że od 144 tygodnia początkowy wzrost $FEV_1\%$ po zastosowaniu iwakaftoru nie będzie już kompensował ubytku w tym parametrze – będzie obserwowany spadek $FEV_1\%$. B. Bezwzględne, roczne tempo spadku $FEV_1\%$ w grupie iwakaftoru oszacowano na -0,81% (na podstawie oceny $FEV_1\%$ pomiędzy 15 dniem okresu obserwacji randomizowanych badań klinicznych (po uzyskaniu odpowiedzi) a ostatnią obserwacją pacjenta w ramach badania PERSIST; wartość określona w ramach analizy pacjentów z G551D włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru i F508del o takiej samej charakterystyce z rejestru CF. Założenia odnośnie ekstrapolacji dodatkowego efektu zdrowotnego zastosowania iwakaftoru testowano bardzo szeroko w analizie wrażliwości;

⁸ Wnioskowany program lekowy w kryteriach wykluczających kwalifikację do programu wskazuje mutację G551D-CFTR oraz wartość $FEV_1 < 40\%$. Z tego wynika, że pacjenci z innymi mutacjami uwzględnionymi w programie mogą być do niego kwalifikowani przy wartości $FEV_1 < 40\%$ (taki zapis dyskryminuje chorych z najczęstszą mutacją spośród mutacji bramkujących, co nie znajduje uzasadnienia klinicznego).

- modelowanie opiera się na założeniu, że stosowanie iwakaftoru przełoży się na lepsze przeżycie pacjentów zgodnie z funkcją przeżycia opisaną w publikacji Liou 2001. Wymaga to przyjęcia, że populacja badana jest porównywalna z populacją uwzględnioną w Liou 2001 (5 820 pacjentów z amerykańskiego rejestru chorych na mukowiscydozę w 1993 r.). Funkcję przeżycia opisaną w Liou 2001 opracowano w oparciu o wieloczynnikową regresję logistyczną, która wykazała, że wyższy FEV₁%, wyższy współczynnik wagi do wieku, wydolność trzustki oraz zakażenie *Staphylococcus aureus* wiążą się z wydłużonym przeżyciem. Wyższy wiek, płeć żeńska, cukrzyca, zakażenie *Burkholderia cepacia* i wyższa liczba zaostrzeń z układu oddechowego wpływają negatywnie na przeżycie. Istotna statystycznie interakcja zachodzi pomiędzy zakażeniem *Burkholderia cepacia* a liczbą zaostrzeń z układu oddechowego. Zbudowany model pozwala na prognozowanie przeżycia pacjentów z mukowiscydozą poddawanych różnym interwencjom. Należy jednak zauważyć, że Liou 2001 jest oparte na obserwowanych zależnościach pomiędzy parametrami klinicznymi a przeżyciem, bez potwierdzenia że obserwowany związek jest przyczynowy.⁹ Dane indywidualnych pacjentów w oparciu o które powstała publikacja Liou 2001 pochodzą z lat 1993-1997 i nie wiadomo czy dane te można przenosić na współczesne kohorty pacjentów;
- ocena bazowej funkcji przeżycia uwzględnia dostarczone wraz z modelem ekonomicznym funkcje przeżycia Weibull'a opracowane na podstawie danych pacjentów z Wielkiej Brytanii urodzonych po 1990 r.;
- wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej ustalono na podstawie badania STRIVE, które dotyczyło pacjentów w wieku 12 lat i starszych z mutacją G551D, podczas gdy model dotyczy pacjentów w wieku ≥6 lat z wskazanymi we wniosku mutacjami genu CFTR. W badaniu STRIVE wartości użyteczności ustalone na podstawie skali VAS były konsekwentnie niższe niż ustalone w oparciu o indeksy EQ-5D. Poster konferencyjny Solem 2014 analizujący czułość indeksu EQ-5D u pacjentów z mukowiscydozą wskazuje, że nie jest to narzędzie wrażliwe na niewielkie ale istotne zmiany w użyteczności w analizowanej populacji chorych. Przyjęcie niższych wartości użyteczności skutkowałoby podwyższeniem współczynnika ICUR;
- w analizie przyjęto optymistyczne założenia co do stopnia zużycia iwakaftoru (pełnego zużycia wynikającego z dawkowania 300 mg na dobę cały rok). Nie jest jednak wykluczone, że NFZ poniesie koszty 100% zużycia;
- niezasadne jest przyjęcie założenia o 90% redukcji ceny leku po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej. Dostępność odpowiedników iwakaftoru po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej i stopień redukcji ceny leku są wysoce niepewne. Przedmiotowe założenie było kwestionowane przez wszystkie odnalezione zagraniczne analizy ekonomiczne;
- przy braku możliwości oceny zależnego od FEV₁% kosztu opieki standardowej pacjenta z mukowiscydozą, w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie stały, niezmienny w czasie (niezależny od wieku i wartości FEV₁%) roczny koszt opieki standardowej;
- w analizie nie uwzględniono kosztu wykonywania badań potwierdzających obecność wymaganych mutacji bramkowania na przynajmniej jednym z określonych alleli genu CFTR (z danych wnioskodawcy opartych o opinie ekspertów wynika, że chorych na mukowiscydozę ma określony typ mutacji genu CFTR; a w związku z wprowadzeniem badań przesiewowych można się spodziewać że prawie wszyscy pacjenci mają wykonane badania genetyczne). Założono też, że można pominąć koszty związane z podawaniem iwakaftoru ponieważ z wysokim prawdopodobieństwem wydanie leku będzie się odbywać w

⁹ W badaniach klinicznych dla iwakaftoru analizowano surogatowe punkty końcowe. Na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że dodatkowy efekt iwakaftoru sprowadza się do wzrostu FEV₁%, wzrostu wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku i redukcji częstotliwości występowania zaostrzeń u pacjentów w wieku powyżej 11 lat. Efekt ten uwzględniono w ramach charakterystyki pacjentów wprowadzanych do modelu (przyjęto założenie o dodatkowym efekcie iwakaftoru już od pierwszego podania). Model uwzględnia 252 pacjentów uczestniczących w badaniach STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION. Każdy z pacjentów był modelowany indywidualnie w ramach ramienia iwakaftoru i opieki standardowej oraz samej opieki standardowej. Charakterystyka pacjentów była uaktualniana w 3 miesięcznych interwałach z użyciem funkcji przeżycia z publikacji Liou 2001. Określone w kwartałach prawdopodobieństwo przeżycia jest mnożone przez prawdopodobieństwo przeżycia na początku cyklu, dzięki czemu wyliczane jest skumulowane przeżycie całkowite w danym cyklu. Obliczane są całkowite lata życia, całkowite lata życia skorygowane o jakość oraz całkowite koszty w cyklu. Zsumowanie kosztów i efektów w każdym cyklu w horyzoncie czasowym daje wynik ostateczny dla danego pacjenta. ICUR wyliczono na podstawie średniej różnic w zdyskontowanych latach życia skorygowanych o jakość i średniej różnic w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi interwencjami.

ramach rutynowych pobytów pacjenta w szpitalu lub przy okazji wizyt w ambulatoryjnych poradniach przyszpitalnych. Ponieważ projekt wnioskowanego programu uwzględnia standardowe badania diagnostyczne wykonywane również obecnie wśród pacjentów z analizowanej populacji wnioskodawca założył ponadto, że nawet w przypadku ustalenia rocznego ryczału za diagnostykę nie będzie się to wiązało z dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego. Nie uwzględniono też kosztów kwalifikacji do programu. Uwzględnienie przedmiotowych kategorii kosztowych miałyby niewielki wpływ na wyniki analizy, ponieważ są one pomijalne wobec kosztu leku (zwiększenie kosztu stosowania iwakaftoru o 5 tys. zł skutkuje wzrostem współczynnika ICUR o 0,07%, koszt kwalifikacji i diagnostyki w ramach funkcjonującego programu lekowego „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą (ICD-10 E84)” nie przekracza 1 tys. zł, tym niemniej obejmuje nieco inne badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu);

- część założeń analizy ekonomicznej (prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń uzasadniających zmniejszenie dawki leku, koszt opieki standardowej, koszt leczenia zaostrzeń) opiera się na badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym wśród zaledwie 2 ekspertów; często też odpowiedzi udzielone przez ekspertów charakteryzowały się znacznym rozrzutem.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania iwakaftoru w skojarzeniu z opieką standardową z opieką standardową w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Kalydeco + opieka standardowa	Opieka standardowa	Różnica
Liczba lat życia	15,611	11,035	4,576
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	14,494	9,963	4,531

Tabela 29. Zestawienie kosztów dla porównania iwakaftoru w skojarzeniu z opieką standardową z opieką standardową w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Kalydeco + opieka standardowa	Opieka standardowa	Różnica
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt Kalydeco	7 445 666,80	0,00	7 445 666,80
Pozostałe koszty bezpośrednie medyczne	631 280,33	516 066,66	115 213,67
Perspektywa świadczeniobiorcy			
Koszty bezpośrednie medyczne	103 303,70	101 651,40	1 652,31
Koszty bezpośrednie niemedyce	13 018,87	9 683,12	3 335,74
Perspektywa społeczna			
Koszty pośrednie (utracona produktywność opiekunów i pacjentów)	160 187,35	246 012,56	-85 825,21
KOSZTY ŁĄCZNE			
Perspektywa płatnika publicznego (bezpośrednie medyczne)	8 076 947,13	516 066,66	7 560 880,47
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (bezpośrednie medyczne)	8 180 250,83	617 718,05	7 562 532,78
Perspektywa społeczna	8 353 457,05	873 413,74	7 480 043,31

(bezpośrednie medyczne i niemedyczne, pośrednie)			
--	--	--	--

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Kalydeco + opieka standardowa vs opieka standardowa
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
ICER [PLN/LYG]	1 652 288
ICUR [PLN/QALYG]	1 668 599
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
ICER [PLN/LYG]	1 652 649
ICUR [PLN/QALYG]	1 668 964
Perspektywa społeczna	
ICER [PLN/LYG]	1 634 622
ICUR [PLN/QALYG]	1 650 760

Wykazano, że w dożywotnim horyzoncie czasowym stosowanie produktu Kalydeco w skojarzeniu z opieką standardową, przy objęciu go refundacją w ramach programu lekowego na proponowanych zasadach, nie jest kosztowo-użyteczne przy wartości współczynnika ICUR ok. 1,7 mln PLN.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zestawienie cen progowych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – cena zbytu netto dla zrównania ICUR z progiem opłacalności

Cena zbytu netto dla zrównania ICUR z progiem opłacalności [PLN]	
Perspektywa płatnika publicznego	4 310,0762
Perspektywa wspólna	4 293,3833
Perspektywa społeczna	5 126,7570

Progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii są znacznie niższe od ceny proponowanej, wynoszącej [redacted].

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z powodu wykazania wyższości w badaniu RCT nad najlepszym leczeniem objawowym.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności mają:

- współczynniki kierunkowe równania korelującego FEV1% z jakością życia pacjenta z analizowanej populacji (zmiana ICUR w zakresie od -31% do +78% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej);
- stopa dyskontowa dla efektów (zmiana ICUR w zakresie od -57% do +34%);
- roczna zmiana FEV1% w grupie badanej (zmiana ICUR w zakresie od -25% do +39%);
- stopa dyskontowa dla kosztów (zmiana ICUR w zakresie od -21% do +40%);
- stopień redukcji kosztu iwakaftoru po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej (wzrost ICUR o 48% w przypadku uwzględnienia minimalnej redukcji wynikającej z ustawy o refundacji);
- roczna zmiana FEV1% w grupie kontrolnej (zmiana ICUR w zakresie od -9% do +12%).

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu generowała zmianę wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności nieprzekraczającą ±6% wartości określonej w ramach analizy podstawowej.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności generowały scenariusze dotyczące wysokości stóp dyskontowych oraz skrajne scenariusze ekstrapolacji wyników badań klinicznych w zakresie zmiany wartości FEV1% w porównywanych grupach pacjentów.

Realizacja zdefiniowanych scenariuszy wysokości stóp dyskontowych generowała zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od -57% do +34% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Skrajne scenariusze ekstrapolacji FEV1% w grupie badanej i scenariusze zmian FEV1% w grupie kontrolnej (po 4 scenariusze, łącznie 16 możliwych kombinacji) generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od -37% do +65% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Opcjonalne zestawy danych dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od +4% do +18% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Uwzględnienie opcjonalnych modeli korelujących charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym (modeli konwertujących dodatkowy efekt iwakaftoru wykazany w ramach badań klinicznych na wyniki użyteczności; w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania Buzzetti 2012) obniżało inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności o 6-7% (model uproszczony) lub 9-10% (pełny model) w odniesieniu do wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie generowała zmian wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie przekraczającym $\pm 6\%$ wartości określonych w ramach analizy podstawowej.

Z probabilistycznej analizy wrażliwości wynika, że stosowania wnioskowanej technologii nie jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Należy wziąć pod uwagę, że ustalając zużycie iwakaftoru wnioskodawca uwzględnił zmniejszenie dawki leku wynikające z konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A bądź z niewydolności wątroby. Pacjenci z takimi przesłankami do zmniejszenia dawki nie uczestniczyli jednak w badaniach na podstawie których ustalono skuteczność iwakaftoru uwzględnioną w modelu ekonomicznym. Nie wiadomo czy w przedmiotowej grupie pacjentów stosujących zmniejszoną dawkę leku skuteczność byłaby taka sama. Dlatego w obliczeniach własnych zdecydowano się na przyjęcie zużycia leku zgodnie z ustalonym w badaniu wskaźnikiem adherencji – 91%, bez uwzględnienia zmniejszonego dawkowania. Wówczas wartość współczynnika ICUR wynosi ok. 1,77 mln PLN z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz 1,76 mln PLN z perspektywy społecznej.

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

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

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

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”.

Zastosowano technikę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania iwakaftoru stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego w skojarzeniu z opieką standardową z opieką standardową.

Zdefiniowane przez wnioskodawcę leczenie objawowe jest w większości zbieżne z leczeniem otrzymywanym przez pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej (m. in. dornaza alfa, tobramycyna, azytromycyna, salbutamol).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz wspólnej NFZ i pacjenta, a dodatkowo z perspektywy społecznej w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wytycznymi AOTM przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Produkt Kalydeco ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Efekty zdrowotne iwakaftoru ustalono na podstawie analizy klinicznej. W badaniach klinicznych dla iwakaftoru analizowano surogatowe punkty końcowe, stwierdzając, że dodatkowy efekt iwakaftoru sprowadza się do wzrostu FEV1%, wzrostu wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku i redukcji częstotliwości występowania zaostrzeń u pacjentów w wieku powyżej 11 lat. Efekt ten uwzględniono w ramach charakterystyki pacjentów wprowadzanych do modelu (przyjęto założenie o dodatkowym efekcie iwakaftoru już od pierwszego podania). Model uwzględnia 252 pacjentów uczestniczących w badaniach STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION. Każdy z pacjentów był modelowany indywidualnie w ramach ramienia iwakaftoru i opieki standardowej oraz samej opieki standardowej. Charakterystyka pacjentów była uaktualniana w 3 miesięcznych interwałach przy uwzględnieniu aspektów dotyczących naturalnej progresji choroby; następnie zaktualizowana charakterystyka zwracana jest do modelu, który określa aktualne parametry przeżycia i jakości życia pacjenta. Określone w kwartałach prawdopodobieństwo przeżycia jest mnożone przez prawdopodobieństwo przeżycia na początku cyklu, dzięki czemu wyliczane jest skumulowane przeżycie całkowite w danym cyklu. Obliczane są całkowite lata życia, całkowite lata życia skorygowane o jakość oraz całkowite koszty w cyklu. Zsumowanie kosztów i efektów w każdym cyklu w horyzoncie czasowym daje wynik ostateczny dla danego pacjenta. ICUR wyliczono na podstawie średniej różnic w zdyskontowanych latach życia skorygowanych o jakość i średniej różnic w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne, bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie. Założono, że produkt leczniczy Kalydeco w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej, przy proponowanej cenie zbytu netto wynoszącej [redacted] za opakowanie zawierające 56 tabletek po 150 mg iwakaftoru; koszt 1 opakowania Kalydeco z perspektywy płatnika publicznego ustalono na poziomie [redacted].

Ustalając koszt leków innych niż Kalydeco stosowanych w mukowiscydozie oparto się – dla leków refundowanych na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. (Dz.U.14.71), a w przypadku leków nierefundowanych na Katalogu produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna” oraz Katalogu leków OSOZ.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu oparto o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, przyjmując właściwe wartości. Średnią cenę jednostki rozliczeniowej wyznaczono w oparciu o Informator o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ z świadczeniodawcami w 2014 r. (punkt w lecznictwie szpitalnym wyceniono na 52 PLN, w lecznictwie ambulatoryjnym na 11,14 PLN).

Wyniki

W ramach analizy podstawowej wykazano, że dodanie produktu leczniczego Kalydeco do standardowej terapii pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, z mutacją bramkującą genu CFTR spowodowało wydłużenie oczekiwanej mediany przeżycia pacjenta z analizowanej populacji o 11,07 lat (określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% przedział ufności: 6,85 – 18,13) i wiązało się z uzyskaniem dodatkowo 4,576 zdyskontowanych lat życia (95%CI: 3,212 – 6,228) i 4,531 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY; 95%CI: 1,860 – 7,950).

W ramach analizy kosztów ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanych warunków finansowania wiąże się z: wyższymi kosztami bezpośrednimi medycznymi i niemedycznymi wynikającymi z przedłużenia okresu generowania kosztów standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji (przedłużenia życia) oraz kosztu iwakaftoru, niższym kosztem utraconej produktywności wśród pacjentów z analizowanej populacji, ale wyższym kosztem całkowitym niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej, w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (standardowa terapia bez dodatku iwakaftoru) i w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Kalydeco w ramach opieki pacjenta z mukowiscydozą, przy wpisaniu

ocenianego produktu na wykaz leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, wiąże się z dodatkowym kosztem ustalonym na poziomie: 7 560 880,47 PLN (95% CI: 6 802 454,79 – 7 967 072,58) z perspektywy płatnika publicznego, 7 562 532,78 PLN (95% CI: 6 805 855,15 – 7 968 561,89) z perspektywy wspólnej oraz 7 480 043,31 PLN (95% CI: 6 714 143,02 – 7 877 125,33) z perspektywy społecznej.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla stosowania produktu Kalydeco ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji wyniósł: 1 668 599 PLN (95% CI: 1 002 203 – 3 657 535) za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) z perspektywy płatnika publicznego, 1 668 964 PLN (95% CI: 1 002 390 – 3 659 363) za dodatkowy QALY z perspektywy wspólnej i 1 650 760 PLN (95% CI: 990 888 – 3 610 051) za dodatkowy QALY z perspektywy społecznej, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynoszą:

- z perspektywy płatnika publicznego 4 310,0762 PLN;
- z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy 4 293,3833 PLN;
- z perspektywy społecznej 5 126,7570 PLN

i są znacznie niższe od ceny proponowanej, wynoszącej [REDAKTOWANE]

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z powodu wykazania wyższości w badaniu RCT nad najlepszym leczeniem objawowym.

Obliczenia własne Agencji

Należy wziąć pod uwagę, że ustalając zużycie iwakaftoru wnioskodawca uwzględnił zmniejszenie dawki leku wynikające z konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A bądź z niewydolności wątroby. Pacjenci z takimi przesłankami do zmniejszenia dawki nie uczestniczyli jednak w badaniach na podstawie których ustalono skuteczność iwakaftoru uwzględnioną w modelu ekonomicznym. Nie wiadomo czy w przedmiotowej grupie pacjentów stosujących zmniejszoną dawkę leku skuteczność byłaby taka sama. Dlatego w obliczeniach własnych zdecydowano się na przyjęcie zużycia leku zgodnie z ustalonym w badaniu wskaźnikiem adherencji – 91%, bez uwzględnienia zmniejszonego dawkowania. Wówczas wartość współczynnika ICUR wynosi ok. 1,77 mln PLN z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz 1,76 mln PLN z perspektywy społecznej.

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

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

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

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności mają:

- współczynniki kierunkowe równania korelującego FEV1% z jakością życia pacjenta z analizowanej populacji (zmiana ICUR w zakresie od -31% do +78% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej);
- stopa dyskontowa dla efektów (zmiana ICUR w zakresie od -57% do +34%);
- roczna zmiana FEV1% w grupie badanej (zmiana ICUR w zakresie od -25% do +39%);
- stopa dyskontowa dla kosztów (zmiana ICUR w zakresie od -21% do +40%);
- stopień redukcji kosztu iwakaftoru po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej (wzrost ICUR o 48% w przypadku uwzględnienia minimalnej redukcji wynikającej z ustawy o refundacji);
- roczna zmiana FEV1% w grupie kontrolnej (zmiana ICUR w zakresie od -9% do +12%).

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu generowała zmianę wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności nieprzekraczającą $\pm 6\%$ wartości określonej w ramach analizy podstawowej.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności generowały scenariusze dotyczące wysokości stóp dyskontowych oraz skrajne scenariusze ekstrapolacji wyników badań klinicznych w zakresie zmiany wartości FEV1% w porównywanych grupach pacjentów.

Realizacja zdefiniowanych scenariuszy wysokości stóp dyskontowych generowała zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od -57% do $+34\%$ wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Skrajne scenariusze ekstrapolacji FEV1% w grupie badanej i scenariusze zmian FEV1% w grupie kontrolnej (po 4 scenariusze, łącznie 16 możliwych kombinacji) generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od -37% do $+65\%$ wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Opcjonalne zestawy danych dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od $+4\%$ do $+18\%$ wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Uwzględnienie opcjonalnych modeli korelujących charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym (modeli konwertujących dodatkowy efekt iwakaftoru wykazany w ramach badań klinicznych na wyniki użyteczności; w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania Buzzetti 2012) obniżało inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności o 6-7% (model uproszczony) lub 9-10% (pełny model) w odniesieniu do wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie generowała zmian wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie przekraczającym $\pm 6\%$ wartości określonych w ramach analizy podstawowej.

Z probabilistycznej analizy wrażliwości wynika, że stosowania wnioskowanej technologii nie jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja docelowa obejmuje pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat i z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej na co najmniej jednym allelu genu CFTR (rozważano obecność następujących mutacji bramkujących na co najmniej jednym allelu genu CFTR: G551D, G178R, S549N lub S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D).

Wielkość populacji docelowej, w wariancie podstawowym określono na podstawie opinii ekspertów (

_____). Ekspert podał informacje o _____ z mukowiscydozą spowodowaną mutacją G551D oraz ustalił, _____

_____. Na tej podstawie ustalono, że w Polsce aktualnie żyje _____ spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. _____ z pozostałymi mutacjami (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D) potwierdzili pozostali eksperci. Dodatkowo jeden z ekspertów wskazał, że w Polsce _____ z mutacją bramkującą G1244R.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zauważyć, że brak pacjentów z mutacjami G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D potwierdziło 2 z 3 ekspertów. Jeden ekspert określił odsetek tych pacjentów na 2% wszystkich chorych na mukowiscydozę.

Powyższe informacje potwierdzono dodatkowo na podstawie rejestru pacjentów prowadzonego przez Fundację MATIO, ustalono:

Pomijając [redacted] informacje uzyskane z rejestru Fundacji MATIO cechuje wysoka zbieżność z informacjami uzyskanymi przez eksperta w ramach ograniczonego wywiadu środowiskowego. Niemniej jednak Prezes Fundacji MATIO wskazuje na istotne braki w rejestrze dotyczące posiadanego przez pacjentów genotypu i potencjalne błędy dotyczące raportowania przez opiekunów danych klinicznych chorych dzieci.

Na podstawie danych fundacji MATIO ustalono, że pacjenci chorzy na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starsi stanowią [redacted] wszystkich chorych.

W ramach badania kwestionariuszowego eksperci wskazali, że średnio [redacted] pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i starszych i z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej genu CFTR powinna spełniać pozostałe kryteria włączenia (stan kliniczny umożliwiający polykanie tabletek, bez przeszczepu w wywiadzie, bez ropnia płuca stwierdzonego w badaniu RTG klatki piersiowej, bez dziedzicznej nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy lub zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy) do proponowanego programu lekowego ([redacted]), jednak brakuje w pełni wiarygodnych informacji odnośnie charakterystyk poszczególnych pacjentów zidentyfikowanych w warunkach polskich.

Na tej podstawie w ramach scenariusza **najbardziej prawdopodobnego** wielkość populacji docelowej dla iwakafatoru została ustalona na poziomie **3 pacjentów** (założono, że wszyscy pacjenci w wieku 6 lat i starsi z mutacją bramkującą genu CFTR będą spełniali pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego). W ramach scenariusza **minimalnego** wielkości populacji docelowej założono, że jeden z pacjentów nie będzie spełniał wszystkich kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego ([redacted] przyjęto **2 pacjentów**).

Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili również ocenę wielkości analizowanej populacji na podstawie wskaźników epidemiologicznych rozpowszechnienia poszczególnych typów mutacji wśród pacjentów z mukowiscydozą. W ramach przeglądu dostępnej literatury zidentyfikowano 5 opracowań (Ziętkiewicz 2014, Bobadilla 2002, Stężowska-Kubiak 2014, www.genet.sickkids.on.ca/cftr/resource/old/EuN.html, Estivill 1997), które wskazywały na brak pacjentów z mutacjami: S549N lub S549R, G178R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D w warunkach polskich.

W ramach meta-analizy powyższych danych ustalono, że rozpowszechnienie pacjentów z mutacją G551D w warunkach polskich wynosi 0,48% (95% CI: 0,25% – 0,78%). Na tej podstawie oszacowano, że w Polsce może być około 5 pacjentów z mutacją G551D wśród wszystkich pacjentów w wieku ≥ 6 roku życia z rozpoznaną mukowiscydozą w Polsce.

Rozpowszechnianie mutacji S549N lub S549R, G178R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D wśród pacjentów z mukowiscydozą zdiagnozowanych przede wszystkim na podstawie wyników testu potowego (pacjenci bez badań genetycznych) dokonano przy uwzględnieniu opinii ekspertów klinicznych. Ustalono, że średnio 1% (zakres: 0 – 2%) pacjentów bez badań genetycznych może posiadać jedną z ww. mutacji. Przy uwzględnieniu liczby pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat i bez określonego genotypu choroby, odsetka spełnienia pozostałych kryteriów włączenia do proponowanego programu i wskazanego powyżej rozpowszechnienia, ustalono, że w Polsce może być od 1 do 2 pacjentów z mutacją S549N lub S549R, G178R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D.

Uwzględniając wskazane wcześniej rozpowszechnianie mutacji G551D (0,48%) można określić, że wśród pacjentów z mukowiscydozą rozpoznaną na podstawie testu potowego (bez badań genetycznych) pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu (uwzględnienie wszystkich możliwych mutacji łącznie) może być średnio 2 (łącznie rozpowszechnienie włączonych do programu genotypów przyjęto na poziomie 1,48% wśród pacjentów bez badań genetycznych).

Podsumowując w ramach analizy wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii ustalono, że w Polsce jest:

- [redacted] z mutacją G551D i w wieku ≥ 6 lat (na podstawie informacji uzyskanych z rejestru Fundacji MATIO i wyników ograniczonego wywiadu środowiskowego przeprowadzonego przez jednego eksperta klinicznego; wskaźniki epidemiologiczne wskazują na wartość 4 – 5 pacjentów);
- [redacted];
- do 2 pacjentów mających potencjalnie jedną z mutacji G551D, S549N lub S549R, G178R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D wśród pacjentów z mukowiscydozą rozpoznaną na podstawie testu potowego (pacjenci bez badań genetycznych).

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji ustalono, że **maksymalna** wielkość populacji docelowej dla iwakaftoru w warunkach polskich wynosi **6 pacjentów** (3+1+2). Wartość tą uwzględniono w ramach scenariusza maksymalnego niniejszego opracowania.

Należy zauważyć, że powyższe obliczenia opierają się na liczbie chorych na mukowiscydozę w Polsce oszacowanej na podstawie opinii ekspertów (średnio [redacted] pacjentów z mukowiscydozą, z czego [redacted] pacjentów miało wykonane badania genetyczne a [redacted] nie posiada informacji na temat jakiego typu mutacje powodują ich chorobę - pacjenci bez badań genetycznych, u których mukowiscydozę rozpoznano przede wszystkim w oparciu o wyniki testu potowego). Na podstawie powyższych danych ustalono, że pacjentów w wieku ≥ 6 lat z określonym genotypem jest [redacted], natomiast bez ustalonego genotypu jest [redacted] pacjentów (pacjenci w wieku ≥ 6 r. z. stanowią [redacted] chorych na mukowiscydozę).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że dane NFZ (pismo z dnia 3 czerwca 2015 r. , znak: DGL.036.75.2015.W.16646.ALA) mogą sugerować, że w Polsce jest znacznie więcej pacjentów chorych na mukowiscydozę, dane z 2015 roku wg ICD-10: E84 – 1 879 chorych; E84.0 – 1 247 chorych; E84.1 – 105 chorych; E84.8 – 539 chorych; E84.9 – 995 chorych; łącznie - 4 765 chorych. Po eliminacji powtarzających się pacjentów (sprawdzanych w kilku różnych rozpoznaniach wg ICD-10) łączna liczba pacjentów z mukowiscydozą, sprawozdana jako rozpoznanie główne, wynosi **2 752** chorych. Dane NFZ są wyższe w porównaniu do:

- danych przedstawionych przez ekspertów ankietowanych przez autorów BIA wnioskodawcy (zakres od [redacted] chorych),
- danych Fundacji MATIO ([redacted] zarejestrowanych pacjentów, z czego [redacted] żyjących w czerwcu 2014 r.),
- danych z rejestru Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą ([redacted] zarejestrowanych pacjentów, z czego [redacted] żyjących we wrześniu 2010 r.),
- danych literaturowych, *Szczeklik 2014*, (około **1 500** chorych żyjących w Polsce).

Analitycy AOTMiT oszacowali wariant pesymistyczny wielkości populacji na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych NFZ. Uwzględniono dane NFZ odnośnie liczby chorych na mukowiscydozę (2 752 chorych), odsetek chorych ≥ 6 lat ([redacted] odsetek spełniających pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego ([redacted] odsetek pacjentów z genotypem G551D (0,48%) oraz przyjęto założenie o braku pacjentów z innymi genotypami uwzględnionymi w zapisach programu (zgodnie z: danymi Fundacji MATIO, opinią 2 z 3 ekspertów, danymi literaturowymi). Oszacowana wielkość populacji docelowej na podstawie powyższych danych wynosi **9 chorych** (wszyscy z mutacją G551D).

Eksperti, którzy przedstawili swoje opinie w toku prac nad AWA oszacowali wielkość populacji docelowej na średnio 5 pacjentów, jest to wartość zbieżna z maksymalnym wariantem oszacowań wnioskodawcy (6 pacjentów).

Jeden z ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę oszacował częstość występowania mutacji uwzględnionych w programie, innych niż G551D, na 2%. Przyjmując tę wartość oraz założenia opisane powyżej można oszacować, że pacjentów z tymi mutacjami jest w Polsce 37. Przyjmując powyższe oraz oszacowaną liczbę pacjentów z mutacją G551D wielkość populacji docelowej wynosiłaby 46 pacjentów. Trzeba jednak zaznaczyć, że powyższy szacunek jest obarczony dużą niepewnością, pochodzi z opinii tylko jednego eksperta i stoi w sprzeczności z innymi źródłami danych.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (począwszy od 1 stycznia 2015 r.).

Kluczowe założenia

Wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji, natomiast zastępowaną technologią jest stosowanie standardowej opieki pacjentów.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz istniejący – brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania iwakaftoru. Pacjenci stosują jedynie opiekę standardową. Założono, że w chwili obecnej wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego nie mają możliwości stosowania iwakaftoru (na podstawie informacji uzyskanych z Fundacji MATIO ustalono, że Minister Zdrowia wprawdzie wydał pozytywną decyzję dotyczącą stosowania ocenianego leku u jednego pacjenta z analizowanej populacji w ramach importu docelowego, niemniej jednak nie zaakceptował sugerowanej ceny produktu leczniczego).

Scenariusz nowy – finansowanie iwakaftoru i jego stosowanie w ramach proponowanego programu lekowego. Przyjęto założenie, że w przypadku zaakceptowania proponowanego programu lekowego wszyscy pacjenci z analizowanej populacji zostaną do niego włączeni już od 1. dnia jego realizacji.

W poniższej tabeli zestawiono założenia porównywanych scenariuszy.

Tabela 32. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Stosowanie wnioskowanej technologii (Kalydeco)	Nie uwzględniono	Uwzględniono, w ramach programu lekowego
Sposób finansowania wnioskowanej technologii	Nie dotyczy	Proponowany program lekowy
Odsetek wykorzystania wnioskowanej technologii	0%	100%
Schemat leczenia wśród pacjentów z populacji docelowej niestosujących wnioskowanej technologii	Tylko standardowa terapia	Standardowa terapia + iwakaftor
Uwzględnione kategorie kosztu	Koszt opieki standardowej; Koszt leczenia zaostrzeń	Koszt opieki standardowej; Koszt leczenia zaostrzeń; Koszt iwakaftoru
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	Brak	Brak

Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Wnioskowany lek będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której będzie stanowił podstawę limitu finansowania.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Koszty

W opracowaniu uwzględniono następujące koszty bezpośrednio medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- koszt iwakaftoru i innych leków stosowanych wśród pacjentów z mukowiscydozą,
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszt leczenia zaostrzeń.

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia przyjęto na takim samym poziomie dla obu porównywanych scenariuszy. Założono, że zmianie ulegnie jedynie sposób finansowania bez wpływu na wartość świadczeń).

Komentarz analityka AOTMiT:

Założenie to jest niepewne i budzi pewne wątpliwości. Może wystąpić sytuacja, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego dodatkowo obciąży budżet płatnika publicznego. Należy

jednak zauważyć, że dodatkowe koszty związane z tymi kategoriami są pomijalnie małe w stosunku do kosztów całkowitych.

Dodatkowo w analizie nie uwzględniono kosztu wykonywania badań potwierdzających obecność wymaganych mutacji bramkowania na przynajmniej jednym z określonych alleli genu CFTR (z danych wnioskodawcy opartych o opinie ekspertów wynika, że [redacted] chorych na mukowiscydozę ma określony typ mutacji genu CFTR). Należy jednak zwrócić uwagę, że po wprowadzeniu programu przesiewowego zdecydowana większość chorych ma wykonywane badanie genetyczne, więc jest wysoce prawdopodobne, że koszt badań genetycznych nie będzie kosztem dodatkowym związanym z refundacją wnioskowanego leku. Założono też, że można pominąć koszty związane z podawaniem iwakafatoru ponieważ z wysokim prawdopodobieństwem wydanie leku będzie się odbywać w ramach rutynowych pobytów pacjenta w szpitalu lub przy okazji wizyt w ambulatoryjnych poradniach przyszpitalnych. Nie uwzględniono też kosztów kwalifikacji do programu. Należy jednak zauważyć, że dodatkowe koszty związane z tymi kategoriami są pomijalnie małe w stosunku do kosztów całkowitych.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego z udziałem 2 ekspertów klinicznych ([redacted]), koszty leków uwzględniono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia, uwzględniono informacje zawarte w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ (Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.; Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r.; Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2014 r.; Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.; Nr 72/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 listopada 2014 r.), wyceny jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu (punkt w Ambulatoryjnej Opiece Specjalistycznej, AOS w zakresie leczenia mukowiscydozy) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ w 2014 roku (<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>, dostęp 27.11.2014r.). Wartości kosztów przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy są aktualne na dzień przekazania AWA.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe dane wykorzystane przy ocenie kosztów stosowania porównywanych interwencji.

Tabela 33. Koszty uwzględnione w BIA wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wartość [PLN]
Roczny koszt standardowej opieki z wykluczeniem kosztu leczenia zaostrzeń	[redacted]
Koszt leczenia zaostrzeń, za zdarzenie	[redacted]
Koszt opakowania Kalydeco (cena hurtowa)	[redacted]

Roczne zużycie produktu leczniczego Kalydeco u jednego pacjenta ustalono na poziomie [redacted] opakowań, przy uwzględnieniu współczynnika stosowania się do zalecanego przez lekarza schematu dawkowania i stałej lub okresowej redukcji wysokości dawki u części pacjentów (przyjęto wartość dawki na poziomie [redacted] szczegóły patrz Analiza ekonomiczna) W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowo scenariusz zakładający pełne dawkowanie wnioskowanej technologii w warunkach polskich (300 mg/d przez 365,25 dni w statystycznym roku), czyli roczne zużycie na poziomie 13,0446.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie danych wejściowych modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do schematów postępowania uwzględnionych w ramach niniejszej analizy.

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów klinicznych oraz informacje uzyskane z prywatnych rejestrów pacjentów.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Do ograniczeń analizy zaliczono brak możliwości uchwycenia wszystkich konsekwencji kosztowych wynikających z zastosowania iwakaftoru – w opracowaniu uwzględniono wyłącznie redukcję liczby zaostrzeń w grupie pacjentów powyżej 11 roku życia. Przy braku informacji pozwalających ilościowo uwzględnić ten aspekt, w opracowaniu pominięto redukcję kosztu opieki wynikającą z poprawy funkcji płuc po zastosowaniu iwakaftoru.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szacunki w głównej mierze opierają się na opinii ekspertów, co stanowi pewne ograniczenie wiarygodności tych szacunków.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ nie posiada danych uwzględniających częstość występowania poszczególnych genotypów, więc nie jest możliwa weryfikacja założeń autorów BIA wnioskodawcy. Zgodnie z założeniami autorów Fundusz nie finansował do tej pory terapii iwakaftorem. Należy zwrócić uwagę, że dane NFZ sugerują, że w Polsce jest znacznie więcej pacjentów chorych na mukowiscydozę ogółem.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	? / NIE	Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz kosztów diagnostyki i monitorowania pacjentów włączonych do programu. Koszty te jednak można uznać za pomijalnie niskie w stosunku do całkowitych kosztów terapii iwakaftorem.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	3
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	Rok 1: 3 Rok 2: 3 Rok 3: 3
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)*	Rok 1: 3 Rok 2: 3 Rok 3: 3

* - liczbę pacjentów oszacowano na zakres od 2 do 6 (wartości skrajne przyjęto w ramach scenariuszy minimalnego oraz maksymalnego).

Poniższe wyniki uwzględniają zredukowaną średnią dawkę iwakaftoru –  pełnej dawki

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny (3 pacjentów), dawkowanie  maksymalnej dawki iwakaftoru.
































Kategoria kosztów	Rok	Perspektywa płatnika publicznego		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	2015			2 849 538
	2016			2 849 538
	2017			2 849 538
Koszt stosowania wnioskowanej technologii [PLN]	2015			
	2016			
	2017			
Pozostałe koszty opieki nad pacjentami [PLN]	2015			
	2016			
	2017			

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny (2 pacjentów), dawkowanie  maksymalnej dawki iwakaftoru.

Kategoria kosztów	Rok	Perspektywa płatnika publicznego		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	2015			1 899 692
	2016			1 899 692
	2017			1 899 692

Koszt stosowania wnioskowanej technologii [PLN]	2015			
	2016			
	2017			
Pozostałe koszty opieki nad pacjentami [PLN]	2015			
	2016			
	2017			

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny (6 pacjentów), dawkowanie maksymalnej dawki iwakaftoru.

Kategoria kosztów	Rok	Perspektywa płatnika publicznego		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	2015			5 699 076
	2016			5 699 076
	2017			5 699 076
Koszt stosowania wnioskowanej technologii [PLN]	2015			
	2016			
	2017			
Pozostałe koszty opieki nad pacjentami [PLN]	2015			
	2016			
	2017			

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, zakładając przyjmowanie pełnej dawki iwakaftoru, wskazują na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 2,85 mln PLN rocznie w latach 2015-2017 (w ramach scenariusza minimalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 1,90 mln PLN; w ramach scenariusza maksymalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 5,70 mln PLN).

Poniższe wyniki uwzględniają pełną (100%) dawkę iwakaftoru

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet, pełne dawkowanie iwakaftoru.

Kategoria kosztów	Rok	Perspektywa płatnika publicznego		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Koszty całkowite [PLN]	2015			3 333 550
	2016			3 333 550
	2017			3 333 550
Koszt stosowania wnioskowanej technologii [PLN]	2015			
	2016			
	2017			
Pozostałe koszty opieki nad pacjentami [PLN]	2015			
	2016			
	2017			
Scenariusz minimalny				
Koszty całkowite [PLN]	2015			2 222 367
	2016			2 222 367
	2017			2 222 367
Koszt stosowania wnioskowanej technologii [PLN]	2015			
	2016			
	2017			
Pozostałe koszty opieki nad pacjentami [PLN]	2015			
	2016			

	2017			
Scenariusz maksymalny				
Koszty całkowite [PLN]	2015			6 667 100
	2016			6 667 100
	2017			6 667 100
Koszt stosowania wnioskowanej technologii [PLN]	2015			
	2016			
	2017			
Pozostałe koszty opieki nad pacjentami [PLN]	2015			
	2016			
	2017			

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, zakładając przyjmowanie pełnej (100%) dawki iwakaftoru, wskazują na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 3,33 mln PLN rocznie w latach 2015-2017 (w ramach scenariusza minimalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 2,22 mln PLN; w ramach scenariusza maksymalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 6,67 mln PLN).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono inkrementalny koszt stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do jednego pacjenta, oraz wyniki analizy uwzględniające szacowanie populacji na podstawie danych NFZ i danych epidemiologicznych - 9 pacjentów (szczegóły patrz „Populacja i wielkość sprzedaży”) oraz na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów Agencji () – 5 pacjentów.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia AOTMiT.

Kategoria kosztów	Rok	Perspektywa płatnika publicznego		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Dawkowanie iwakaftoru: pełnej dawki				
Koszty w przeliczeniu na 1 pacjenta				
Koszty całkowite [PLN]	2015			949 846
	2016			949 846
	2017			949 846
Populacja oszacowana na podstawie danych NFZ oraz danych epidemiologicznych (9 pacjentów)				
Koszty całkowite [PLN]	2015			8 548 614
	2016			8 548 614
	2017			8 548 614
Populacja oszacowana na podstawie opinii ekspertów (5 pacjentów)				
Koszty całkowite [PLN]	2015			4 749 230
	2016			4 749 230
	2017			4 749 230
Dawkowanie iwakaftoru: pełna dawka				
Koszty w przeliczeniu na 1 pacjenta				
Koszty całkowite [PLN]	2015			1 111 183
	2016			1 111 183
	2017			1 111 183

Populacja oszacowana na podstawie danych NFZ oraz danych epidemiologicznych (9 pacjentów)				
Koszty całkowite [PLN]	2015			10 000 650
	2016			10 000 650
	2017			10 000 650
Populacja oszacowana na podstawie opinii ekspertów (5 pacjentów)				
Koszty całkowite [PLN]	2015			5 555 916
	2016			5 555 916
	2017			5 555 916

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego inkrementalne koszty roczne na jednego pacjenta, z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o 949 846 PLN, zakładając przyjmowanie średnio [redacted] pełnej dawki iwakaftoru lub o 1 111 183 PLN zakładając pełne dawkowanie iwakaftoru w ciągu całego roku.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR.

Populacja docelowa obejmuje pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat i z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej na co najmniej jednym allelu genu CFTR (rozważano obecność następujących mutacji bramkujących na co najmniej jednym allelu genu CFTR: G551D, G178R, S549N lub S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Wielkość tej populacji, w wariancie podstawowym określono na podstawie opinii ekspertów na 3 pacjentów (2 w wariancie minimalnym; 6 w wariancie maksymalnym). Z konserwatywnych szacunków Agencji wynika, że populacja docelowa może wynieść 9 pacjentów, jest to jednak wariant pesymistyczny analizy.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

Wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji, natomiast zastępowaną technologią jest stosowanie standardowej opieki pacjentów.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz istniejący – brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania iwakaftoru. Pacjenci stosują jedynie opiekę standardową. Założono, że w chwili obecnej wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego nie mają możliwości stosowania iwakaftoru (na podstawie informacji uzyskanych z Fundacji MATIO ustalono, że Minister Zdrowia wprawdzie wydał pozytywną decyzję dotyczącą stosowania ocenianego leku u jednego pacjenta z analizowanej populacji w ramach importu docelowego, niemniej jednak nie zaakceptował sugerowanej ceny produktu leczniczego).

Scenariusz nowy – finansowanie iwakaftoru i jego stosowanie w ramach proponowanego programu lekowego. Przyjęto założenie, że w przypadku zaakceptowania proponowanego programu lekowego wszyscy pacjenci z analizowanej populacji zostaną do niego włączeni już od 1. dnia jego realizacji.

Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowany lek będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której będzie stanowił podstawę limitu finansowania. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS).

W opracowaniu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego: koszt iwakaftoru i innych leków stosowanych wśród pacjentów z mukowiscydozą, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia zaostrzeń. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia przyjęto na takim samym poziomie dla obu porównywanych scenariuszy. Założono, że zmianie ulegnie jedynie sposób finansowania bez wpływu na wartość świadczeń). Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz kosztów diagnostyki i monitorowania pacjentów włączonych do programu. Koszty te jednak można uznać za pomijalnie niskie w stosunku do całkowitych kosztów terapii iwakaftorem.

Roczne zużycie produktu leczniczego Kalydeco u jednego pacjenta ustalono na poziomie [redacted] opakowań, przy uwzględnieniu współczynnika stosowania się do zalecanego przez lekarza schematu dawkowania i stałej lub okresowej redukcji wysokości dawki u części pacjentów (przyjęto wartość dawki na poziomie [redacted] szczegóły patrz Analiza ekonomiczna) W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowo scenariusz zakładający pełne dawkowanie wnioskowanej technologii w warunkach polskich (300 mg/d przez 365,25 dni w statystycznym roku), czyli roczne zużycie na poziomie 13,0446.

Wyniki:

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, zakładając przyjmowanie [redacted] pełnej dawki iwakaftoru, wskazują na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 2,85 mln PLN rocznie w latach 2015-2017 (w ramach scenariusza minimalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 1,90 mln PLN; w ramach scenariusza maksymalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 5,70 mln PLN).

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, zakładając przyjmowanie pełnej (100%) dawki iwakaftoru, wskazują na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 3,33 mln PLN rocznie w latach 2015-2017 (w ramach scenariusza minimalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 2,22 mln PLN; w ramach scenariusza maksymalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 6,67 mln PLN).

Obliczenia własne AOTMiT:

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego inkrementalne koszty roczne na jednego pacjenta, z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o 949 846 PLN, zakładając przyjmowanie średnio [redacted] pełnej dawki iwakaftoru lub o 1 111 183 PLN zakładając pełne dawkowanie iwakaftoru w ciągu całego roku.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej zebrano informacje odnośnie uwag ekspertów do proponowanego programu lekowego.

Tabela 41. Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych na temat wnioskowanego programu lekowego.

Ekspert	Uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego
[redacted]	„Brak uwag.”
[redacted]	„Uwagi do uzgodnionego projektu programu lekowego „leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”: 1) Podpunkt 3 punktu 2 – Kryteria wykluczające kwalifikację do programu: „mutacja G551D-CFTR oraz wartość $FEV_1 < 40\%$ ” Lek nie jest przeciwwskazany u chorych z $FEV_1 < 40\%$, zaś mniejsze badania kliniczne wykazują jego skuteczność u pacjentów w ciężkich stanach. Wykluczenie pacjentów z $FEV_1 < 40\%$ wydaje się nieuzasadnione i dyskryminujące osoby w cięższych stanach. Z tego zapisu jednoznacznie wynika również, że chorzy z innymi mutacjami niż G551D wymienionymi w programie, mogą być kwalifikowani do programu z $FEV_1 < 40\%$ - taki zapis dyskryminuje chorych z najczęstszą spośród mutacji brakujących i w nieuzasadniony sposób ograniczy dostęp do leku. 2) Trwała poprawa funkcji płuc jako kryterium zakończenia udziału w programie powinna być zdecydowanie dokładniej określona; w innym przypadku banalna infekcja układu oddechowego będzie wymuszała zakończenie udziału chorego w programie; jednocześnie mukowiscydoza jest chorobą postępującą i w długim okresie pomimo

leczenia iwakafatorem należy się spodziewać naturalnego pogorszenia funkcji płuc, choć zachodzącego znacznie wolniej niż bez podawania tego leku.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

Rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę polegają na objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu ceny leków biopodobnych zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację cen leków oryginalnych – redukcję w stopniu analogicznym do tej obowiązującej dla leków, wobec których zdefiniowano okres wyłączności rynkowej i wobec których zdefiniowana jest bezpośrednia redukcja ceny w art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji. Uwzględniono 3 miesięczny okres opóźnienia wejścia do wykazu wynikający z potencjalnych procesów administracyjnych.

Uwzględniono redukcję wydatków na refundację produktów leczniczych: Erbitux (cetuximab) i Synagis (palivizumab), która jest możliwa do osiągnięcia niezależnie od tego czy leki biopodobne będą włączone do tej samej grupy limitowej co leki oryginalne i niezależnie od tego czy w przypadku produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych obowiązywał będzie art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji leków, który stwierdza, że urzędowa cena zbytu netto pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu nie może przekraczać 75% ceny zbytu leku oryginalnego oraz art. 15 ust. 7 ustawy, który stwierdza automatyczne obniżenie limitu refundacji w grupie do poziomu ceny pierwszego odpowiednika.

Mając na uwadze specyfikę refundacji w ramach programu lekowego (brak odpłatności świadczeniobiorcy i niechęć podmiotów odpowiedzialnych za leki oryginalne do utraty całego rynku sprzedaży) w przypadku objęcia refundacją pierwszego odpowiednika (leku biopodobnego) przyjęto jednocześnie obniżenie ceny leku oryginalnego do co najmniej poziomu limitu finansowania wyznaczanego przez pierwszy odpowiednik, więc całkowite wydatki na analizowane leki spadną o co najmniej 25% niezależnie od tego jaki lek (oryginalny czy biopodobny) będzie stosowany.

Zakres wykorzystania leków uwzględnionych w ramach propozycji określono na podstawie Komunikatu DGL z 07.07.2014 r.: Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r. Założono stałe w horyzoncie czasowym wykorzystanie wspomnianych produktów leczniczych (brak wzrostu rynku sprzedaży).

Poniższa tabela przedstawia rozwiązanie zaproponowane przez wnioskodawcę, mające zapewnić uwolnienie środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie wpływu na budżet.

Tabela 42. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (rocznie) [PLN]
Wprowadzenie leków biopodobnych: cetuximab oraz palivizumab	I rok: 4 747 285 II rok: 8 081 642 III rok: 8 059 561 Suma: 20 888 488

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

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych i wynoszących w wariantie podstawowym 2,85 mln PLN każdego roku trwania programu lekowego (8,56 mln PLN w horyzoncie czasowym analizy).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania leku Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
The National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2017	W trakcie	Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację dotyczącą diagnostyki i leczenia mukowiscydozy. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na luty 2017 r.
Cystic Fibrosis Foundation, CFF 2013	Pozytywna z ograniczeniem	Pierwsza z nowo wprowadzonych rekomendacji dotyczy iwakaftoru, którego przewlekłe stosowanie u chorych w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D genu <i>CFTR</i> jest zalecane w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia i redukcji ryzyka zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej.
Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC 2014	Pozytywna z ograniczeniem	Wytyczne rekomendują iwakaftor w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> , jeśli nie występują żadne przeciwwskazania do zastosowania leku.

[opracowanie własne AOTMiT]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2013	Negatywna	Zgodnie z decyzją wydaną w dniu 8 maja 2013 roku walijska agencja AWMSG nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w ramach NHS Wales. 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 NHS Wales w przypadku wybranych pacjentów kwalifikujących się do udziału w specjalistycznym programie lekowym.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2013-2014	Pozytywna	W marcu 2013 roku komitet Canadian Drug Expert Committee 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. W 2014 roku CADTH wydał rekomendacja uzupełniająca/aktualizująca – CDEC rekomenduje finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w leczeniu mukowiscydozy u chorych powyżej 6. roku życia i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu <i>CFTR</i> (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R lub G970R, przy spełnieniu warunku istotnej redukcji ceny leku. Komentarz AOTMiT: Rekomendowana jest dodatkowo 1 mutacja (G970R), która nie jest uwzględniona w ChPL Kalydeco.
The Institute for Quality and Efficiency in	Pozytywna	W listopadzie 2012 roku niemiecka agencja IQWiG wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco

<p>Healthcare - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG 2012, 2014</p>		<p>ze środków publicznych w przypadku leczenia chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją G551D. 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.</p>
<p>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2013, 2014</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>W lipcu 2013 roku australijska agencja PBAC wstrzymała się od wydania decyzji w zakresie finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wysokospecjalistycznych (<i>Section 100; Highly Specialised Drugs Program</i>) lub w ramach programu leków ratujących życie (<i>Life Saving Drugs Program, LSDP</i>). W listopadzie 2013 r. Kalydeco PBAC wydał pozytywną rekomendację w przypadku leczenia chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją G551D z zaznaczeniem, że o ile cena nie zostanie obniżona to lek nie będzie kosztowo-efektywny. 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 (<i>Section 100; 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.</p>
<p>Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team, RBHT NHS 2014</p>	<p>Pozytywna z ograniczeniem</p>	<p>Brytyjskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2014 roku przez ekspertów z tzw. <i>Paediatric Cystic Fibrosis Team</i>, których celem jest zapewnianie odpowiednich standardów leczenia dzieci z mukowiscydozą pozostających pod opieką specjalistycznego, referencyjnego ośrodka klinicznego <i>Royal Brompton Hospital</i>, zalecają stosowanie Kalydeco u dzieci (powyżej 6. roku życia) chorych na mukowiscydozę z udokumentowaną mutacją G551D. Aktualizacja wytycznych jest przewidziana na rok 2017.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium, SMC 2012-2013</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Na mocy decyzji z dnia 10 czerwca 2013 roku szkocka agencja SMC nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Kalydeco ze środków publicznych w ramach NHS Scotland. W uzasadnieniu decyzji podkreślono wysoki koszt leczenia oraz brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny szczegółowej analizy farmakoekonomicznej.</p>
<p>Haute Autorité de Santé, HAS 2014</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>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%. 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 CFTR typu: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Proponowany stopień współfinansowania wynosi 65%.</p>
<p>NHS Commissioning Board, NHS CB 2012</p>	<p>Pozytywna z ograniczeniem</p>	<p>W 2012 roku produkt leczniczy Kalydeco został zaaprobowany przez brytyjski NHS (ang. <i>National Health Service</i>) do stosowania u chorych w wieku powyżej 6. roku życia i potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i>. Finansowanie leku ze środków publicznych tylko pod warunkiem obniżenia ceny leku przez producenta – zgodnie z ustaleniami PAS (ang. <i>Patient Access Scheme</i>).</p>

PAS – porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii
[opracowanie własne AOTMiT]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Rekomendacja	Uwagi
Rekomendacje kliniczne			
Stany Zjednoczone	CFF 2013	Pozytywna z ograniczeniem	u chorych w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D genu <i>CFTR</i>
	CPIC 2014	Pozytywna z ograniczeniem	w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allele genu <i>CFTR</i> , jeśli nie występują żadne przeciwwskazania do zastosowania leku
Rekomendacje refundacyjne			
Walia	AWMSG 2013	Negatywna	
Kanada	CADTH 2013-2014	Pozytywna	rekomendowane jest także stosowanie leku Kalydeco u chorych z mutacją bramkowania genu <i>CFTR</i> G970R (nie ujętą w ChPL Kalydeco)
Niemcy	IQWiG 2012, 2014	Pozytywna	
Australia	PBAC 2013, 2014	Pozytywna	
Wielka Brytania	RBHT NHS 2014	Pozytywna z ograniczeniem	u chorych w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D genu <i>CFTR</i>
Szkocja	SMC 2012-2013	Negatywna	cena leku zaproponowana przez producenta przewyższa korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania leku
Francja	HAS 2014	Pozytywna	proponowany stopień współfinansowania wynosi 65%
Wielka Brytania	NHS CB 2012	Pozytywna z ograniczeniem	u chorych w wieku powyżej 6 lat z mutacją G551D genu <i>CFTR</i>

CFF – Cystic Fibrosis Foundation; **CPIC** – Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; **AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group; **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **RBHT NHS** – Royal Brompton Hospital; **SMC** – Scottish Medicines Consortium; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **NHS CB** – NHS Commissioning Board. [opracowanie własne AOTMiT]

Odnaleziono dwie wytyczne dotyczące problemu leczenia mukowiscydozy (amerykańskie **CFF** i **CPIC**). Obydwie rekomendacje odnosiły się pozytywnie do stosowania iwakaftoru, ograniczyły się jednak do leczenia mukowiscydozy u chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją typu bramkującego G551D.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy. Dwie rekomendacje były negatywne (walijska/**AWMSG** oraz szkocka/**SMC**), a dwie ograniczały leczenie do pacjentów z udokumentowaną mutacją G551D (brytyjskie – **RBHT NHS** i **NHS CB**). Pozostałe 4 (kanadyjska/**CADTH**, niemiecka/**IQWiG**, australijska/**PBAC** i francuska/ **HAS**) rekomendują finansowanie iwakaftoru we wnioskowanej populacji pacjentów powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją typu bramkującego: G551D, G178R, G551S, S549N, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy

[Źródło: wnioski refundacyjne – stan na 16/12/2014 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Kalydeco jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). We wszystkich krajach, w których produkt leczniczy Kalydeco jest refundowany – lek jest finansowany w 100%. W żadnym kraju, gdzie występuje refundacja produktu leczniczego nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju (Grecji) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁰ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji), a w pozostałych 6 nie jest finansowany ze środków publicznych. W Grecji lek jest finansowany w 100%, refundacja nie podlega ograniczeniom oraz nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych
	„Badania kliniczne wykazały skuteczność pierwszego przyczynowego leku dla chorych mukowiscydozą.”

¹⁰ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

	„Iwakaftor jest pierwszym lekiem umożliwiającym leczenie przyczynowe mukowiscydozy i posiada udowodnioną badaniami klinicznymi zgodnymi z zasadami EBM skuteczność w leczeniu mukowiscydozy u chorych z określonymi mutacjami genu <i>CFTR</i> . W badaniach klinicznych wykazana, że Kalydeco pozwala na poprawę czynności płuc u pacjentów z mukowiscydozą (średnia poprawa FEV ₁ o około 10,4% po 24 tygodniach leczenia), poprawę stanu odżywienia i zmniejszenie objawów ze strony układu oddechowego.”
	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych
	„Nie znam przeciwwskazań do finansowania ze środków publicznych.”
	„Nie znam przyczyn, które mogłyby być argumentem przeciw finansowaniu iwakaftoru ze środków publicznych. Nie stwierdzam przeciwwskazań do finansowania ze środków publicznych.”
	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Lek działający przyczynowo o udowodnionej skuteczności.”
	„Iwakaftor jest przełomem w leczeniu mukowiscydozy, gdyż jest pierwszym lekiem umożliwiającym leczenie przyczynowe mukowiscydozy, dlatego jako organizacja pacjencka silnie rekomendujemy objęcie finansowaniem ze środków publicznych tej technologii medycznej. Mutacje genu <i>CFTR</i> będące wskazaniem do leczenia iwakaftorem występują w polskiej populacji bardzo rzadko. Według danych Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą oraz Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy jak również danych ośrodka wykonującego badania molekularne dla noworodków poddawanych przesiewowi w kierunku mukowiscydozy szacunkowa liczba chorych, którą mogą być adresatami programu to 4-6 osób. Pomimo wysokich kosztów leczenia iwakaftorem łączny koszt realizacji programu dla płatnika nie będzie dużym obciążeniem.”

[Źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Kalydeco (iwakaftor), tabl. powł., 150 mg, 56 szt., EAN: 5909991200725** w ramach programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84” wpłynął do AOTMiT dnia 17 kwietnia 2015 r., pismem znak: PLR.4600.101.(7).2015/MKR, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, głównie w układach oddechowym i pokarmowym. Przyczyną są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR, będące kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych. Synteza wadliwego białka upośledza transport chloru i sodu, co powoduje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie gruczołów zewnątrzwydzielniczych; duże stężenie NaCl inaktywuje enzymy uczestniczące w obronie przed zakażeniami.

CF to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 800 urodzeń (Słowenia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allelela zmutowanego genu stanowią 2-5% białej populacji. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Północno-Zachodniej i Środkowej. W Polsce żyje około 1500 osób chorych na CF, w tym około 500 w wieku >18 lat.

Mutacja G551D należy do klasy III defektów genu *CFTR*. W Stanach Zjednoczonych i Europie występuje ona z częstością pomiędzy 4 a 5%. W Polsce mutacja G551D występuje rzadziej, bo u około 0,5% chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco) przyjęto **placebo**. Porównywane terapie były stosowane jako terapie dodane do BSC (ang. *Best Supportive Care*, najlepsze leczenie objawowe).

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności iwakaftoru w porównaniu z placebo u pacjentów z mutacją G551D (wyniki badań STRIVE i ENVISION) lub innymi mutacjami „bramkującymi” (tj. mutacjami typu: G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D) (wyniki badania KONNECTION) wykazała, że **stosowanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$):**

- zmianą w zakresie zwiększenia FEV_1 wyrażoną w wartościach bezwzględnych (punkty procentowe) – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zmianą w zakresie zwiększenia FEV_1 wyrażoną w wartościach bezwzględnych (litry) lub względnych (%) – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.);
- redukcją stężenia jonów chlorkowych w pocie – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zwiększeniem masy ciała – w badaniach STRIVE i ENVISION (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zmniejszeniem nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R (wersja dla pacjentów dorosłych) – w badaniach STRIVE (po 24 i 48 tyg.) oraz KONNECTION (8 tyg.);
- zmniejszeniem nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych w skali punktowej za pomocą kwestionariusza CFQ-R (wersja dla rodziców/opiekunów) – w badaniu ENVISION (po 24 tyg.);
- poprawą jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza EQ-5D – w badaniu STRIVE (po 24 i 48 tyg.);
- mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych – w badaniu STRIVE (24 i 48 tyg.);
- mniejszą częstością występowania zaostrzenia objawów płucnych będących wskazaniem do hospitalizacji pacjenta w badaniu STRIVE (48 tyg.);
- skróceniem czasu: trwania zaostrzenia objawów płucnych, pobytu w szpitalu z powodu zaostrzenia objawów płucnych, a także czasu antybiotykoterapii podawanej dożylnie z powodu zaostrzenia objawów płucnych, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Nie wykazano natomiast **różnicy istotnej statystycznie ($p > 0,05$)** w zakresie:

- zmniejszenia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego ocenianych za pomocą kwestionariusza CFQ-R zarówno przez chore dzieci – w badaniu ENVISION (po 24 i 48 tyg.), jak i ich rodziców lub opiekunów – w badaniu ENVISION (po 48 tyg.),
- ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych, a także ryzyka zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożyłnej antybiotykoterapii w badaniu KONNECTION (8 tyg.),
- częstości występowania zaostrzenia objawów płucnych w badaniu KONNECTION (8 tyg.); występowania zaostrzenia objawów płucnych będącego wskazaniem do hospitalizacji pacjenta, a także zaostrzenia objawów płucnych wymagającego dożyłnej antybiotykoterapii, w badaniu STRIVE (48 tyg.).

Korzyści kliniczne wynikające z terapii iwakaftorem zostały udokumentowane w czasie 24-48 tygodni trwania badań STRIVE i ENVISION (zmiana w zakresie zwiększenia FEV_1 , zmiana masy ciała, zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R), a uzyskane efekty terapeutyczne utrzymywały się przez kolejnych 96 tygodni leczenia w ramach otwartej fazy ww. badań określonej akronimem PERSIST (wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali iwakaftor w dawce 150 mg, podawany co 12 godzin).

Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie iwakaftoru w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem zaostrzenia objawów płucnych oraz pogorszenia funkcji płuc w testach spirometrycznych** w badaniu STRIVE (48 tyg.),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: wysypki lub zawrotów głowy** w badaniu STRIVE (48 tyg.), **jakichkolwiek zaburzeń ogólnych i w miejscu podania** w badaniu KONNECTION (8 tyg.),
- **oraz brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** pozostałych punktów końcowych w badaniu STRIVE i KONNECTION oraz wszystkich punktów końcowych w badaniu ENVISION i Study 106.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kalydeco można stwierdzić, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból i zawroty głowy, niedrożność nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, biegunka i wysypka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy podstawowej wykazano, że dodanie produktu leczniczego Kalydeco do standardowej terapii pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, z mutacją bramkującą genu CFTR spowodowało wydłużenie oczekiwanej mediany przeżycia pacjenta z analizowanej populacji o 11,07 lat (określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% przedział ufności: 6,85 – 18,13) i wiązało się z uzyskaniem dodatkowo 4,576 zdyskontowanych lat życia (95%CI: 3,212 – 6,228) i 4,531 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY; 95%CI: 1,860 – 7,950).

W ramach analizy kosztów ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanych warunków finansowania wiąże się z: wyższymi kosztami bezpośrednimi medycznymi i niemedycznymi wynikającymi z przedłużenia okresu generowania kosztów standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji (przedłużenia życia) oraz kosztu iwakaftoru, niższym kosztem utraconej produktywności wśród pacjentów z analizowanej populacji, ale wyższym kosztem całkowitym niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej, w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (standardowa terapia bez dodatku iwakaftoru) i w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Kalydeco w ramach opieki pacjenta z mukowiscydozą, przy wpisaniu ocenianego produktu na wykaz leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, wiąże się z dodatkowym kosztem ustalonym na poziomie: 7 560 880,47 PLN (95% CI: 6 802 454,79 – 7 967 072,58) z perspektywy płatnika publicznego, 7 562 532,78 PLN (95% CI: 6 805 855,15 – 7 968 561,89) z perspektywy wspólnej oraz 7 480 043,31 PLN (95% CI: 6 714 143,02 – 7 877 125,33) z perspektywy społecznej.

Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) dla stosowania produktu Kalydeco ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji wyniósł: 1 668 599 PLN (95% CI: 1 002 203 – 3 657 535) za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) z perspektywy płatnika publicznego, 1 668 964 PLN (95% CI: 1 002 390 – 3 659 363) za dodatkowy QALY z perspektywy wspólnej i 1 650 760 PLN (95%

CI: 990 888 – 3 610 051) za dodatkowy QALY z perspektywy społecznej, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynoszą:

- z perspektywy płatnika publicznego 4 310,0762 PLN;
- z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy 4 293,3833 PLN;
- z perspektywy społecznej 5 126,7570 PLN

i są znacznie niższe od ceny proponowanej, wynoszącej ██████████

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z powodu wykazania wyższości w badaniu RCT nad najlepszym leczeniem objawowym.

Obliczenia własne Agencji

Należy wziąć pod uwagę, że ustalając zużycie iwakaftoru wnioskodawca uwzględnił zmniejszenie dawki leku wynikające z konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A bądź z niewydolności wątroby. Pacjenci z takimi przesłankami do zmniejszenia dawki nie uczestniczyli jednak w badaniach na podstawie których ustalono skuteczność iwakaftoru uwzględnioną w modelu ekonomicznym. Nie wiadomo czy w przedmiotowej grupie pacjentów stosujących zmniejszoną dawkę leku skuteczność byłaby taka sama. Dlatego w obliczeniach własnych zdecydowano się na przyjęcie zużycia leku zgodnie z ustalonym w badaniu wskaźnikiem adherencji – 91%, bez uwzględnienia zmniejszonego dawkowania. Wówczas wartość współczynnika ICUR wynosi ok. 1,77 mln PLN z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz 1,76 mln PLN z perspektywy społecznej.

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

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, zakładając przyjmowanie ██████████ pełnej dawki iwakaftoru, wskazują na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 2,85 mln PLN rocznie w latach 2015-2017 (w ramach scenariusza minimalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 1,90 mln PLN; w ramach scenariusza maksymalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 5,70 mln PLN).

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego wyniki analizy, w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, zakładając przyjmowanie pełnej (100%) dawki iwakaftoru, wskazują na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie 3,33 mln PLN rocznie w latach 2015-2017 (w ramach scenariusza minimalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 2,22 mln PLN; w ramach scenariusza maksymalnego roczny wzrost kosztów oszacowano na poziomie 6,67 mln PLN).

Obliczenia własne AOTMiT:

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego inkrementalne koszty roczne na jednego pacjenta, z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o 949 846 PLN, zakładając przyjmowanie średnio ██████████ pełnej dawki iwakaftoru lub o 1 111 183 PLN zakładając pełne dawkowanie iwakaftoru w ciągu całego roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię [REDAKTOWANE] zgłosił uwagi do uzgodnionego projektu programu lekowego „leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”:

„1) Podpunkt 3 punktu 2 – Kryteria wykluczające kwalifikację do programu:

„mutacja G551D-CFTR oraz wartość $FEV_1 < 40\%$ ”

Lek nie jest przeciwwskazany u chorych z $FEV_1 < 40\%$, zaś mniejsze badania kliniczne wykazują jego skuteczność u pacjentów w ciężkich stanach. Wykluczenie pacjentów z $FEV_1 < 40\%$ wydaje się nieuzasadnione i dyskryminujące osoby w cięższych stanach.

Z tego zapisu jednoznacznie wynika również, że chorzy z innymi mutacjami niż G551D wymienionymi w programie, mogą być kwalifikowani do programu z $FEV_1 < 40\%$ - taki zapis dyskryminuje chorych z najczęstszą spośród mutacji bramkujących i w nieuzasadniony sposób ograniczy dostęp do leku.

2) Trwała poprawa funkcji płuc jako kryterium zakończenia udziału w programie powinna być zdecydowanie dokładniej określona; w innym przypadku banalna infekcja układu oddechowego będzie wymuszała zakończenie udziału chorego w programie; jednocześnie mukowiscydoza jest chorobą postępującą i w długim okresie pomimo leczenia iwakaftorem należy się spodziewać naturalnego pogorszenia funkcji płuc, choć zachodzącego znacznie wolniej niż bez podawania tego leku.”

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie wytyczne dotyczące problemu leczenia mukowiscydozy (amerykańskie **CFF** i **CPIC**). Obydwie rekomendacje odnosiły się pozytywnie do stosowania iwakaftoru, ograniczyły się jednak do leczenia mukowiscydozy u chorych powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją typu bramkującego G551D.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy. Dwie rekomendacje były negatywne (walijska/**AWMSG** oraz szkocka/**SMC**), a dwie ograniczały leczenie do pacjentów z udokumentowaną mutacją G551D (brytyjskie – **RBHT NHS** i **NHS CB**). Pozostałe 4 (kanadyjska/**CADTH**, niemiecka/**IQWiG**, australijska/**PBAC** i francuska/ **HAS**) rekomendują finansowanie iwakaftoru we wnioskowanej populacji pacjentów powyżej 6. roku życia z udokumentowaną mutacją typu bramkującego: G551D, G178R, G551S, S549N, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, analiza kliniczna

ChPL Kalydeco	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco.
Szczeklik 2014	Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Wyd.6. Kraków; MP: 673-679.
PTM 2009	Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D, Skorupa W, Milanowski A, Nowakowska A, Orlik T, Korzeniewska-Eksterowicz A, Lisowska A, Cofta S, Minarowska A, Piotrowski R, Popiel A, Rachel M, Sobczyńska-Tomaszewska A, Staszak-Kowalska R, Teisseyre M, Trawińska-Bartnicka M, Walicka-Serzysko K, Witt M, Woś H. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. standardy medyczne/pediatrics n 2009 (6): 352–378.
PGRM 2000	Bożkowska K, Cichy W, Jarosz J, Książek J, Łukasik M, Mazurczak T, Milanowski A, Nowakowska A, Orlik T, Pawlik J, Piotrowski R, Pogorzelski A, Prusak J, Sands D, Skorupa W, Stolarczyk A, Teyseire M, Walkowiak J, Wierzbicka M, Witt M, Żebrak J. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy przy Zarządzie Głównym Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Medycyna Praktyczna – Pediaatria 3/2000.
PGRM 2002	Milanowski A, Pogorzelski A, Orlik T, Piotrowski R, Walkowiak J, Skorupa W, Witt M, Latoś T, Żebrak J, Nowakowska A, Sands D, Mazurczak T, Majka L, Minarowska A, Socha J. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy. Wydanie II. Karpacz – Warszawa, maj – październik 2002. Suplement do MATIO nr 4(18) 2002 kwartalnika Fundacji Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę.
Skorupa 2013	Chorostowska-Wynimko J, Demkow U, Górski P, Krenke K, Kurzyna M, Kuś J, Langfort R, Maszkowska-Kopij K, Roszkowski-Śliż K, Skorupa W, Sobczyńska-Tomaszewska A, Szołkowska M, Torbicki A. Postępy w pneumonologii w 2012 roku. Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 162–181.
McKone 2006	McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006 Nov;130(5):1441-7.
FDA 2014	Food and Drug Administration; KALYDECO® (ivacaftor) tablets, for oral use. Revised: 02/2014.

Badania wtórne

Whiting 2014	Whiting P, Al M, Burgers L i wsp. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2014;18(18).
Pettit 2012	Pettit RS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. Ann Pharmacother. 2012 Jul-Aug;46(7-8):1065-75.
Elborn 2013	Elborn S, Plant BJ, Konstan M i wsp. Lung function, weight, and sweat chloride responses in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor: A secondary analysis [abstract]. European Respiratory Journal, 2013; 42: Suppl 57; 2442.
Plant 2013	Plant BJ, Konstan M, Aherns R i wsp. Lung function, weight, and sweat chloride responses in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor: A secondary analysis [abstract]. Journal of cystic fibrosis, 2013; 12: Suppl 1 (S62).
Vertex 2012	Ivacaftor (KALYDECOTM) for the management of cystic fibrosis. Global Value Dossier. Version 1.0. June 2012.
Vertex 2014	Kalydeco for Cystic Fibrosis with Gating Mutations. Global Value Dossier v1. March 2014.

Badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne

	<p>Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG i wsp. VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. <i>N Engl J Med.</i> 2011; Nov 3;365(18):1663-72.</p>
STRIVE	<p>Solem CT, Vera-LLonch M, Liu S, i wsp. Responsiveness of the EQ-5D index and visual analog scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. <i>Value in Health</i> 2014; 17:3(A178-).</p> <p>Solem CT, Vera-LLonch M, Liu S, i wsp. Responsiveness of the EQ-5D index and visual analog scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. Presented at the 19th Annual International ISPOR Meeting, Montréal, Canada, June 3rd, 2014. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909532, grudzień 2014.</p>
ENVISION	<p>Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ i wsp. 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. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2013; Jun 1;187(11):1219-25.</p> <p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909727, grudzień 2014.</p>
KONNECTION	<p>DeBoeck K, Paskavitz J, Chen X, Higgins M. Ivacaftor, a CFTR potentiator, in cystic fibrosis patients who have a non-G551D-CFTR gating mutation: phase 3, part 1 results [abstract]. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2013; 48: Suppl 36: 292 (A241) [Presented at 27th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Salt Lake City, Utah, October 17–19, 2013].</p> <p>DeBoeck K. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation. <i>Clinical Study Report. Protocol VX12 770 111.</i> 30 March 2014 (Draft 1).</p> <p>DeBoeck K, Munck A, Walker S, i wsp. The effect of ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with cystic fibrosis and a non-G551D-CFTR gating mutation, the KONNECTION study. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014; 13: Suppl. 2: S1. [37th European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Conference, June 11-14, 2014, Gothenburg, Sweden; ECFS Abstract WS1.1.].</p> <p>De Boeck K, Munck A, Walker S, I wsp. Efficacy and safety of invacaftor in patients with cystic fibrosis and non-G551D gating mutation. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>, 2014; 13 (6): 674–680.</p> <p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614470, grudzień 2014.</p>
Study 101	<p>Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP i wsp. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. <i>N Engl J Med.</i> 2010; Nov 18;363(21):1991-2003.</p> <p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00457821, wrzesień 2014.</p>
Study 106	<p>Davies J, Sheridan H, Bell N i wsp. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: A randomised controlled trial. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2013; 1:8: 630-638.</p> <p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262352, grudzień 2014.</p>
Study 107	<p>Altes T, Johnson M, Higgins M, i wsp. The effect of ivacaftor treatment on lung ventilation defects as measured by hyperpolarized helium-3 MRI, on patients with cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014; 13 Suppl. 2: S6. [37th European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Conference, June 11-14, 2014, Gothenburg, Sweden; ECFS Abstract WS3.2.].</p> <p>Altes T, Johnson MA, Miller GW i wsp. Hyperpolarized Gas MRI of ivacaftor therapy in subjects with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation [abstract]. <i>Journal of cystic fibrosis</i>, 2012; 11: Suppl 1 (S67). /<i>Pediatric pulmonology</i>, 2012; 47(S35): 291.</p>

Badania o niższej wiarygodności

PERSIST	<p>McKone EF, Yen K, Davies JC. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the G551D CFTR Mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2012; 11: Suppl. 1, S13.</p> <p>McKone EF, Yen K, Davies JC. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the Gly551Asp- CFTR Mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). <i>The Lancet Respiratory Medicine</i>, 2014; 2 (11): 902–910.</p>
----------------	---

McKone E. Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and the CFTR-G551D Mutation. Presented at First Plenary Session of ISPOR 16TH EUROPEAN CONGRESS. Dublin, 2013.

Sawicki GS, McKone E, Pasta DJ, i wsp. The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. *J Cyst Fibros.* 2014; 13: Suppl. 2: S6.

Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, i wsp. The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. Presented at 37th European Cystic Fibrosis Society Conference at Gothenburg, Sweden, June 12, 2014.
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01117012>, wrzesień 2014.

Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, i wsp. Results of the G551D observational study: the effect of ivacaftor in G551D patients following FDA approval. *Pediatr Pulmonol*, 2013; 48: Suppl 36: 278 (A206).

GOAL

Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, i wsp. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2): 175–184

Ronan NJ, O'Callaghan G, Harrison MJ, i wsp. Clinical outcomes of real world Kalydeco (CORK) study. *J Cyst Fibros*, 2014; 13:Suppl 2: S56.

CORK

Ronan NJ, O'Callaghan G, Harrison MJ, i wsp. Real World Sustained Efficacy, Tolerability And Satisfaction With Ivacaftor Use In A Single Adult Cystic Fibrosis Centre Cohort. B38. UPDATE IN ADULT CYSTIC FIBROSIS. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 189: A2850,
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1.MeetingAbstracts.A2850>, wrzesień 2014.

Sheikh 2014a

Sheikh SI, Long FR, McCoy KS i wsp. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2014, Jul 19. pii: S1569-1993(14)00160-X. doi: 10.1016/j.jcf.2014.06.011. [Epub ahead of print].

Sheikh 2014b

Sheikh SI, Long FR, McCoy KS i wsp. Ivacaftor Improves Appearance of Sinus Disease on Computerized Tomography in Cystic Fibrosis Patients with G551D mutation. *Clin Otolaryngol.* 2014, Aug 22. doi: 10.1111/coa.12310. [Epub ahead of print].

Barry 2014

Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S i wsp. Effects of Ivacaftor in cystic fibrosis patients carrying the G551D mutation with severe lung disease. *Chest.* 2014, Feb 13. doi: 10.1378/chest.13-2397.

Hebestreit 2013

Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R i wsp. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2013 Dec;12(6):599-603.

Hubert 2013

Hubert D, David V, Rault G, i wsp. Ivacaftor in French Patients with cystic fibrosis and a G551D mutation in the real world setting. North American Cystic Fibrosis Conference, October 16-19, 2013, abstract 226.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

AWMSG 2013

<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/772>

CADTH 2013

<https://www.cadth.ca/ivacaftor-11>

CADTH 2014

<https://www.cadth.ca/ivacaftor-12>

CADTH 2015

<https://www.cadth.ca/ivacaftor-13>

CFF 2013

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.

CPIC 2014

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of *CFTR* genotype. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=48407>

ECFS 2011

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.

HAS 2014

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024569/fr/kalydeco

	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1778225/fr/kalydeco
HAS 2014	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024569/fr/kalydeco
IQWiG 2012	https://www.iqwig.de/download/G12-02_Ivacaftor_Bewertung_%C2%A735a_Abs1_Satz10_SGB_V.pdf
IQWiG 2014	https://www.iqwig.de/download/G14-09_Ivacaftor-neues-Anwendungsgebiet_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
NHS CB 2012	NHS Commissioning Board Clinical Commissioning Policy: Ivacaftor for Cystic Fibrosis. Reference: NHSCB/A01/P/b. http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a01-p-b.pdf
NICE 2012 ICS	Inhaled corticosteroids (ICS) for cystic fibrosis http://www.nice.org.uk/savingsAndProductivityAndLocalPracticeResource?ci=http%3a%2f%2farms.ev idence.nhs.uk%2fresources%2fQIPP%2f840708%3fniceorg%3dtrue
NICE 2012 Mannitol	Mannitol dry powder for inhalation for treating cystic fibrosis (TA266) http://www.nice.org.uk/guidance/ta266
NICE 2013 Colistimethate sodium	Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis (TA276). http://www.nice.org.uk/guidance/ta276
NICE 2017	Cystic fibrosis: diagnosis and management of cystic fibrosis http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0736
NIHR HSC 2014	Horizon Scanning Centre July 2014. Ivacaftor (Kalydeco) for an additional 8 mutations in cystic fibrosis (licence extension). http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2386/2651.f803e853.Ivacaftor_July2014.pdf
PBAC 2013	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ivacaftor
PBAC 2014	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/ivacaftor-psd-03-2014.pdf
PTM 2009	Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. http://www.pcf.pl/157_standardy_ptm.html
RBHT NHS 2014	Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2014 http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/paediatrics/childrenf/
SMC 2012	ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) SMC No. (827/12) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor_Kalydeco_FINAL_December_2012_amended_11_01_13_for_website.pdf
SMC 2013	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor_Kalydeco_Resubmission_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf

Analiza wpływu na budżet

Ziętkiewicz 2014	Ziętkiewicz E, Rutkiewicz E, Pogorzelski A, Klimek B, Voelkel K, Witt M. CFTR mutations spectrum and the efficiency of molecular diagnostics in Polish cystic fibrosis patients. PLoS One. 2014 Feb 26;9(2):e89094.
Bobadilla 2002	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
Stężowska-Kubiak 2014	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.
Estivill 1997	Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. Hum Mutat. 1997;10(2):135-54.

Analiza ekonomiczna

AWMSG 2013	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg film-coated tablets. Reference number: 772. April 2013.
Ameljańczyk	Tomasz Ameljańczyk, Marcin Czech, Magdalena Bator Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients- reported data. Journal of Health Policy and Outcomes

2012	Research, 2012, 2: 34-40
AWMSG 2013	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg film-coated tablets. Reference number: 772. April 2013.
Bator 2012	Bator M. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Praca magisterska wykonana pod kierunkiem dr hab. Marcina Czecha. Poznań 2012. Warszawa 09.2011.
Bobadilla 2002	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
de Boer 2011	de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Loughheed MD, Kumar V, Aaron SD. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 2011 Aug;66(8):680-5.
Buzzetti 2012	Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, Lucidi V, Montemitto E, Raia V, Magazzù G, Vieni G, Quattrucci S, Ferrazza A, Gagliardini R, Cirilli N, Salvatore D, Colombo C. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012 Jan;11(1):24-9
CADTH 2013	CADTH. Common Drug Review – Kalydeco®. Project Number SR0291. www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf
Stężowska-Kubiak 2014	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.
EMA 2013	EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
Estivill 1997	Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. Hum Mutat. 1997;10(2):135-54.
Gee 2002	Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cysticfibrosis.J Cyst Fibros 2002;1:137–45.
Kerem 1992	Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992 Apr 30;326(18):1187-91.
Konstan 2007	Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of Ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Dec 1;176(11):1084-9.
Konstan 2007	Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr. 2007 Aug;151(2):134-9.
Liou 2001	Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis.Am J Epidemiol. 2001 Feb 15;153(4):345-52.
NCPE 2013	NCPE. Cost-effectiveness of Ivacaftor (Kalydeco™) for the treatment of cystic fibrosis in patients age 6 years and older who have the G551D mutation. Summary. January 2013. www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/01/Ivacaftor-Summary.pdf
NHS 2013	NHS Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: Ivacaftor for Cystic Fibrosis. Reference : NHSCB/A01/P/b. March 2012. www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a01-p-b.pdf
PBAC 2013	PBAC. Public Summary Document Ivacaftor, tablet, 150mg, Kalydeco®. July 2013. www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ivacaftor-psd-07-2013.pdf
PBAC 2013	PBAC. Public Summary Document Ivacaftor, tablet, 150mg, Kalydeco® - Addendum. November 2013. www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/ivacaftor-psd-11-2013.pdf
Sawicki 2014	G.S. Sawicki, E. McKone, D.J. Pasta, J. Wagener, et al. WS3.1 The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. Abstract WS3.1. 37th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE. 11 – 14 JUNE 2014. GOTHENBURG, SWEDEN. J Cyst Fibros. 2014. 13 Suppl 2:S21.
SMC 2012	SMC Advice. ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) SMCNo. (827/12). 07 December 2012. www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor_Kalydeco_FINAL_December_2012_amended_11_01_13_for_website.pdf
SMC 2013	SMC Advice. ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) SMCNo. (827/12). 10 May 2013. www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor_Kalydeco_Resubmission_FINAL_May_2013.d

	oc_for_website.pdf
Tappenden 2014	Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor C, Brownlee K. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Pharmacoconomics. 2014 Feb;32(2):159-72.
Tappenden 2013	Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell A. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. Health Technol Assess 2013;17(56).
TLV 2014	TLV. Kalydeco (iwakaftor). Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag Begränsad utvärdering. Januari 2014. www.tlv.se/Upload/Hälsoekonomiska_bedomningar/hälsoekonomiskt-kunskapsunderlag-kalydeco.pdf
Whiting 2014	Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2014;18(18).
Vandenbrande n 2012	Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, Wagener JS, Morgan WJ, McColley SA. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2012 Feb;47(2):135-43.
Ziętkiewicz 2014	Ziętkiewicz E, Rutkiewicz E, Pogorzelski A, Klimek B, Voelkel K, Witt M. CFTR mutations spectrum and the efficiency of molecular diagnostics in Polish cystic fibrosis patients. PLoS One. 2014 Feb 26;9(2):e89094.

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza Kliniczna, Przegląd Systematyczny Badań „Iwakaftor (Kalydeco) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi w obrębie genu CFTR”, [redacted], Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, czerwiec-grudzień 2014 r.,
- Zal. 2. Analiza Problemu Decyzyjnego „Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi w obrębie genu CFTR”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, sierpień–grudzień 2014 r.,
- Zal. 3. Analiza Ekonomiczna „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.,
- Zal. 4. Analiza Racjonalizacyjna „Stosowanie produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.,
- Zal. 5. Analiza Wpływu na System Ochrony Zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted] Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, listopad 2014.