



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktu leczniczego Symkevi  
(tezakaftor + iwakaftor)  
i Kalydeco (iwakaftor)  
w ramach programu lekowego**

„Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu  
tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem  
(ICD-10 E84)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.17.2021

Data ukończenia: 26.05.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vertex Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Vertex Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.

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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.) art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) 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:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALP</b>	fosfataza alkaliczna
<b>ALT</b>	transaminaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>AST</b>	transaminaza asparaginowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	ang. Body Mass Index, wskaźnik masy ciała
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CF</b>	ang cystic fibrosis, mukowiscydoza
<b>CF NBS</b>	badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy (ang. Newborn Screening for Cystics Fibrosis)
<b>CFQ R</b>	ang. Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised, zwalidowany kwestionariusz oceny jakości życia w mukowiscydozie
<b>CFTR</b>	ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regulator przewodnictwa przez błonowego w mukowiscydozie
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charaktrystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CT</b>	ang computed tomography, tomografia komputerowa
<b>CYP3CA</b>	cytochrom P450, rodzina 3, podrodzina A
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECFS</b>	European Cystic Fibrosis Society
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>F/F</b>	homozygota pod względem mutacji F508del
<b>F/RF</b>	heterozygota z zachowaniem rezydualnej funkcji białka
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FEV1</b>	ang. forced expiratory volume in 1 second, wymuszona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GFR</b>	ang. glomerular filtration rate; tempo przesączu kłębuszkowego

<b>GGN</b>	górná granica normy
<b>GGT</b>	gamma glutamyl transpeptydaza
<b>GKS</b>	glikokortykosteroid
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HGB</b>	hemoglobina
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVA</b>	iwakaftor
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KOMPAS</b>	Rekomendacji postępowania w mukowiscydozie dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LUM</b>	lumakator
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MMRM</b>	model mieszany dla powtarzalnych pomiarów
<b>MRI</b>	ang magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PEx</b>	ang pulmonary exacerbations, zaostrzenia płucne
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POZ</b>	podstawowa opieka zdrowotna
<b>ppFEV1</b>	ang. percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second, procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy

<b>PTM</b>	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RBH NHS</b>	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RF</b>	funkcja rezydualna (ang. residual function)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>sGSK</b>	glikokortykosteroid systemowy
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consotium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>SoC</b>	ang. standard of care, standard postępowania z pacjentem
<b>SwCl</b>	ang sweat chloride, chlorki w pocie
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TEZ</b>	tezakaftor
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>wGSK</b>	glikokortykosteroid wziewny
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	29
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>32</b>
4.1. <b>Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....</b>	<b>32</b>
4.1.1. <b>Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....</b>	<b>32</b>
4.1.2. <b>Ocena strategii wyszukiwania .....</b>	<b>33</b>
4.1.3. <b>Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....</b>	<b>34</b>
4.1.3.1. <b>Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....</b>	<b>35</b>
4.1.3.2. <b>Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....</b>	<b>41</b>
4.1.4. <b>Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....</b>	<b>42</b>
4.2. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>43</b>
4.2.1. <b>Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....</b>	<b>43</b>
4.2.1.1. <b>Wyniki analizy skuteczności .....</b>	<b>43</b>
4.2.1.2. <b>Populacja pediatryczna 6-11 lat .....</b>	<b>44</b>
4.2.1.3. <b>Populacja homozygotyczna F/F w wieku 12+ .....</b>	<b>48</b>
4.2.1.4. <b>Populacja heterozygotyczna F/RF w wieku 12+ .....</b>	<b>52</b>

4.2.1.5.	Podsumowanie analizy klinicznej .....	55
4.2.2.	<b>Informacje na podstawie innych źródeł .....</b>	<b>56</b>
4.2.2.1.	<b>Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>56</b>
4.2.2.2.	<b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>60</b>
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>61</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
5.2.1.	Wyniki analizy progowej .....	63
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	69
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>77</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>87</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>88</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.03.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.215.2021.11.

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Symkevi (tezaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404
  - Symkevi (tezaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102
  - Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503
  - Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201
- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Symkevi (tezaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404 – [REDACTED]
- Symkevi (tezaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102 – [REDACTED]
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503 – [REDACTED]
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irlandia

---

Wnioskodawca

Vertex Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.

ul. Ludwika Waryńskiego, 3A

00-645, Warszawa

Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2021 r., znak PLR.4500.215.2021.11. (data wpływu do AOTMiT 30.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg + 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404
- Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg + 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwafaktoru w skojarzeniu z iwafaktorem (ICD-10 E84)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22 kwietnia 2021 roku, znak OT.4231.17.2021.MKS.14.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 5.05.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco® (Iwakaftor) w terapii pacjentów  $\geq 6$  r.ż. z mukowiscydozą, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 15.01.2021 r.
- Analiza kliniczna dla Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco® (Iwakaftor) w terapii pacjentów  $\geq 6$  r.ż. z mukowiscydozą, [REDACTED], Wersja 1.1, Kraków, 19.01.2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco® (Iwakaftor) w terapii pacjentów  $\geq 6$  r.ż. z mukowiscydozą, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, Styczeń 2021 r.
- Analiza wpływu budżet dla Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco® (Iwakaftor) w terapii pacjentów  $\geq 6$  r.ż. z mukowiscydozą, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, Styczeń 2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco® (Iwakaftor) w terapii pacjentów  $\geq 6$  r.ż. z mukowiscydozą, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 22.01.2021 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Symkevi

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404 Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102															
<b>Kod ATC</b>	R07AX31 - Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego															
<b>Substancja czynna</b>	tezakaftor + iwakaftor															
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwafaktorem (ICD-10 E84)”.															
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dorośli, młodzieź i dzieci w wieku co najmniej 6 lat powinni otrzymywać dawkę leku zgodnie z tabelą:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat</th> </tr> <tr> <th>Wiek</th> <th>Rano (1 tabletki)</th> <th>Wieczorem (1 tabletki)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 do &lt; 12 lat, masa ciała &lt; 30 kg</td> <td>50 mg tezakaftoru/ 75 mg iwakaftoru</td> <td>75 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>6 do &lt; 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg</td> <td>100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru</td> <td>150 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 lat</td> <td>100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru</td> <td>150 mg iwakaftoru</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dawkę poranną i wieczorną należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze.</p>	Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat			Wiek	Rano (1 tabletki)	Wieczorem (1 tabletki)	6 do < 12 lat, masa ciała < 30 kg	50 mg tezakaftoru/ 75 mg iwakaftoru	75 mg iwakaftoru	6 do < 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg	100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru	≥ 12 lat	100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru
Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat																
Wiek	Rano (1 tabletki)	Wieczorem (1 tabletki)														
6 do < 12 lat, masa ciała < 30 kg	50 mg tezakaftoru/ 75 mg iwakaftoru	75 mg iwakaftoru														
6 do < 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg	100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru														
≥ 12 lat	100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru														
<b>Droga podania</b>	doustnie															
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Tezakaftor jest wybiórczym korektorem CFTR, który wiąże się z pierwszą domeną obejmującą błonę (ang. first membrane spanning domain, MSD-1) białka CFTR. Tezakaftor ułatwia przetwarzanie i transport na poziomie komórkowym normalnych oraz wielu zmutowanych postaci białka CFTR (w tym F508del-CFTR), zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki, co prowadzi do zwiększenia transportu jonów chlorkowych w warunkach in vitro.</p> <p>Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (wpływa na bramkowanie), zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Aby iwakaftor mógł działać, białko CFTR musi być obecne na powierzchni komórki. Iwakaftor może wzmacniać działanie białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki dzięki tezakaftorowi, prowadząc do dodatkowego zwiększenia transportu jonów chlorkowych w porównaniu z dowolną z tych substancji czynnych podawanych w monoterapii.</p> <p>Substancje czynne w skojarzeniu działają na nieprawidłowe białko CFTR, zwiększając ilość i aktywność białka CFTR na powierzchni komórek i w następstwie zwiększając grubość warstwy płynu na powierzchni tkanek układu oddechowego oraz częstość ruchu rzęsek komórek ludzkiego nabłonka oskrzelowego w badaniach in vitro (ang. human bronchial epithelial cells, HBE) pochodzących od pacjentów chorych na mukowiscydozę, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del.</p> <p>Dokładne mechanizmy, dzięki którym tezakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, są nieznane</p>															

Źródło: ChPL Symkevi

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Kalydeco

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503 Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201													
<b>Kod ATC</b>	R07AX02 - inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego													
<b>Substancja czynna</b>	iwakaftor													
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwafaktoru w skojarzeniu z iwafaktorem (ICD-10 E84)”.													
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody, w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu CFTR.</p> <p>Dawkowanie iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego tezakaftorem i iwakaftorem:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Rano</th> <th>Wieczorem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 do &lt; 12 lat, masa ciała &lt; 30 kg</td> <td>Jedna tabletkę zawierającą 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru</td> <td>Jedna tabletkę zawierającą 75 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>6 do &lt; 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg</td> <td>Jedna tabletkę zawierającą 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru</td> <td>Jedna tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 lat</td> <td>Jedna tabletkę zawierającą 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru</td> <td>Jedna tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcz.</p>		Wiek	Rano	Wieczorem	6 do < 12 lat, masa ciała < 30 kg	Jedna tabletkę zawierającą 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierającą 75 mg iwakaftoru	6 do < 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg	Jedna tabletkę zawierającą 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru	≥ 12 lat	Jedna tabletkę zawierającą 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru
Wiek	Rano	Wieczorem												
6 do < 12 lat, masa ciała < 30 kg	Jedna tabletkę zawierającą 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierającą 75 mg iwakaftoru												
6 do < 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg	Jedna tabletkę zawierającą 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru												
≥ 12 lat	Jedna tabletkę zawierającą 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru												
<b>Droga podania</b>	doustnie													
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania (wymienionych w punkcie 4.1) powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału.</p> <p>Iwakaftor zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji R117H genu CFTR, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki.</p> <p>Odpowiedzi obserwowane in vitro dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję białka CFTR z mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi.</p> <p>Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.</p>													

Źródło: ChPL Kalydeco

## 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Symkevi

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 października 2018
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.
<b>Status leku sierocego</b>	tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Symkevi

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Kalydeco

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	23 lipca 2012
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Tabletki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (ang.: Cystic Fibrosis, CF) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu mukowiscydozowego błonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R,</li> <li>w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.</li> <li>w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu dorosłych i młodzieży z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFRT</li> </ul> <p><u>Granulat:</u></p> <p>Produkt leczniczy Kalydeco w postaci granulatu jest wskazany do stosowania u niemowląt w wieku co najmniej 4 miesięcy, małych dzieci i dzieci z mukowiscydozą (ang.: Cystic Fibrosis, CF) o masie ciała od 5 kg do mniej niż 25 kg, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R</p>
<b>Status leku sierocego</b>	tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Kalydeco

W ChPL Symkevi i Kalydeco w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), przedstawionym w dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA);
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowo, w ChPL Kalydeco wspomniano, iż podmiot odpowiedzialny został zobowiązany po wprowadzeniu produktu do obrotu do wykonania następujących czynności zgodnie z określonym harmonogramem: długoterminowe badanie skuteczności porównujące progresję choroby u dzieci z mukowiscydozą, z określoną mutacją bramkowania mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), w wieku od 2 do 5 lat w chwili rozpoczęcia leczenia produktem Kalydeco, z progresją choroby u dzieci z mukowiscydozą, z dopasowanej podgrupy, które nigdy nie otrzymywały produktu Kalydeco (raport końcowy: grudzień 2023).

Lek Kalydeco został dopuszczony przez EMA do obrotu w ramach procedury rejestracji przyspieszonej (ang. accelerated approval), oznacza to, że jest to lek o dużym znaczeniu dla zdrowia publicznego.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) dokonała rejestracji Symkevi (Symdeko) we wskazaniu uwzględniającym pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub mają co najmniej jedną mutację w genie CFTR, który reaguje na tezaftor/iwakaftor na podstawie badań in vitro i/lub dowodów klinicznych<sup>1</sup>.

Natomiast w przypadku Kalydeco, FDA dokonała rejestracji leku we wskazaniu uwzględniającym leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych tylko z jedną mutacją w genie CFTR, który reaguje na iwakaftor w badaniach klinicznych i/lub in vitro<sup>2</sup>.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Symkevi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Terapia produktem leczniczym Kalydeco była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Pierwsza ocena dotyczyła objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco; iwacaftor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84, w populacji chorych w wieku 6 lat i starszych. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie iwakaftoru.

Kolejna ocena dotyczyła analogicznego wskazania jak we wcześniejszym zleceniu, z tym, że populacja obejmowała chorych w wieku 12 miesięcy i starszych. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie iwakaftoru, pod warunkiem opracowania programu opieki koordynowanej nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą oraz znaczącego obniżenie ceny leku, natomiast rekomendacja Prezesa Agencji była negatywna.

<sup>1</sup> Highlights of Prescribing Information Symdeko FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210491lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210491lbl.pdf)

<sup>2</sup> Highlights of Prescribing Information Kalydeco FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/203188s029\\_207925s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203188s029_207925s008lbl.pdf)

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące Kaftrio i Kalydeco

Nr i data wydania	Opinia RP
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2019 z dnia 14 października 2019 roku:</b>  <a href="#">SRP/88/2019/kalydeco</a></p>	<p>„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalydeco (ivacaftorum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606,</li> <li>• Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205,</li> <li>• Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem opracowania programu opieki koordynowanej nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą. Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za konieczne znaczące obniżenie ceny leku. Rada uważa, że stosowanie leku powinno stanowić element kompleksowego programu skoordynowanej opieki nad chorymi z mukowiscydozą.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 86/2019 z dnia 17 października 2019 r.:</b>  <a href="#">REK/86/2019/kalydeco</a></p>	<p>„Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalydeco (iwakaftor), granulaty w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205;</li> <li>• Kalydeco (iwakaftor), granulaty w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103;</li> <li>• Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”.  Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku:</b>  <a href="#">SRP/92/2015/kalydeco</a></p>	<p>„Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor), tabl. powl., 150 mg, 56 szt., kod EAN 5909991200725, w ramach programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”.</p> <p>Uzasadnienie: Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) dla stosowania produktu Kalydeco wielokrotnie przekracza próg przyjęty w Polsce dla technologii efektywnych kosztowo. Rozpatrywany lek jest finansowany w zaledwie 1 kraju (Grecji) o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita, w pozostałych 6 nie jest finansowany ze środków publicznych. W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.”</p>
<p><b>Rekomendacja nr 54/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.:</b>  <a href="#">REK/54/2015/kalydeco</a></p>	<p>„Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwacaftor) tabl. powl.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz oceny ekonomicznej i potencjalnych kosztów stosowania wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych w ramach proponowanego programu.”</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania Symkevi

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Tabela 7. Wnioskowany sposób finansowania Kalydeco

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	włączenie do obecnie istniejącej grupy limitowej „1216.0 Iwakaftor”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 8. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]



<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	
<b>Monitorowanie leczenia rawulizumabem</b>	

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.

#### Grupa limitowa

Aktualnie w Polsce nie jest objęty refundacją żaden produkt leczniczy, który ma to samo wskazanie lub przeznaczenie oraz zbliżoną skuteczność do preparatu Symkevi. Lek Kalydeco był już przedmiotem oceny Agencji i pomimo rozbieżnych stanowisk Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości, jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy ICD-10 E84)” od listopada 2020. Należy jednak podkreślić, iż wnioskowana postać Kalydeco (opakowanie zawierające 28 tabletek powlekanych 150 mg lub 75 mg) nie jest aktualnie objęta refundacją, a kryteria dostępności w ramach programu lekowego są rozłączne z wnioskowanym wskazaniem, gdyż refundacja leku Kalydeco zawężona jest do pacjentów z potwierdzonym wystąpieniem przynajmniej jednej z mutacji bramkujących genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianych produktów leczniczych do poszczególnych grup limitowych.

#### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Kod ICD-10 E84 –zwłóknienie torbielowate.

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis – CF) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia, dotyczącą głównie układów oddechowego i pokarmowego. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), który stanowi integralną strukturę błonową i jest kanałem chlorkowym komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panegzokrynopatia).

Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym. Zmiany w układzie oddechowym: zwiększone wydzielanie śluzu, przewlekłe zakażenia bakteryjne (gęsta i lepka wydzielina zalegająca w oskrzelach stanowi dobrą pożywkę dla bakterii i innych patogenów) → niedodma segmentowa, powstanie rozstrzeni torbieli (podopłucnowe są częstą przyczyną odmy). Rozwijają się także przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z obecnością polipów. Zmiany w układzie pokarmowym dotyczą głównie trzustki: zastój soku trzustkowego i spadek jego pH → aktywacja enzymów proteolitycznych → stan zapalny → poszerzenie przewodów → włóknienie → niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, po kilkunastu latach cukrzyca. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów). Mukowiscydoza prowadzi również do zmian w wątrobie, przeważnie do rozwoju ognisk stłuszczenia, lecz może dojść także do marskości żółciowej. U dorosłych chorych lepka wydzielina w jelicie cienkim jest przyczyną bólu brzucha. Zmiany w innych narządach: zablokowanie światła i zatrzymanie rozwoju nasieniowodów; zaburzenie zwrotnego wchłaniania chloru i wtórnie sodu w przewodach gruczołów potowych zwiększa zawartość NaCl w pocie.

AWA OT.4331.45.2019, Mazurek 2020,

### Rozpoznanie

Kryteria rozpoznania mukowiscydozy są takie same zarówno u dorosłych jak i u dzieci, u których stwierdza się typowe kliniczne objawy choroby lub występowanie CF u rodzeństwa i/lub rodziców (dodatni wywiad rodzinny) i potwierdza się w  $\geq 1$  z następujących badań laboratoryjnych:

- stężenie jonu chlorkowego w pocie  $\geq 60$  mmol/l w 2 pomiarach wykonanych w różnych dniach. U osób ze stężeniem 30–60 mmol/l wskazane jest badanie genetyczne, a u pacjentów ze stężeniem  $< 30$  mmol/l dalsza diagnostyka tylko w razie typowych objawów. Test może nie być wiarygodny u chorych z obrzękami w wyniku niedoboru białka lub przyjmujących glikokortykosteroidy. Zwiększone stężenie jonu chlorkowego w pocie może towarzyszyć także innym chorobom (np. niewydolności kory nadnerczy, jadłowstrętowi psychicznemu, atopowemu zapaleniu skóry, niedoczynności tarczycy, niedoczynności przytarczyc, moczowce prostej nerkowej, niedożywieniu, hipogammaglobulinemii), ale ich obraz kliniczny jest zazwyczaj odmienny niż mukowiscydozy;
- badania genetyczne w celu identyfikacji mutacji obu alleli genu CFTR (zalecane u wszystkich chorych; ma podstawowe znaczenie w przypadku niediagnostycznego wyniku testu potowego);
- nieprawidłowy wynik pomiaru przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa (badanie niewykonywane w Polsce).

Dodatковым narzędziem diagnostycznym są badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy (CF NBS), które zostały wprowadzone w 2009 r. w całej Polsce. Badanie to nie zwalnia jednak z czujności diagnostycznej. Istnieje bowiem możliwość wystąpienia przypadków dzieci „ominiętych przez przesiew” (nawet do 5%). Obecnie w Polsce stosowana jest strategia IRT/DNA, polegająca na pobraniu kilku kropel krwi na specjalną bibułę filtracyjną, a następnie w laboratorium badane jest stężenie immunoreaktywnej trypsyny (IRT). Stężenie przekraczające 99,4 centyli jest wskazaniem do badania genetycznego tej samej próbki krwi w kierunku obecności zmutowanych alleli genu CFTR. W przypadku obecności mutacji w jednym lub obu allelach genu CFTR dziecko wzywane jest do ośrodka referencyjnego na konsultację weryfikacyjną. Po potwierdzeniu rozpoznania pacjent zostaje objęty opieką specjalistyczną ośrodka mukowiscydozy. Rodzeństwo nowo rozpoznanych

pacjentów powinno być również wezwane do ośrodków referencyjnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia choroby. Obecnie stosowany w Polsce schemat IRT/DNA z rozszerzonym panelem analizy DNA daje możliwość wczesnego rozpoznania CF, nawet u dzieci z prawidłowymi wartościami testów potowych. Wczesne rozpoznanie pozwala na włączenie leczenia żywieniowego i fizjoterapii często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, co korzystnie wpływa na rokowanie.

*KOMPAS 2017, Mazurek 2020*

Równie istotna jest ocena kliniczna obejmująca m.in. ocenę układu oddechowego (posiewy z dróg oddechowych w kierunku patogenów związanych z mukowiscydozą, odpowiednie dla wieku badania czynnościowe i obrazowe układu oddechowego), a także nieinwazyjną diagnostykę zewnątrzwydzielniczej czynności trzustki.

*Ciastkowska 2017*

## Klasyfikacja

Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 różnych mutacji genu CFTR, jednak tylko 346 z nich jest powiązanych z mukowiscydozą. Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmów prowadzących do zakłócenia funkcji białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych. Najczęstszą z mutacji genu CFTR w Polsce jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 – F508 del (62% wszystkich zmutowanych alleli). Castellani i wsp. dokonali podziału mutacji ze względu na konsekwencje kliniczne, gdzie wyróżnia się 6 klas mutacji genu CFTR. Klasy mutacji genu CFTR przedstawiono w tabeli poniżej. Należy podkreślić, iż od czasu opracowania modulatorów CFTR w klasyfikacji uwzględniono kolejną klasę mutacji – VII – obejmującą duże delecje i mutacje przesuwające ramkę odczytu, które nie są niepodatne na farmakoterapię. Opisana klasyfikacja stanowi jedynie pewne uproszczenie, gdyż większość mutacji nie jest ograniczonych wyłącznie do jednej klasy.

**Tabela 9. Klasy mutacji CFTR wg sposobu, w jaki zaburzają funkcję białka CFTR**

Klasa mutacji	Typ defektu białka i jego konsekwencje	Przykładowe mutacje
<b>Klasa I</b>	Zaburzenia syntezy białka, powstawanie wadliwego białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	G542X, R553X, 394delTT, 1717- 1G>A, R1162X
<b>Klasa II</b>	Zaburzenia dojrzewania białka (zaburzenia ilościowe)	F508del, N1303K, I507del, G85E
<b>Klasa III</b>	Zaburzenie regulacji kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	G551D, S1251N, G551S
<b>Klasa IV</b>	Zaburzenia przewodnictwa kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	R117H, R334W, R347P
<b>Klasa V</b>	Szybsza degradacja białka, zmniejszona ilość białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	3849+10kbC>T, A455E
<b>Klasa VI</b>	Defekt oddziaływań pomiędzy kanałami CFTR a innymi kanałami w szczytowej części błony komórkowej (zaburzenia ilościowe)	C.120del23, 1811+1.6kbA>G, Q1412X, N287Y

Pacjenci z co najmniej jedną mutacją klasy IV lub V mają zwykle późniejszy początek choroby, niższe wartości chlorków w pocie, wolniejszy spadek czynności płuc, rzadsze występowanie zakażeń przewlekłych oraz cukrzycy związanej z mukowiscydozą. Mutacje te, umożliwiając resztkową czynność białka CFTR i nazywane są mutacjami funkcji rezydualnej (RF, z ang. residual function). Pozostałe mutacje, które powodują całkowity brak funkcji, lub znikome działanie białka CFTR, nazywane są mutacjami minimalnych funkcji. Dokonano również podziału mutacji w zależności od stopnia utraty transportu chlorków. Całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków CFTR jest określana jako „minimalna funkcja” CFTR (klasa I, II i III). Niecałkowita utrata transportu chlorków, w której pośredniczy CFTR, jest określana jako „funkcja rezydualna” CFTR (klasa IV i V).

*Ciastkowska 2017, De Boeck 2019, EMA EPAR-Variation Symkevi 2020, KOMPAS 2017*

## Epidemiologia

Mukowiscydoza to najczęściej występująca u osób rasy kaukaskiej choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 353 urodzeń (Irlandia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allela zmutowanego genu stanowią 2-5% osób rasy białej. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Środkowej i Północno-Zachodniej.

W Polsce szacuje się, że co 35. osoba jest nosicielem uszkodzonego genu, odpowiedzialnego za występowanie mukowiscydozy, jednak choroba ujawnia się wyłącznie u osób, które odziedziczyły nieprawidłowe geny od obojga rodziców. Na podstawie danych wynikających z programu CF NBS przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie.

*AWA OT.4331.45.2019, PTM 2019*

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków w Polsce od 2009 roku oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę.

Na podstawie danych GUS przedstawiono liczbę zgonów w Polsce na mukowiscydozę w latach 2000-2016. Z danych wynika, że średnia roczna liczba zgonów oscyluje między 15 (2003, 2004, 2007, 2009) a 26 osób rocznie (2013). Liczba ta zmienia się z roku na rok, przy czym nie zauważa się żadnego systematycznego trendu. Przechodząc do średniej wieku zgonu pacjenta, znajduje się ona w przedziale od ok. 11 do 25,5 lat. Należy jednak podkreślić, iż w pomiarze tym odnotowano postęp – wiek zgonu w 2016 wzrósł o 60%–70% w stosunku do 2000 roku (25 lat vs 14,7lat). Zauważalna zmiana zachodzi również w odniesieniu do odsetka zmarłych na mukowiscydozę chorych poniżej 18 r.ż. – na początku XXI wieku, odsetek ten zbliżał się do 60%, podczas gdy w drugiej dekadzie spadł do 20%–30% (z wyjątkiem 2016 roku, kiedy wzrósł jednorazowo do 40%).

*PTM 2019*

Biorąc pod uwagę wnioskowaną populację, pacjenci heterozygotyczni pod względem F508del i mutacją RF stanowią około 5% całkowitej populacji chorych z mukowiscydozą, natomiast homozygotyczna populacja pacjentów pod względem mutacji F508del to około 45% ogólnej populacji chorych.

*EMA Orphan Maintenance Assessment Report Kaftrio 2021*

## Rokowanie

Mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową, co prowadzi do szeregu objawów, komplikacji i chorób współistniejących, które są konsekwencjami choroby podstawowej. O długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę decydują przede wszystkim dysfunkcje w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju. Na przebieg choroby wpływa wiele czynników, dlatego nasilenie zmian u chorych, nawet z tymi samymi mutacjami genetycznymi, nie jest jednakowe. Najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce przeciętnie ~22. r.ż.), dlatego już od momentu rozpoznania choroby, pacjenci muszą podjąć leczenie i rehabilitację, a także realizować zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom płuc. W przebiegu choroby dochodzi także do okresowych zaostrzeń. Pogarsza się wtedy stan ogólny pacjenta, nasila się kaszel, duszność oraz zwiększa ilość lub zmienia charakter odkrztuszonej wydzieliny, czy pojawia się gorączka. Występują również powikłania mukowiscydozy ze strony układu oddechowego, m.in.: niedodma, odma opłucnowa, krwioplucie, nadciśnienie płucne, jak i pozapłucne związane najczęściej z układem pokarmowym.

*Ciastkowska 2017, Mazurek 2020, PTM 2019*

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów ze stwierdzoną mukowiscydozą wraz z podkodami ICD-10 (E84.0 – Zwłóknienie wielotorbielowate z objawami płucnymi (postać płucna); E84.1 – Zwłóknienie wielotorbielowate z objawami jelitowymi (postać brzuszna); E84.8 – Zwłóknienie wielotorbielowate z innymi objawami; E84.9 – Zwłóknienie wielotorbielowate, nie określone) w latach od 2016-2020 według danych pozyskanych od NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ bez wyszczególnienia typu mutacji – całość populacji z mukowiscydozą**

Wskazanie	Wiek	2016	2017	2018	2019	2020*
CF (wraz z podkodami)	Razem	2 235	2 362	2 472	2 563	1 843
	od 6 do <12 r.ż	463	473	480	503	403
	od 12 do <18 r.ż	378	358	362	369	308
	≥18 r.ż	716	704	751	819	639
E84.0	od 6 do <12 r.ż	184	228	191	178	108
	od 12 do <18 r.ż	187	205	166	283	89
	≥18 r.ż	469	465	509	530	374
E84.1	od 6 do <12 r.ż	10	16	14	16	9
	od 12 do <18 r.ż	16	12	19	29	12
	≥18 r.ż	27	20	24	25	24
E84.8	od 6 do <12 r.ż	115	61	95	110	95
	od 12 do <18 r.ż	95	60	89	158	93
	≥18 r.ż	45	37	47	47	54
E84.9	od 6 do <12 r.ż	154	168	180	199	161
	od 12 do <18 r.ż	80	81	88	242	95
	≥18 r.ż	175	182	171	217	187

\*dane pozyskane z pierwszej połowy roku

Na podstawie danych uzyskanych od NFZ dokonano również analizy świadczeń udzielanych pacjentom z mukowiscydozą. Postanowiono zaprezentować świadczenia najczęściej udzielane pacjentom wraz z podkodami ICD-10 właściwymi dla mukowiscydozy – wśród nich obok świadczeń w zakresie leczenia mukowiscydozy znajduje się żywienie dojelitowe w warunkach domowych i hospitalizacja pediatryczna. Przedstawiono również liczbę podań tobramycyny w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłych zakażeń płuc oraz przeprowadzonych przeszczepów płuc co stanowi kryterium wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Analiza liczby świadczeń udzielonych pacjentom oraz produktów leczniczych zrefundowanych w ramach programów lekowych z rozpoznaniem właściwym dla mukowiscydozy (głównym lub towarzyszącym) wg danych NFZ**

Wskazanie	Rodzaj świadczenia	2016	2017	2018	2019	2020*
<b>ŚWIADCZENIA NAJCZĘSTSZE</b>						
E84.0	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE LECZENIA MUKOWISCYDOZY	787	800	788	782	337
	ŻYWIENIE DOJELITOWE W WARUNKACH DOMOWYCH	1446	863	445	413	680

E84.8	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE LECZENIA MUKOWISCYDOZY	898	476	1014	1019	476
	PEDIATRIA – HOSPITALIZACJA	0	987	1151	1386	680
E84.9	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE LECZENIA MUKOWISCYDOZY	1598	1570	1641	1769	1028
	CHOROBY PŁUC DZIECIĘCE – HOSPITALIZACJA	117	700	696	808	390
	ŻYWIENIE DOJELITOWE W WARUNKACH DOMOWYCH	0	1491	465	204	912
<b>TOBRAMYCYNA PRZYJMOWANA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.27</b>						
E84.0	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	195	292	262	332	141
E84.1	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	0	1	4	0	1
E84.8	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	188	25	144	166	98
E84.9	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	119	104	136	188	100
<b>PRZESZCZEP PŁUC</b>						
E84.0	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	6	11	0
E84.0	PODWARIANT B - ZABIEG Z ZASTOSOWANIEM ECMO	0	0	2	1	0
E84.0	ROZLICZENIE ZA ZGODĄ PŁATNIKA - ŚRODKI BUDŻETOWE	0	0	0	1	1
E84.0	WARIANT 1 - PRZESZCZEPIENIE JEDNEGO PŁUCA	0	0	0	1	0
E84.0	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISCYDOZĄ	2	1	9	14	0
E84.8	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	0	0	0
E84.9	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISCYDOZĄ	1	0	0	0	0
E84.9	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	1	0	1
E84.9	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISCYDOZĄ	1	0	1	0	0

Tabela 12. Zestawienie liczby pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.27 („Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą ICD-10 E84”) wg danych NFZ

Rok	Liczba	Średni wiek pacjenta
2020	47	19
2019	26	23
2018	26	17
2017	21	21
2016	9	12

Tabela 13. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla CF

CF u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T		
Pytanie z formularza	Ekspert kliniczny	Odpowiedź
Obecna liczba chorych w Polsce	[REDACTED]	2000 (szacunek)
	[REDACTED]	Szacunkowo populacja chorych na mukowiscydozę to 2000 osób, w tym około 250 osób mogących spełniać kryteria wyłączeniowe w zakresie wieku i mutacji CFTR
	[REDACTED]	1500
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	[REDACTED]	70-80
	[REDACTED]	Okolo 80
	[REDACTED]	80
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	[REDACTED]	31%  (w przypadku objęcia refundacją technologii lekowej Kafrio + Kalydeco, odsetek osób stosujących ocenianą technologię byłby znacząco niższy, szacunkowo nawet o 70-80% od podanej powyżej wartości)
	[REDACTED]	Okolo 12,5% całej populacji chorych
	[REDACTED]	32%

Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	[REDACTED]	Dane są szacunkiem własnym Fundacji Oddech Życia. Zostały wyliczone na podstawie danych z nie działającego już rejestru pacjentów z mukowiscydozą oraz danych aktualnie prowadzonych badań przesiewowych, skorygowane o wiek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w omawianym schemacie, posiadane mutacje oraz przeciwwskazania i wykluczenia
	[REDACTED]	Szacunki własne na podstawie danych z raportu „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy, Warszawa 2019, bazy beneficjentów PTWM oraz częstości występowania mutacji CFTR w populacji polskiej (dane historyczne z rejestru mukowiscydozy 2012 r), dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy
	[REDACTED]	Europejski Rejestr Mukowiscydozy (Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy)

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM), <https://pcfs.pl/>
- European Cystic Fibrosis Society (ECFS), <https://www.ecfs.eu/>
- Cystic Fibrosis Foundation (CFF), <https://www.cff.org/>
- Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals (RBH NHS), <https://www.rbht.nhs.uk/>
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz>
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>
- Alberta Health Services (AHS), <https://www.albertahealthservices.ca/>
- Guidelines International Network (GIN); <http://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- Trip DataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- DynaMed Plus <http://www.dynamed.com>
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium <https://cpicpgx.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 25 maja 2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: cystic fibrosis, CF, guidelines, consensus, recommendations.



Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTM 2019*</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p><u>Polski system opieki nad chorymi na mukowiscydozę, terapia farmakologiczna.</u></p> <p>Obecnie dostępne w Polsce leczenie farmakologiczne chorych na mukowiscydozę ma charakter wyłącznie objawowy. Według danych z Rejestru Mukowiscydozy, obejmuje ono przede wszystkim terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki), suplementację enzymów trzustkowych, doraźne leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne, a także suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, probiotyki, dietę hiperkaloryczną.</p> <p><u>Europejskie standardy leczenia mukowiscydozy, terapia farmakologiczna.</u></p> <p>Pierwotne zakażenie bakteryjne: preferowane opcje terapeutyczne to: trwająca 28 dni terapia tobramycyną w roztworze do inhalacji (polski program terapeutyczny leczenia tobramycyną wziewną nie dopuszcza zastosowania leku w celu eradykacji pierwotnego zakażenia) lub trwające do 3 miesięcy leczenie skojarzone kolistyną w formie nebulizacji oraz ciprofloksacyną podawaną doustnie. Inną opcją jest antybiotykoterapia dożylna.</p> <p>Przewlekłe zakażenie dróg oddechowych: antybiotyk w postaci wziewnej. W Polsce najczęściej stosowana jest kolistyna. Innym leczeniem stanów przewlekłych jest stosowanie tobramycyny w postaci wziewów. Oprócz antybiotykoterapii, stosowane jest farmakologiczne leczenie mukolityczne oraz nawilżające drogi oddechowe, a także dieta, leki i suplementy redukujące niedobory żywieniowe. Mukolityki są lekami pierwszego rzutu w leczeniu chorych na CF, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Lekami o udowodnionej skuteczności są jedynie dornaza alfa i hipertoniczny roztwór NaCl.</p> <p>W ostatnich latach, wraz z odkryciem modulatorów CFTR, intensywnie rozwijane są możliwości personalizowanego leczenia chorych na CF z zastosowaniem leków ukierunkowanych na poszczególne mutacje genu CFTR. Jeden z nich, iwakaftor, wzmacniacz CFTR, wykazał skuteczność kliniczną u chorych z mutacją bramkującą G551D, który to typ mutacji jest stwierdzany u blisko 5% chorych na świecie (w Polsce mutację tą posiada ok 0,5% chorych). Lek ten zwiększa transport jonów, czego odzwierciedleniem jest zmniejszenie stężenia anionów chlorkowych w pocie, a przede wszystkim poprawa wskaźników klinicznych, takich jak czynność płuc i częstość występowania zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. W innym rodzaju mutacji – <b>F508del</b> (która występuje w Polsce najczęściej), jest wycelowany drugi lek, będący kombinacją iwakaftoru z lumakafteorem czyli połączeniem wzmacniacza i korektora CFTR razem. Korzyść kliniczna ze stosowania iwakaftoru/lumakafteoru u chorych na mukowiscydozę z mutacją F508del polega również na ograniczeniu zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej i poprawie czynności płuc. Leczenie może być zastosowane już u <b>młodych pacjentów</b>, zanim rozwinie się pełne spektrum powikłań i zaostrzeń.</p> <p><u>Transplantacje płuc i wątroby.</u></p> <p>Stanowią ważną opcję terapeutyczną chorych na mukowiscydozę w schyłkowym stadium choroby, kiedy wyczerpano już wszystkie możliwości leczenia zachowawczego. Takie postępowanie daje szansę na wydłużenie życia i poprawę jego jakości.</p> <p><u>Kompleksowa opieka koordynowana</u></p> <p>Model opieki, w którym wielu współpracujących ze sobą specjalistów rozstraca planową opiekę nad chorym, kierując się aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego, monitorując na bieżąco jakość opieki i wymieniając informacje na temat chorego. Wśród głównych cech systemu powinno zależeć się stosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego, w tym leczenia wpływającego bezpośrednio na defekty białka, będącego przyczyną choroby.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>KOMPAS 2017**</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><u>Rekomendacje postępowania w CF dla lekarzy POZ.</u></p> <p>W dokumencie przedstawiono obecną strategię przewlekłego leczenia CF. Miejscem stosowania modulatorów białka CFTR (korektory, wzmacniacze) w schemacie terapii jest brak/niedobór/nieprawidłowe białko CFTR.</p> <p>Leki mukolityczne: są lekami pierwszego rzutu w mukowiscydozie, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Preparaty N-acetylo-cysteiny lub ambroksolu stosowane są doustnie lub w nebulizacji. Jednak lekami o udowodnionej skuteczności w CF są jedynie: dornaza alfa (Pulmozyme®) i hipertoniczny roztwór chlorku sodu.</p> <p>Leki rozszerzające oskrzela: u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki). By zapobiec doraźnie skurczowi oskrzeli, najczęściej stosowane są leki krótko działające: przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią, przed wziewnym podaniem antybiotyku, przed nebulizacją hipertonicznego roztworu chlorku sodu.</p> <p>Leki przeciwzapalne: makrolidy (azytromycyna), NLPZ (ibuprofen), czy GKS. Jednakże sGKS i wGKS nie są obecnie stosowane rutynowo jako leki przeciwzapalne w CF, ale mogą być zalecane chorym z towarzyszącą astmą oskrzelową.</p> <p>Antybiotykoterapia: amoksycylina, amoksycylina+kwas klawulanowy, azytromycyna, cyprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna, linezolid, metronidazol, moksyflokscyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol +trimethoprim, tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo, kolistymetast sodowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa, aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji, wankomycyna pozajelitowo, gentamycyna pozajelitowo, meropenem pozajelitowo, amikacyna pozajelitowo, ceftazydym pozajelitowo.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: itrakonazol doustnie, wotikonazol doustnie, amfoterycynę wziewnie, najczęściej razem z GKS</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Przeszczepienie płuc i wątroby: w schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby chorzy na CF, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>ECFS 2018</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><u>Modulatory CFTR jako terapia leżąca u podstaw leczenia wadliwego genu w mukowiscydozie.</u></p> <p>Farmakoterapia CFTR ma na celu zwiększenie ekspresji białka na powierzchni komórki lub jego funkcji. Potencjalnie ta strategia leczenia może wpłynąć na zmianę lub nawet zatrzymanie procesu chorobowego. Obecnie badanych jest kilka leków ukierunkowanych na określone klasy defektów CFTR; dotychczas dwa leki wykazały skuteczność kliniczną: Iwakaftor - należy rozważyć zastosowanie iwakaftoru w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Iwakaftor wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami związanymi z resztkową czynnością białka CFTR.</p> <p>Iwakaftor/lumakaftor - lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych homozygotycznych z <b>mutacjami f508del</b>.</p> <p>Terapia modulatorami wymaga monitorowania bezpieczeństwa, w tym wykonywania testów czynnościowych jako najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, ale także oceny zaćmy u dzieci, a także monitorowania potencjalnych interakcji lek-lek. Iwakaftor i połączenie lumakaftoru z iwakaftorem mogą powodować zaburzenia czynności wątroby. Interakcje typu lek-lek, zwłaszcza po wprowadzeniu korektorów i modulatorów CFTR, są powikłaniami, o których klinicyści powinni wiedzieć, a jeśli to możliwe, należy im zapobiegać dostosowując dawkę.</p> <p>Antybiotykoterapia: w nowych zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> wytyczne zalecają stosowanie tobramycyny wziewnie w skojarzeniu z kolistyną w nebulizacji i cyprofloksacyną doustnie. W zakażeniach przewlekłych stosowana jest wziewna tobramycyna, aztreonam w postaci lizyny oraz kolistyna.</p> <p>Leki mukolityczne: zaleca się stosowanie dornazy alfa, ze względu na jej udowodnioną skuteczność w terapii chorych na CF.</p> <p>Terapia nawilżająca drogi oddechowe: stosuje się inhalacje hipertonicznym roztworem chlorku sodu i mannitolem.</p> <p>Leczenie przeciwzapalne: stosowane są NLPZ. GKS nie wykazały skuteczności u chorych na CF, za wyjątkiem osób ze współistniejącą astmą.</p> <p>Makrolidy (azytromycyna): stosowane są ze względu na ich działanie przeciwzapalne i zwalczające zakażenie.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: zaleca się ich stosowanie z/bez GKS w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej.</p> <p>Przeszczep: stanowi metodę stosowaną w terapii schyłkowej choroby płuc i wątroby u chorych z mukowiscydozą.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>CFF 2018</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy związane z przyjmowaniem modulatorów CFTR z dwiema kopiami mutacji genu f508del.</u></p> <p>Sformułowano warunkowe zalecenia dotyczące leczenia IVA/LUM u <b>dzieci w wieku 6-11 lat</b> niezależnie od wartości FEV1 (bardzo niska pewność dowodów).</p> <p>Uwagi: Decyzje o przepisaniu IVA/LUM mogą się różnić w zależności od kilku czynników. Jednym z czynników jest to, czy pacjenci z prawidłową czynnością płuc odnoszą korzyści z leczenia dzięki zapobieganiu pogorszeniu, a nie poprawie PPFV1. Kolejnym czynnikiem jest zrównoważenie potencjalnych korzyści dla populacji z dobrze udokumentowaną nietolerancją IVA/LUM u pacjentów z zaburzoną czynnością płuc. Dodatkowe rozważania obejmują możliwe interakcje między lekami, ubezpieczenie i koszty dla pacjenta.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Dowody naukowe zostały ocenione przy użyciu podejścia Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) i na podstawie tej analizy sformułowano zalecenia.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniem interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<b>NICE 2020</b> <b>(Pathways)***</b> <u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> nie podano	<p><u>Leczenie i planowanie opieki nad chorymi z mukowiscydozą podczas pandemii COVID-19.</u></p> <p>Zaleca się kontynuację stosowania terapii modulatorami CFTR. Rekomenduje się przeprowadzanie testów czynności wątroby i monitorowania oczu, jeśli jest to konieczne z klinicznego punktu widzenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<b>NICE 2017</b> <u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> nie podano	<p><u>Diagnostyka i postępowanie w mukowiscydozie.</u></p> <p>Leki mukolityczne: zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na CF z towarzyszącą chorobą płuc. Lekiem pierwszego wyboru jest dornaza alfa. W przypadku nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, należy rozważyć terapię skojarzoną z hipertonicznym roztworem chlorku sodu lub monoterapię hipertonicznym roztworem chlorku sodu. U dzieci i młodzieży, którzy nie mogą stosować dornazy alfa i hipertonicznego roztworu chlorku sodu z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie mannitolu w proszku do inhalacji. U dorosłych chorych, mannitol można także zastosować w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, i u których obserwuje się gwałtowny spadek czynności płuc (spadek FEV1 &gt;2% rocznie) i u których inne środki osmotyczne nie są uważane za odpowiednie.</p> <p>Antybiotykoterapia: w przypadku profilaktyki i zakażenia <i>S. aureus</i> zalecana jest flukloksacylina lub inny antybiotyk doustny w ramach leczenia profilaktycznego. W przewlekłych zakażeniach lub zakażeniach szczepami opornymi należy rozważyć zastosowanie długoterminowej antybiotykoterapii (w tym dożylniej). W przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i>, zalecana jest eradykacja doustnym/dożylnym antybiotykiem łącznie z antybiotykiem wziewnym. W przewlekłym zakażeniu zalecane jest stosowanie antybiotyku wziewnego. Należy rozważyć nebulizację kolistyną jako terapię I rzutu. W pozostałych przypadkach można zastosować nebulizację aztreonamem, czy tobramycyną. W leczeniu <i>B. cepacia complex</i> w ramach eradykacji i leczenia przewlekłego zaleca się antybiotykoterapię złożoną z dożylnych postaci leków. Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, czy <i>Mycobacteria</i>.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych w zakażeniu układu oddechowego <i>Aspergillus fumigatus complex</i> u stabilnych chorych na CF. Leczenie należy podjąć u chorych z pogarszającym się stanem zdrowia.</p> <p>Leki przeciwzapalne: u chorych z mukowiscydozą i pogarszającą się funkcją płuc lub powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w obrębie płuc, należy stosować długoterminowe leczenie azytromycyną w dawce immunomodulującej. W przypadku chorych, u których utrzymuje się pogorszenie czynności płuc lub nie ustępują zaostrzenia płucne podczas długotrwałego leczenia azytromycyną, należy przerwać stosowanie leku i rozważyć doustne podanie kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania wGKS w ramach leczenia immunomodulującego u chorych na mukowiscydozę.</p> <p><u>Modulatory CFTR:</u></p> <p>Lumakaftor/iwakaftor: odesłanie do negatywnej (z uwagi na niespełnienie kryterium efektywności kosztów) rekomendacji refundacyjnej NICE z 2016 r.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>W dokumencie NICE zalecenia opatrzone są słowem „offer”. Według przyjętej metodyki, NICE używa słowa „offer”, kiedy jest pewne, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja czyni więcej pożytku niż zła i jest kosztowo-efektywna</i></p>
<b>RBH NHS 2020</b> <u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> nie podano	<p>Terapia lumakaftor/iwakaftor (Orkambi) jest refundowana u dzieci &gt;2 lat, <b>homozygotycznych pod względem mutacji F508del</b> (pomimo negatywnej rekomendacji NICE). W praktyce jednak terapia ta będzie stosowana u chorych w wieku 2–11 lat, ponieważ dzieci w wieku 12 lat i powyżej mogą otrzymywać terapię tezakaftor/iwakaftor (Symkevi), charakteryzującą się lepszym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Terapia <b>tezakaftor/iwakaftor (Symkevi)</b> wykazuje skuteczność zbliżoną do LUM/IVA, lecz przy lepszej tolerancji; ponadto lek ten wykazuje mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii, co umożliwia rozpoczynanie leczenia w warunkach domowych. Terapia refundowana u chorych w wieku 12 lat i powyżej z <b>genotypami homozygotycznymi pod względem mutacji f508del oraz heterozygotycznymi: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272 26A → G oraz 3849 + 10kbC → T.</b></p> <p>Terapia trójskładnikowa eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Trikafta) posiada bardzo korzystne wyniki badań III fazy (korzyść w zakresie porównywalnym do efektu iwakaftoru u chorych z mutacjami bramkowania), u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.</p> <p>Leki mukolityczne: w leczeniu zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, przede wszystkim dornaza alfa oraz – w celu nawilżenia dróg oddechowych – hipertoniczny roztwór chlorku sodu, czy mannitol.</p> <p>Antybiotykoterapia: w zakażeniach <i>S. aureus</i> zaleca się profilaktykę z zastosowaniem flukloksacyliny/amoksycyliny + kwasu klawulanowego lub innego leku, np. z grupy makrolidów. W zakażeniach również stosowana jest flukloksacylina lub antybiotykoterapia złożona (np. przy pierwszym rozpoznaniu zakażenia: meropenem + tobramycyna + teikoplanina; przy ponownej wznowie: ryfampicyna + kwas fusydowy). W leczeniu przewlekłego zakażenia stosowana jest flukloksacylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, kwas fusydowy, ryfampicynę (w terapiach złożonych), kotrimoksazol, lub wankomycynę w nebulizacji. W zakażeniu <i>P. aeruginosa</i> zaleca się eradykację z zastosowaniem cyprofloksacyny doustnie (lub dożylnie w terapii złożonej) + tobramycyny w nebulizacji. W przypadku niepowodzenia eradykacji stosowane są ceftazydym + tobramycyna (leki I rzutu), cyprofloksacylina + kolistyna + tobramycyna. W przewlekłych</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>zakażeniach można także stosować antybiotykoterapię w nebulizacji, aztreonam w postaci lizyny, kolistynę (także w terapii złożonej z tobramycyną). Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, <i>B. cepacia</i>, czy innymi szczepami bakterii. W leczeniu zakażeń, przede wszystkim <i>Mycoplasma</i> i <i>Chlamydia</i> można również zastosować azytromycynę.</p> <p>Leki przeciwzapalne: sGKS zalecane są w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej, ciężkich niepodatnych na leczenie skurczach oskrzeli / schorzeniach małych dróg oddechowych. Stosowanie długotrwałe nie jest zalecane. wGKS zaleca się w przypadku występowania objawowego, świszczącego oddechu, który wymaga regularnego stosowania leków rozszerzających oskrzela. Nie zaleca się długotrwałego stosowania wGKS jako leków przeciwzapalnych u dzieci bezobjawowych. Jako lek przeciwzapalny można również zastosować azytromycynę.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: stosowane głównie w leczeniu zakażenia <i>Aspergillus fumigatus</i>, najczęściej itrakonazol łącznie z sGKS. Leki rozszerzające oskrzela – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

\* rekomendacje zawarte w raporcie „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy”, opracowanym pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (PTM), publikacja ta nie stanowi typowych rekomendacji praktyki klinicznej, ale z uwagi na brak zaktualizowanych wytycznych PTM z 2009 r. oraz poruszenie w raporcie kwestii stosowania modulatorów białka CFTR, zalecenia zawarte w raporcie uwzględniono w przeglądzie wytycznych.

\*\* 1 część dokumentu

\*\*\* celem wytycznych była maksymalizacja bezpieczeństwa pacjentów z mukowiscydozą podczas pandemii COVID-2019

CF – mukowiscydoza (ang. cystics fibrosis); CFF – Cystic Fibrosis Foundation; CFTR – mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); ECFS – European Cystic Fibrosis Society; FEV1 – natężona objętość wydechu w pierwszej sekundzie (ang. forced expiratory volume in 1 second); GKS – glikokortykosteroid; IVA – iwakaftor; KOMPAS – Rekomendacji postępowania w mukowiscydozie dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej; LUM – lumakaftor; NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; POZ – podstawowa opieka zdrowotna; PPFV1 – procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechu; PTM – Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy; RBH NHS – Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals; sGSK – glikokortykosteroid systemowy; wGSK – glikokortykosteroid wziewny

W wymienionych wytycznych dostępne opcje leczenia farmakologicznego chorych na mukowiscydozę mają charakter głównie objawowy. Leczenie objawowe obejmuje m.in.: terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki), doraźne leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne i przeciwgrzybicze. W schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby u chorych na mukowiscydozę, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego zaleca się przeszczep. Autorzy rekomendacji zwracają również uwagę na możliwości personalizowanego leczenia chorych na CF z zastosowaniem leków ukierunkowanych na poszczególne mutacje genu CFTR. W międzynarodowych wytycznych ECFS 2018 podkreślono, iż potencjalnie strategia leczenia oparta na modulatorach CFTR może wpłynąć na zmianę lub nawet zatrzymanie procesu chorobowego.

Wnioskowana technologia tezakaftorem/iwakaftorem (Symkevi) wymieniona jest w wytycznych klinicznych RBH NHS 2020 jako opcja terapeutyczna w mutacji F508del u pacjentów homozygotycznych lub heterozygotycznych mających jedną z następujących mutacji genu CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272 26A → G oraz 3849 + 10kbC → T. Wskazano iż, terapia lekiem Symkevi refundowana jest u chorych w wieku 12 lat i powyżej, należy jednak mieć na uwadze, że wytyczne RBH NHS zostały opracowane przez rozszerzeniem wskazania preparatu Symkevi na pacjentów w wieku 6 lat i powyżej. Dodatkowo, wśród zalet tej terapii podkreślono, iż wykazuje ona skuteczność zbliżoną do lumakaftor/iwakaftor (Orkambi), lecz przy lepszej tolerancji. Ponadto lek Symkevi wykazuje mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii, co umożliwia rozpoczęcie leczenia w warunkach domowych.


Analizując zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych, o genotypie F508del/F508del i F508del/RF, w wytycznych ECFS 2018 wskazano, iż lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych homozygotycznych z mutacjami f508del bez określenia wieku pacjentów. W przypadku mutacji związanych z resztkową czynnością białka CFTR (RF), skuteczność u chorych wykazał iwakaftor. W wytycznych CFF 2018 wydano warunkowe zalecenie dotyczące leczenia iwakaftor/lumakaftor u dzieci w wieku 6-11 lat niezależnie od wartości FEV1.


### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych i 2 stowarzyszeń pacjenckich.

Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię od eksperta klinicznego oraz 2 opinie stowarzyszenia pacjenckiego. Szczegóły opinii ekspertów przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najskuteczniejsza	Technologia najtańsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
	Kaftrio + Kalydeco Orkambi	Kaftrio + Kalydeco: 1% Orkambi: 0,2%	Kaftrio + Kalydeco 38% Orkambi: 21%	Kaftrio + Kalydeco		<p>Kaftrio + Kalydeco: Terapia o szerszym zakresie stosowania w zakresie mutacji CFTR, ale o wyższym progu wieku w porównaniu do terapii Symkevi + Kalydeco. Terapia o wyższej skuteczności.</p> <p>Terapia stosowana u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF)</p> <p>Dane szacunkowe Fundacji Oddech Życia.</p> <p>Orkambi: Preparat o węższym zakresie stosowania u pacjentów w wieku w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del CFTR. Dane szacunkowe Fundacji Oddech Życia.</p>

Ekspert kliniczny	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najskuteczniejsza	Technologia najtańsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
	<p>Dornaza alfa</p> <p>Colistin</p> <p>Tobramycyn</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum</p> <p>Azithromycinum</p> <p>Enzyma pancreatis</p> <p>Sól hipertoniczna</p> <p>Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb)</p>	<p>Dornaza alfa: Ok. 90%</p> <p>Colistin: Ok. 60%</p> <p>Tobramycyn: Ok. 3%</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum: ok. 10%</p> <p>Azithromycinum: Ok 40%</p> <p>Enzyma pancreatis: Ok. 99%</p> <p>Sól hipertoniczna: Ok. 70%</p> <p>Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb): Ok 90%</p>	<p>Dornaza alfa: Ok. 90%</p> <p>Colistin: Ok. 60%</p> <p>Tobramycyn: Ok. 3%</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum: ok. 10%</p> <p>Azithromycinum: Ok 40%</p> <p>Enzyma pancreatis: Ok. 99%</p> <p>Sól hipertoniczna: Ok. 70%</p> <p>Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb): Ok 90%</p>	-	<p>Acidum ursodeoxycholicum</p> <p>Enzyma pancreatis</p> <p>Sól hipertoniczna</p>	<p>Dornaza alfa: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – lek mukolityczny pozwala na leczenie objawowe i podtrzymujące zmian w obrębie układu oddechowego</p> <p>Colistin: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe bakteryjnych zakażeń płuc</p> <p>Tobramycyn: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe bakteryjnych zakażeń płuc</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe marskości wątroby w przebiegu mukowiscydozy</p> <p>Azithromycinum: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe stanu zapalnego w obrębie układu oddechowego</p> <p>Enzyma pancreatis: Technologia jest najtańszą w leczeniu objawowym wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki</p> <p>Sól hipertoniczna: Lek mukolityczny pozwala na leczenie objawowe i podtrzymujące zmian w obrębie układu oddechowego – technologia jest najtańszą opcją, jednak nie jest objęta refundacją</p> <p>Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb): Pozwala na leczenie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach – technologia nie jest objęta refundacją</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.04.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 32), obecnie terapiami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce w docelowej populacji pacjentów są:

- Tobramycyna w ramach programu lekowego B.27 („Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą ICD-10 E84”)
- W ramach refundacji aptecznej wykaz A1, leki refundowane na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym :
  - Kolistyna, Dornaza alfa, Enzymy trzustkowe, Pankreatyna, Kwas ursodeoksycholowy w ramach zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą
  - w ramach zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Bromek ipratropium, Fenoterol + Bromek ipratropium, Azytromycyna
- W ramach refundacji aptecznej wykaz A2, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę:
  - Dieta wysokoenergetyczna
  - Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktów leczniczych Symkevi i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu w ramach ocenianego programu lekowego wskazał standardowe leczenie objawowe realizowane z wykorzystaniem substancji czynnych, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

**Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. Best Supportive Care)*	Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Biorąc pod uwagę fakt, iż w populacji docelowej terapia z wykorzystaniem modulatorów CFTR nie podlega finansowaniu ze środków publicznych, za aktualne postępowanie kliniczne w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce należy uznać brak leczenia modulatorami CFTR. Ewentualne wprowadzenie przedmiotowej interwencji do refundacji nie zastąpi terapii wspomagającej (zachowawczej), która finansowana jest obecnie przez płatnika i którą stosuje się w zależności od indywidualnych potrzeb chorego, przy czym w niektórych przypadkach, po uzyskaniu utrzymujących się zadowalających efektów klinicznych, nie można wykluczyć korekty w odniesieniu do dotychczasowego postępowania medycznego. Należy pamiętać, że BSC nie stanowi alternatywy dla leczenia przyczynowego, jest natomiast jego uzupełnieniem.	wybór komparatora jest prawidłowy

\* w dalszej części analiz stosowane jest zamiennie oznaczenie BSC i SoC (ang. Standard of Care)

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z rozpoznaniem mukowiscydozy: homozygotyczni pod względem mutacji F508del ( <b>F/F</b> ), lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbc→T (populacja <b>F/R/F</b> )	Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano: badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski, badania, w których czas leczenia z wykorzystaniem przedmiotowej interwencji był krótszy niż 1 miesiąc (≤30 dni), badania, w których ponad połowa pacjentów była wcześniej leczona innymi modulatorami CFTR lub nie jest możliwy do ustalenia odsetek pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu innymi modulatorami CFTR,	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz przedłożonym projektem programu lekowego
<b>Interwencja</b>	terapia skojarzona TEZ/IVA stosowana zgodnie z ChPL – jako opcja dodana do najlepszej terapii wspomagającej (BSC)	badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (real world data, RWD) uwzględniające mniej niż 10 pacjentów	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym uwagi dotyczące założeń przedstawiono poniżej
<b>Komparatory</b>	<b>PLC</b> (brak leczenia modulatorami CFTR) jako interwencja dodana do najlepszej terapii wspomagającej (BSC) w ramach BSC dopuszczano także badania, w których wykorzystywano inne, niedostępne w Polsce substancje <b>brak komparatora</b> – do analizy włączano również badania, w których stosowana była wyłącznie oceniana interwencja (badania bez grupy kontrolnej).		komparatory zdefiniowane poprawnie, spójne z analizą problemu decyzyjnego
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Skuteczność:</b> przeżywalność/śmiertelność ocena funkcji płuc na podstawie badań spirometrycznych lub wskaźn ka LCI (dzieci w wieku 6–11 lat); zaostżenia objawów płucnych; ocena stężenia chlorków w pocie; hospitalizacje; ocena jakości życia; ocena stanu odżywienia (BMI i masa ciała); wzrost (populacja 6–11 lat); ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej) <b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenie niepożądane ogółem, w tym ciężkie; w stopniu 3 i wyższym – zgodnie z klasyfikacją CTCAE; prowadzące do zaprzestania terapii; zgon;		wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów, nie zostały wykorzystane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazach głównych



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup;</p> <p>szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup;</p> <p>oddechowe zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, zaburzenia oddychania, astma, nadreaktywność oskrzeli, skurcz oskrzeli, świst oddechowy);</p> <p>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, bilirubiny całkowitej</p>		
<b>Typ badań</b>	<p>badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub bez;</p> <p>badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez;</p> <p>przeglądy systematyczne, w których ocenie poddano przedmiotową interwencję</p>		metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
<b>Inne kryteria</b>	<p>w analizie uwzględnione zostały dowody naukowe bez względu na formę publikacji, w tym: abstrakty konferencyjne, postery, publikacje uzupełniające do badań oraz raporty z badań klinicznych</p>		kryteria zdefiniowane poprawnie

*CFTR* – ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regulator przewodnictwa przez błonowy w mukowiscydozie*, *F/F* – homozygota, *F/RF* – heterozygota z zachowaniem rezydualnej funkcji białka, *TEZ/IVA* – terapia skojarzona tezakaftoru z iwakaftorem podawanym w dwóch dawkach dziennie; *ChPL* – charakterystyka produktu leczniczego; *BMI* – ang. *Body Mass Index, wskaźnik masy ciała*; *RCT* – ang. *randomized clinical trials, randomizowane badania kliniczne*; *RWD* – ang. *real world data; badania rzeczywistej praktyki klinicznej*

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania zgodnie z wytycznymi AOTMiT w bazach:

- MEDLINE przez PubMed,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library),
- rejestry badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register.

Ponadto przeszukano:

- strony konferencji, kongresów publikowane na łamach:
  - Pediatric Pulmonology, Thorax, Journal of Cystic Fibrosis
- strony internetowe raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Jako ostatnią datę wyszukiwania w analizie podano 15 stycznia 2021 r. Wnioskodawca w piśmie z dnia 5 maja 2021 r. w ramach uzupełnienia przekazał erratę do analizy klinicznej ze wskazaniem miejsc występowania omyłki pisarskiej dotyczącej określenia czasu trwania okresu wymywania dla badań EMBRACE i ENTRUST – w kilku miejscach zamiast 28 dni pojawia się zapis o 28 tygodniach.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia), mimo że kwerendy obejmowały jedynie nazwy trzech substancji czynnych ocenianych w ramach wnioskowanego skojarzenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji.

Przeszukiwania zostały przeprowadzone przez Agencję 21 kwietnia 2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych prac, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono:

- w ramach porównania bezpośredniego TEZ/IVA z PLC (w populacji **F/F**) włączono 3 badania:
  - EVOLVE – badanie główne (III fazy), publikacja **Taylor-Cousar 2017**;
  - NCT02070744 (VX13-661-103), zwane dalej VX-103 – badanie uzupełniające (II fazy);
  - NCT02730208 (VX15-661-112), zwane dalej VX-112 – badanie uzupełniające (II fazy);
- w ramach porównania bezpośredniego TEZ/IVA z PLC (w populacji **F/RF**) włączono:
  - 1 badanie RCT – EXPAND, publikacja **Rowe 2017**;
  - badanie EXTEND (faza przedłużona), raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki po 96 tyg. obserwacji oraz publikacja **Flume 2021** prezentująca wyniki badania przedłużonego EXTEND, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku do MZ;
- dla oceny skuteczności w populacji dzieci **6-11 lat**, populacja w badaniach **F/F lub F/RF**:
  - EMBRACE, publikacja **Davies 2020**;
  - ENTRUST, publikacja **Walker 2019**;
  - badanie **661-116A** – wyniki badania przedłużonego dla 96-tygodniowego okresu obserwacji (dane nieopublikowane, otrzymane od wnioskodawcy);
- 10 przeglądów systematycznych: Dagenais 2021 (ocena bezpieczeństwa stosowania z uwagi na sygnały o możliwych zaburzeniach ze strony zdrowia psychicznego i neuropoznawczych raportowanych dla wszystkich modulatorów CFTR: IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA, ELE/TEZ/IVA), Southern 2020 będący aktualizacją Southern 2018 (przegląd systematyczny Cochrane, dane dotyczą populacji F/F), Gramegna 2020 oraz Guerra 2020 (informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa), Bailey 2020 (parametry antropometryczne, skład ciała), Johnson 2020, Karanth 2019 oraz Lee 2020 – nie odnaleziono badań odnoszących się do ocenianej interwencji (TEZ/IVA + IVA), Habib 2019 (analiza dotyczy pacjentów  $\geq 12$  r.ż. homozygotycznych pod względem mutacji F508del), Takyar 2019 (metaanaliza sieciowa NMA, odnosząca się do liczby zaostrzeń płucnych).

W niniejszej analizie w części głównej zostaną przedstawione odrębnie wyniki badań dla populacji 6-11 lat oraz powyżej 12 lat. Dla populacji F/F w AWA ograniczono się do wyników badania EVOLVE z uwagi na fakt, że badania uzupełniające II fazy VX-112 i VX-103 to małe liczebnościowo badania, w których nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby, przez co nie zapewniono wystarczającej siły statystycznej do wykazania różnic, należy zwrócić uwagę, że w badaniach tych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki oraz pełna charakterystyka badań zawartych w pozostałych publikacjach, prawidłowo włączonych przez wnioskodawcę do przeglądu została przedstawiona w AKL wnioskodawcy.

Z uwagi na niską wartość analityczną opracowań wtórnych odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej AWA.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>Populacja F/F lub F/RF – pacjenci w wieku 6-11 lat</b>			
<b>EMBRANCE</b> <b>Davies 2020</b> <b>VX16-661-115</b> <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated, The National Institutes of Health	<b>Typ:</b> badanie fazy 3, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie grup równoległych  <b>Liczba ośrodków:</b> 27 ośrodków w 9 krajach w tym jeden ośrodek zlokalizowany w Polsce: Klinika Mukowiscydozy, Oddział Chorób Płuc, Dziekanów Leśny  <b>Liczba ramion:</b> 3  <b>Randomizacja:</b> uczestnicy zostali stratyfikowani według genotypu (F/F vs F/RF) i zrandomizowani 4:1  <b>Zaślepienie:</b> podwójne  <b>Typ hipotezy:</b> superiority  <b>Interwencja</b> <40 kg TEZ 50 mg/IVA 75 mg x2 IVA 75 mg ≥40 kg TEZ 100 mg/IVA 150 mg x2 IVA 150 mg  <b>Komparator</b> PLC  <b>Okres obserwacji:</b> 4 tyg. leczenia, 28 dni obserwacji	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powinni być zdolni do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badania, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych,</li> <li>wiek 6-11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody,</li> <li>masa ciała ≥15 kg bez obuwia</li> <li>potwierdzona diagnoza mukowiscydozy określona przez badacza (SwCl ≥60 mmol/l lub trwała kolonizacja/infekcja S.aureus, H. influenzae, P. aeruginosa, zmiany radiologiczne, poliby nosowe, przewlekłe zapalenie zatok, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, opóźnienie wzrostu</li> <li>ppFEV1 ≥70%</li> <li>LCI<sub>2-5</sub> ≥7,5</li> <li>stabilna choroba CF w ocenie badacza</li> <li>negatywny test ciążyowy,</li> <li>skuteczna antykoncepcja u osób w wieku rozrodczym</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów):               <ul style="list-style-type: none"> <li>historia marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym i / lub historia czynn ków ryzyka Torsades de Pointes (rodzinny zespół długiego odstępu QT, hipokaliemia, niewydolność serca, przerost lewej komory, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia w wywiadzie [migotanie komór i przedsionków] , otyłość, ostre zdarzenia neurologiczne [krwotok podpajęczynówkowy, krwotok wewnątrzczaszkowy, udar naczyniowo-mózgowy, uraz wewnątrzczaszkowy] i neuropatia autonomiczna),</li> </ul> </li> <li>którekolwiek z nieprawidłowych wyników laboratoryjnych:               <ul style="list-style-type: none"> <li>HGB &lt;10 g/dl,</li> </ul> </li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>LCI</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl) odpowiednio po 8 tyg.</li> <li>bezwzględna zmiana w skorygowanym kwestionariuszu CF (CFQ-R) w skali dla układu oddechowego dla 8 tyg.</li> <li>oceny bezpieczeństwa i tolerancji na podstawie zdarzeń niepożądanych (AE),</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna zmiana ppFEV1</li> <li>bezwzględna zmiana masy i wysokości ciała</li> <li>bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI)</li> <li>parametry farmakokinetyczne</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times \text{GGN}</math>,</li> <li>○ AST, ALT, GGT, ALP <math>\geq 3 \times \text{GGN}</math>,</li> <li>○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako GFR <math>\leq 45</math></li> <li>● ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEx lub zmiana terapii (w tym antybiotyków) choroby zatok i płuc w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1),</li> <li>● infekcja płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym spadkiem wydolności płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus),</li> <li>● ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1),</li> <li>● bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leczenia w ciągu 30 dni lub 5 końcowych okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed badaniem przesiewowym. Czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy, okres 28 dni wash-out po preparatach Orkambi lub Kalydeco</li> <li>● transplantacja narządowa</li> <li>● używanie leków lub żywności zakazanej przez protokół</li> <li>● kobiety w ciąży lub karmiące,</li> <li>● pacjent lub bliski krewny jest bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów: 69</b></p> <p>TEZ/IVA+IVA: 55</p> <p>IVA: 3</p> <p>PLC: 11</p>	
<p><b>ENTRUST</b></p> <p><b>Walker 2019</b></p> <p><b>VX15-661-113</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Vertex Pharmaceuticals</p>	<p><b>Typ:</b></p> <p>wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy; część B – jednoramienne</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b></p> <p>33 ośrodki w USA i Kanadzie</p> <p><b>Interwencje</b></p> <p>&lt;40 kg</p> <p>TEZ 50 mg/IVA 75 mg x2</p> <p>IVA 75 mg</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● pacjenci powinni być zdolni do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badania, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych,</li> <li>● wiek 6-11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody,</li> <li>● masa ciała <math>\geq 15</math> kg bez obuwia</li> <li>● homozygotyczny genotyp F/F lub heterozygotyczny z mutacją RF 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, D110E, A455E, F1074L, D110H, D579G, D1152H, R117C, S945L,</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● bezpieczeństwo i tolerancja</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● parametry farmakokinetyczne</li> <li>● bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl)</li> <li>● względna i bezwzględna zmiana ppFEV1</li> <li>● bezwzględna zmiana w CFQ-R</li> <li>● bezwzględna zmiana masy ciała, wzrostu, wskaźnika masy ciała (BMI)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>≥40 kg</p> <p>TEZ 100 mg/IVA 150 mg x2</p> <p>IVA 150 mg</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>24 tyg.</p>	<p>D1270N, E193K, S977F, E831X, E56K, L206W, F1052V, P67L, A1067T, K1060T, R74W, R352Q, R1070W</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzona diagnoza mukowiscydozy określona przez badacza (SwCl ≥60 mmol/l lub trwała kolonizacja/infekcja S.aureus, H. influenzae, P. aeruginosa, zmiany radiologiczne, poliby nosowe, przewlekłe zapalenie zatok, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, opóźnienie wzrostu</li> <li>• ppFEV1 ≥40%</li> <li>• stabilna choroba CF w ocenie badacza</li> <li>• negatywny test ciążyowy,</li> <li>• skuteczna antykoncepcja u osób w wieku rozrodczym</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów);</li> <li>• którekolwiek z nieprawidłowych wyników laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HGB &lt;10 g/dl,</li> <li>○ bilirubina całkowita ≥2×GGN,</li> <li>○ AST, ALT, GGT, ALP ≥3×GGN,</li> <li>○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako GFR ≤45</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEx lub zmiana terapii (w tym antybiotyków) choroby zatok i płuc w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku,</li> <li>• infekcja płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym spadkiem wydolności płuc</li> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leczenia w ciągu 30 dni lub 5 końcowych okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed badaniem przesiewowym. Czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy, okres 28 dni wash-out po preparatach Orkambi</li> <li>• zaćma, zmętnienie soczewki, szew Y lub pierścienie blaszkowe uznane za klinicznie istotne podczas badań przesiewowych</li> <li>• używanie leków lub żywności zakazanej przez protokół</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące,</li> <li>• dziecko lub bliski krewny dziecka to badacz, podbadacz, asystent naukowy, farmaceuta, koordynator badania lub inny</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		personel bezpośrednio zaangażowany w badanie <b>Liczba pacjentów: 70</b>	
<b>Populacja w wieku powyżej 12 lat</b>			
<b>Populacja F/F</b>			
<b>EVOLVE</b> <b>Taylor-Cousar 2017</b> <b>VX14-661-106</b> <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals	<b>Typ:</b> badanie fazy 3, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie grup równoległych  <b>Liczba ośrodków:</b> 91 ośrodków w 12 krajach  <b>Liczba ramion: 2</b>  <b>Randomizacja:</b> 1:1, pacjentów stratyfikowano według wieku (<18 lat vs. ≥18 lat), płci i ppFEV1 (<70% vs. ≥ 70%)  <b>Zaślepienie:</b> podwójne  <b>Typ hipotezy:</b> superiority  <b>Interwencja</b> TEZ 100 mg/IVA 150 mg x2  <b>Komparator</b> PLC  <b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg.	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 12 lat lub starsi w dniu wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy F/F</li> <li>ppFEV1 40-90%</li> <li>stabilna choroba</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów);</li> <li>kliniczne istotne nieprawidłowości:               <ul style="list-style-type: none"> <li>HGB &lt;10 g/dl,</li> <li>nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby</li> </ul> </li> <li>ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEx lub zmiana terapii w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką,</li> <li>transplantacja narządowa</li> <li>uczestnictwo we wcześniejszych badaniach III fazy z lumakaftorem i iwakaftorem; lub dostęp do lumakaftor-iwakaftor w ramach programu wczesnego lub rozszerzonego dostępu na dowolny okres przed przystąpieniem do badania</li> </ul> <b>Liczba pacjentów: 504</b> TEZ/IVA: 248 PLC: 256	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna zmiana ppFEV1</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>względna zmiana ppFEV1</li> <li>liczba PEx</li> <li>bezwzględna zmiana masy ciała, wzrostu, wskaźnika masy ciała (BMI)</li> <li>bezwzględna zmiana w CFQ-R</li> </ul>
<b>Populacja F/RF</b>			
<b>EXPAND</b> <b>Rowe 2017</b> <b>VX14-661-108</b> <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals	<b>Typ:</b> randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III; próba cross-over  <b>Liczba ośrodków:</b> 86 ośrodków w 11 krajach  <b>Liczba ramion: 2</b>  <b>Randomizacja:</b> pacjentów stratyfikowano według wieku (<18 lat vs. ≥18 lat), ppFEV1	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powinni być zdolni do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badania, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych,</li> <li>wiek 12 lat lub starsi w dniu wyrażenia świadomej zgody,</li> <li>homozygotyczny genotyp F/F lub heterozygotyczny z mutacją RF</li> <li>potwierdzona diagnoza mukowiscydozy określona przez</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna zmiana ppFEV1</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna zmiana CFQ-R</li> <li>bezpieczeństwo, AE</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna zmiana ppFEV1</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(&lt;70% vs. &gt;70%) roczaju mutacji resztkowej niekanoniczna mutacja splicingowa klasy V lub mutacja resztkowa [missense] klasy II do IV, następnie przydzielono je losowo w stosunku 1: 1: 1: 1: 1: 1</p> <p>Sekwencja 1: TEZ/IVA → w-o → monoterapia IVA</p> <p>Sekwencja 2: monoterapia IVA → w-o → TEZ/IVA</p> <p>Sekwencja 3: TEZ/IVA → w-o → PLC</p> <p>Sekwencja 4: PLC → w-o → TEZ/IVA</p> <p>Sekwencja 5: monoterapia IVA → w-o → PLC</p> <p>Sekwencja 6: PLC → w-o → monoterapia IVA</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> n.d.</p> <p><b>Interwencja</b> TEZ 100 mg/IVA 150 mg x2 IVA 150 mg x2</p> <p><b>Komparator</b> PLC</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 4 tyg. screening 8 tyg. pierwszego okresu leczenia 8 tyg. okresu wymywania 8 tyg. drugiego okresu leczenia 4 tyg. follow-up w ocenie bezpieczeństwa</p>	<p>badacza (SwCl <math>\geq 60</math> mmol/l lub trwała kolonizacja/infekcja S.aureus, H. influenzae, P. aeruginosa, zmiany radiologiczne, poliby nosowe, przewlekłe zapalenie zatok,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stabilna choroba CF w ocenie badacza</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów); <ul style="list-style-type: none"> <li>o historia marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym i / lub historia czynn ków ryzyka Torsades de Pointes (rodzinny zespół długiego odstępu QT, hipokaliemia, niewydolność serca, przerost lewej komory, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, arytmia w wywiadzie [migotanie komór i przedsionków] , otyłość, ostre zdarzenia neurologiczne [krwotok podpajęczynówkowy, krwotok wewnątrzczaszkowy, udar naczyniowo-mózgowy, uraz wewnątrzczaszkowy] i neuropatia autonomiczna</li> </ul> </li> <li>• którekolwiek z nieprawidłowych wyników laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>o HGB &lt;10 g/dl,</li> <li>o bilirubina całkowita <math>\geq 2 \times</math> GGN,</li> <li>o AST, ALT, GGT, ALP <math>\geq 3 \times</math> GGN,</li> <li>o nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako GFR <math>\leq 50</math> dla osób &gt;18 rż oraz &lt;45 12-17 lat</li> </ul> </li> <li>• ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEx lub zmiana terapii (w tym antybiotyków) choroby zatok i płuc w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku,</li> <li>• EKG dwunastoodprzewodzeniowy z odcinkiem QT &gt;450 msec</li> <li>• transplantacja narządowa</li> <li>• zaćma, zmętnienie soczewki, szew Y lub pierścienie blaszkowe uznane za klinicznie istotne podczas badań przesiewowych</li> <li>• infekcja płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym spadkiem wydolności płuc</li> <li>• uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu roku</li> <li>• bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leczenia w ciągu 30 dni lub 5 końcowych okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed badaniem przesiewowym. Czas, który upłynął, może być dłuższy,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana SwCl</li> <li>• PEx</li> <li>• bezwzględna zmiana masy i wysokości ciała</li> <li>• bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>jeśli wymagają tego lokalne przepisy,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• używanie leków lub żywności zakazanej przez protokół</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące (powinny okazać negatywny test ciążowy przed przystąpieniem),</li> <li>• pacjenci w wieku rozrodczym nieprzestrzegający zasad antykoncepcji</li> <li>• dziecko lub bliski krewny dziecka to badacz, podbadacz, asystent naukowy, farmaceuta, koordynator badania lub inny personel bezpośrednio zaangażowany w badanie, Osoba dorosła (w wieku 18 lat lub starsza) będąca krewnym członka personelu badawczego może zostać losowo przydzielona do badania pod warunkiem, że <ul style="list-style-type: none"> <li>o mieszka niezależnie od członka personelu badawczego i nie mieszka z nim lub przebywa w innym miejscu, niż członek personelu jest zatrudniony</li> </ul> </li> <li>• uczestnicy nie będą kwalifikowali się do udziału w opcjonalnych ocenach, jeśli mają jakiegokolwiek dodatkowe schorzenia lub dolegliwości fizyczne lub inne, które w opinii badacza mogą narazić badanego na znaczne ryzyko, wpłynąć na wykonanie procedury lub ograniczyć interpretację</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów: 244</b></p> <p>TEZ/IVA: 83</p> <p>IVA: 81</p> <p>PLC: 80</p>	
<p><b>EXTEND</b> <b>Flume 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>wieloośrodkowe, otwarte, 3-częściowe badanie fazy 3 u pacjentów, którzy są homozygotami lub heterozygotami pod względem mutacji F508del-CFTR i którzy uczestniczyli w badaniach</p> <p>VX13-661-103 (badanie 103, NCT02070744),</p> <p>VX14 -661-106 (badanie 106, NCT02347657),</p> <p>VX14-661-107 (badanie 107, NCT02516410),</p> <p>VX14-661-108 (badanie 108, NCT02392234),</p> <p>VX14-661-109 (badanie 109, NCT02412111)</p> <p>VX14- 661-111 (badanie 111, NCT02508207)</p> <p><b>Interwencja</b></p> <p>TEZ 100 mg/IVA 150 mg x2</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci nie wycofali poprzedniej zgody na udział</li> <li>• pacjenci rozumieli przebieg i zasady uprzedniego badania,</li> <li>• stabilna choroba CF w ocenie badacza</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów); <ul style="list-style-type: none"> <li>o historia marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym i / lub historia czynników ryzyka Torsades de Pointes (rodzinny zespół długiego odstępu QT, hipokaliemia, niewydolność serca, przerost lewej komory, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia,</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo i tolerancja</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględna i względna zmiana ppFEV1</li> <li>• PEx</li> <li>• bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI)</li> <li>• bezwzględna zmiana CFQ-R</li> <li>• bezwzględna zmiana masy i wysokości ciała</li> <li>• czas do PEx</li> <li>• farmakokinetyka</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<b>Okres obserwacji:</b> 96 tyg.	arytmia w wywiadzie [migotanie komór i przedsionków], otyłość, ostre zdarzenia neurologiczne [krwotok podpajęczynówkowy, krwotok wewnątrzczaszkowy, udar naczyniowo-mózgowy, uraz wewnątrzczaszkowy] i neuropatia autonomiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży lub karmiące (powinny okazać negatywny test ciążowy przed przystąpieniem),</li> <li>pacjenci w wieku rozrodczym nieprzestrzegający zasad antykoncepcji;</li> <li>nietolerancja modulatorów CFTR,</li> <li>słaby compliance w uprzednim badaniu oceniona przez badacza,</li> <li>uczestnictwo w innym badaniu niż wymienione</li> </ul> <b>Liczba pacjentów: 1044</b> F/F (106/110; n = 459) F/RF (108/110; n = 226)	

CFTR – ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regulator przewodnictwa przez błonowy w mukowiscydozie, RCT – ang. randomized clinical trial, randomizowane badanie kliniczne; DNA – ang. deoxyribonucleic acid, kwas deoksyrybonukleinowy; CFQ-R – ang. revised cystic fibrosis questionnaire, zwalidowany kwestionariusz oceny jakości życia w mukowiscydozie; QoL – ang. quality of life, jakość życia; ppFEV1 – ang. percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second, procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy; CF – ang. cystic fibrosis, mukowiscydoza; HGB – hemoglobina, AST – transaminaza asparaginowa; ALT – transaminaza alaninowa; GGT – gamma glutamyl transpeptydaza; ALP – fosfataza alkaliczna; GGN – górna granica normy; PEx – ang. pulmonary exacerbations, zaostrzenia płucne; SwCl – ang. sweat chloride, chlorki w pocie; BMI – ang. body mass index, wskaźnik masy ciała; AE – ang. adverse events, zdarzenia niepożądane; EKG – elektrokardiogram; GFR – ang. glomerular filtration rate, tempo przesączu kłębuszkowego

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad oraz ocenę ryzyka błędu systematycznego zgodnie z wytycznymi zaproponowanymi przez Cochrane. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonych badań wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
EVOLVE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
VX-103	średnie	średnie	wysokie	niskie	średnie	wysokie
VX-112	niskie	niskie	średnie	niskie	średnie	średnie
EXPAND	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
EMBRACE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- dane dla długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania jednoramiennego,
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa TEZ/IVA w terapii chorych w wieku 6–11 lat możliwa była jedynie na podstawie randomizowanego badania EMBRACE, w którym nie dokonano porównania z bardzo małą liczebnościowo grupą kontrolną (randomizacja w stosunku 4:1; grupa kontrolna została zastosowana wyłącznie w celu zachowania zaślepienia) oraz na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego ENTRUST,
- pierwszorzędowy i niektóre drugorzędowe punkty końcowe w badaniu EXPAND zostały przedstawione w postaci średniej wyniku uzyskanego w 4. i 8. tygodniu badania,
- część wyników badań głównych EVOLVE i EXPAND nie została opublikowana w pełnym tekście i z tego powodu przedstawiono dane z publikacji EMA, FDA oraz strony clinicaltrials.gov,
- wyniki badania 103 zostały opublikowane wyłącznie w postaci raportu ze strony clinicaltrials.gov, dostępne były ograniczone informacje, w szczególności dotyczące metodyki badania i charakterystyki pacjentów, a przez to niemożliwa było rzetelna ocena jego wiarygodności,
- badanie RWD Robinson 2020 zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- badania w populacji pediatrycznej nie zawierają żadnego porównania względem grupy kontrolnej PLC, zaraportowano wyłącznie ocenę skuteczności na podstawie różnicy wyniku po okresie obserwacji względem wartości początkowej,
- w badaniu EVOLVE zarejestrowano szereg wyników zgodnych z protokołem badania, które nie zostały przedstawione w publikacjach. Wyniki te obejmowały dziennik objawów ze strony układu oddechowego, czas trwania codziennej aktywności fizycznej (liczba minut), Wskaźnik jakości snu (PSQI), badanie stanu zdrowia SF-12, mikrobiologia płwociny, czas do pierwszego i liczba dni z zaostrzeniem płucnym, czas do pierwszej hospitalizacji i liczba dni hospitalizacji z zaostrzeniem płucnym, liczba zaostrzeń wymagających terapii dożyłnej, czas do pierwszej terapii dożyłnej oraz liczbę dni terapii dożyłnej,
- nie we wszystkich projektach badawczych precyzowano, czym mogą być choroby lub stany, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku,
- dyskusyjnym z punktu widzenia analityków Agencji wydaje się być definicja jednego z kryterium włączenia pacjentów, określonym jako gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur. Stwierdzenie tego typu może być trudne do dalszej weryfikacji i oceny, z uwagi na wyłącznie subiektywne znaczenie czym wspomniana gotowość miałyby być. Współpraca z pacjentem podczas badania klinicznego jest elementem niezbędnym, jednak wymaganie deklaracji do przestrzegania protokołu badania pacjentów przed rozpoczęciem terapii może być metodologicznie trudne do przeprowadzenia. Brak współpracy z pacjentem powinien stanowić kryterium wykluczające z protokołu badawczego. W przypadku populacji pediatrycznej uwaga dotyczy opiekunów.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- w badaniach głównych kryteria włączenia zakładały udział pacjentów, u których ppFEV1 podczas skriningu mieściła się w granicach 40–90%, ponadto nie uwzględniono chorych, którzy doświadczali zaostrzeń płucnych w ciągu 28 dni przed badaniem, a więc populacja jest węższa niż wnioskowana,
- w populacji F/RF dla porównania TEZ/IVA wyniki pochodzą z badania, w którym okres obserwacji był stosunkowo krótki, wynoszący 8 tygodni. Krótki okres obserwacji ograniczał możliwość oceny niektórych punktów końcowych, dla których zmiany mogą być widoczne dopiero w dłuższej obserwacji, w szczególności częstości zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI/masy ciała,
- w badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci w wieku 6–11 lat mogli uczestniczyć pacjenci leczenia już wcześniej modulatorami CFTR. Z uwagi, iż obecnie żaden z leków należących do modulatorów CFTR nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych w przedmiotowej populacji chorych, leki te nie są stosowane w rzeczywistej praktyce w Polsce,

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- analizując charakterystykę pacjentów pod względem regionu pochodzenia w badaniach dotyczących populacji pediatrycznej nie zamieszczono informacji na temat regionu, w pozostałych badaniach odnotowano odsetek populacji europejskiej w odsetek populacji między 47-75% badanych. Należy zauważyć, że leczenie standardowe stosowane u pacjentów z mukowiscydozą w istotny sposób różni się między krajami, szczególnie różnice zauważalne są między warunkami Polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki w Wielkiej Brytanii, Belgii, Niemczech czy Zjednoczonych Stanów Ameryki, w których znajdowały się ośrodki badawcze kwalifikujące i prowadzące pacjentów w omawianych badaniach klinicznych. Zgodnie z opinią przedstawioną przez prof. D. Sands w trakcie spotkania na wniosek wnioskodawcy w niniejszym procesie, w Polsce brakuje refundowanych opcji terapeutycznych w obszarze wsparcia żywieniowego pacjentów czy enzymów trzustkowych, węższy zakres dostępnych antybiotyków wziewnych, stosowanie tobramycyny ograniczone programem lekowym, kolejnym problemem jest ograniczenie dostępności dla pacjentów do leczenia w warunkach domowych poza żywieniem enteralnym/parenteralnym, zauważalne jest też rzadsze hospitalizowanie pacjentów w krajach zachodnich. Mając na uwadze przekazane informacje oraz treść Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny leku Orkambi, w którym zaznaczono, że w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata (we włączonych badaniach pacjenci w momencie randomizacji mieli średnio 25-30 lat) należy uznać, że mimo poprawy sytuacji polskich pacjentów nadal stanowią oni populację różną od populacji krajów zachodnich, przez co ocena efektu terapeutycznego oraz kierunek różnic jest nie możliwy do oceny na obecnym etapie;
- wnioskowanie na temat skuteczności TEZ/IVA w grupie 6-11 lat na podstawie badania EMBRANCE jest istotnie ograniczone z uwagi na niepełną reprezentatywność genotypów mutacji resztkowej, wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR, grupę odniesienia – PLC vs IVA między mutacjami oraz fakt, że nie podano charakterystyki wyjściowej pacjentów w grupie PLC;
- badania VX-103 oraz VX-112 są badaniami drugiej fazy, w których nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby, przez co nie zapewniono wystarczającej siły statystycznej do wykazania różnic, należy zwrócić uwagę, że w badaniach tych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, z uwagi na wielkość prób oraz niepełną reprezentację populacji wskazanej we wniosku (badanie VX-103 zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji obejmującej dorosłych pacjentów) nie zostały przedstawione w ramach niniejszej AWA. Głównym źródłem danych powinny być wyniki badań klinicznych z najwyższego poziomu wiarygodności – wyniki badań trzeciej fazy, złotym standardem są badania zaprojektowane jako randomizowane próby kliniczne z grupą kontrolną placebo;
- we włączonych badaniach zastosowano dodatkowe kryteria uwzględniające masę ciała/BMI, gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy. Dodatkowe kryteria przedstawione we wnioskowanym programie lekowym [redacted];
- stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi [redacted], w ChPL podano sposób postępowania z pacjentami, którzy stosują induktory w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem, w żadnym z projektów badań nie odnaleziono odniesienia do pacjentów, u których konieczne było stosowanie induktorów, nie precyzowano, czy tacy pacjenci powinni być włączeni czy wykluczeni z badania, nie raportowano również czy pacjenci przyjmujący induktory brali udział w badaniu;

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

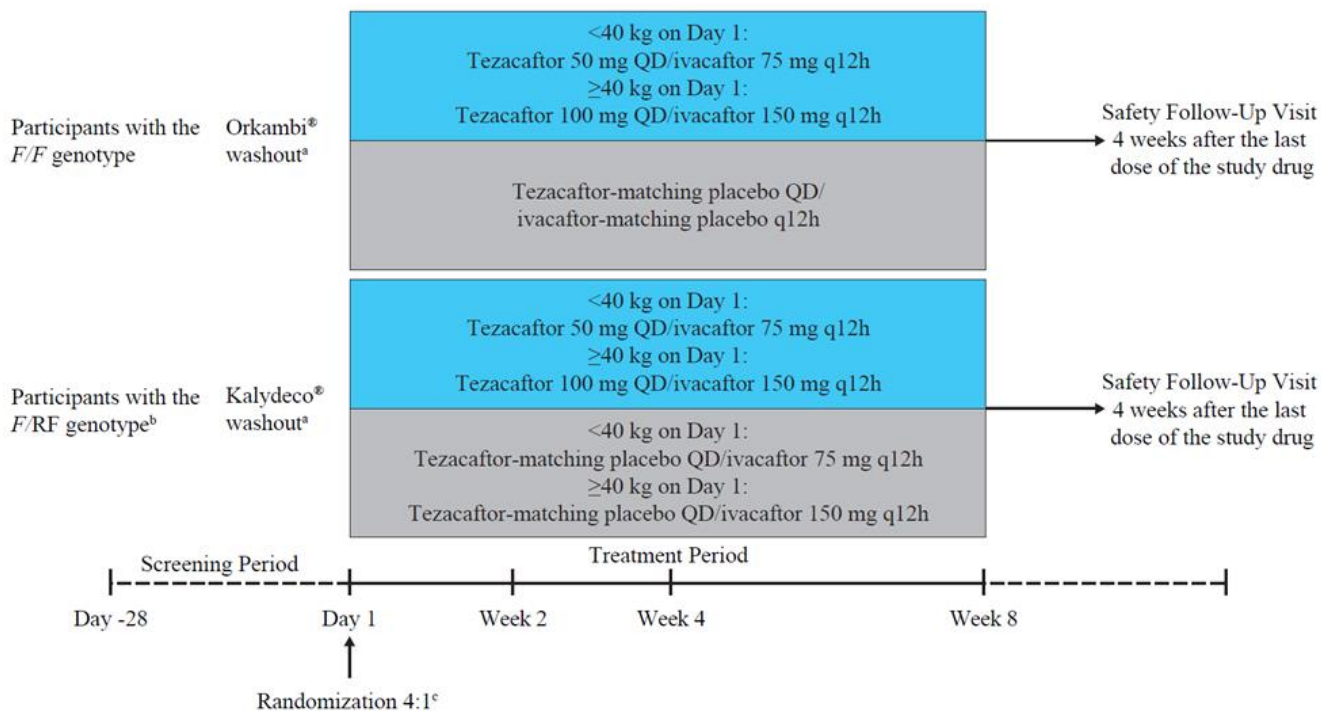
#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy, uzupełnione o wyniki prac włączonych przez analityków. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

#### 4.2.1.2. Populacja pediatryczna 6-11 lat

##### EMBRANCE Davies 2020

Badanie prowadzono od 17 maja 2018 do 21 grudnia 2018 roku. Obliczenia wielkości próby przeprowadzono w celu określenia liczby uczestników potrzebnych do zaobserwowania zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wskaźnika  $LC_{12,5}$  w grupie TEZ/IVA, co wykluczyło wstępnie zdefiniowany maksymalny możliwy efekt placebo wynoszący -0,10. Przy założeniu 10% wskaźnika rezygnacji z udziału około 40 uczestników w grupie interwencyjnej zapewniłby  $\geq 90\%$  mocy do wykluczenia maksymalnego możliwego efektu placebo wynoszącego -0,10, jeśli prawdziwa średnia (SD) zmiany wyniosłaby -0,9 (1,41) przy użyciu dwustronnego poziomu alfa 0,05.



Rysunek 1. Projekt badania EMBRANCE

Należy zwrócić uwagę, że dla każdej z badanych subpopulacji zakładano wcześniejsze przyjmowanie innego modulatora CFTR – Orkambi w przypadku genotypów F/F oraz Kalydeco w przypadku genotypu F/RF.

Badanie zostało podzielone na część badań przesiewowych trwającą do 28 dni przed randomizacją, okres leczenia po procesie randomizacji pacjentów trwający 8 tygodni oraz 4-tygodniową obserwację w kierunku bezpieczeństwa. Pacjentom F/F podawano TEZ/IVA rano, IVA wieczorem w grupie interwencyjnej w zależności od masy ciała dawkowanie ulegało zmianie oraz PLC podzielone na dawkę poranną oraz wieczorną. W grupie F/RF podawano TEZ/IVA rano, IVA wieczorem w grupie interwencyjnej w zależności od masy ciała dawkowanie ulegało zmianie oraz IVA z PLC maskując schemat interwencyjny.

Uczestnicy, którzy ukończyli wizytę w 8 tygodniu, mieli możliwość zapisania się do 96-tygodniowego, otwartego badania przedłużonego dotyczącego TEZ/IVA (VX17-661-116; NCT03537651).

Spośród 69 zrandomizowanych uczestników 67 otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku: 54 w grupie TEZ/IVA (populacja F/F i F/RF), 10 w grupie PLC (F/F) i trzy w grupie IVA (F/RF). Spośród uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę jeden (1,5%) przerwał badanie, ponieważ stwierdzono, że wyniki  $LC_{12,5}$  nie spełniały kryterium kwalifikacji po otrzymaniu pierwszej dawki badanego leku. Pozostałych 66 uczestników (98,5%) ukończyło leczenie i badanie.

Do badania włączono 53,7% uczestników płci żeńskiej, masa ciała 96,3% uczestników nie przekraczała 40 kg. Genotyp uczestników: 42 (77,8%) pacjentów było homozygotycznych pod względem mutacji F508del, 12 (22,2%) uczestników miało zdiagnozowaną obecność mutacji rezydualnej 3849 + 10kbc → T, n = 5; 2789 + 5G → A, n = 2; 3272-26A → G, n = 2; A455E, n = 1; P67L, n = 1; R117C, n = 1. Średni wiek (±SD) w momencie badania

przesiewowego wynosił  $8,5 \pm 1,7$  lat. W grupie TEZ/IVA średni (SD)  $LCI_{2,5}$  na początku badania wynosił  $9,56 \pm 2,06$ , wartości prawidłowe dla tej grupy wiekowej były zwykle niższe niż 7,5 prognozy ujętego w kryteriach włączenia. Stężenie SwCl na początku badania wyniosło  $99,2 \pm 19,5$  mmol/l, wynik w domenie oddechowej CFQ-R na początku badania wynosił  $84,6 \pm 11,4$  pkt., a wyjściowa wartość ppFEV1 wynosiła  $86,5 \pm 12,9\%$ . Wyjściowe wskaźniki BMI względem wieku, masy względem dla wieku i wzrostu względem wieku w grupie leczonej TEZ/IVA były nieco niższe niż w ogólnej populacji dzieci i młodzieży w tym samym wieku.

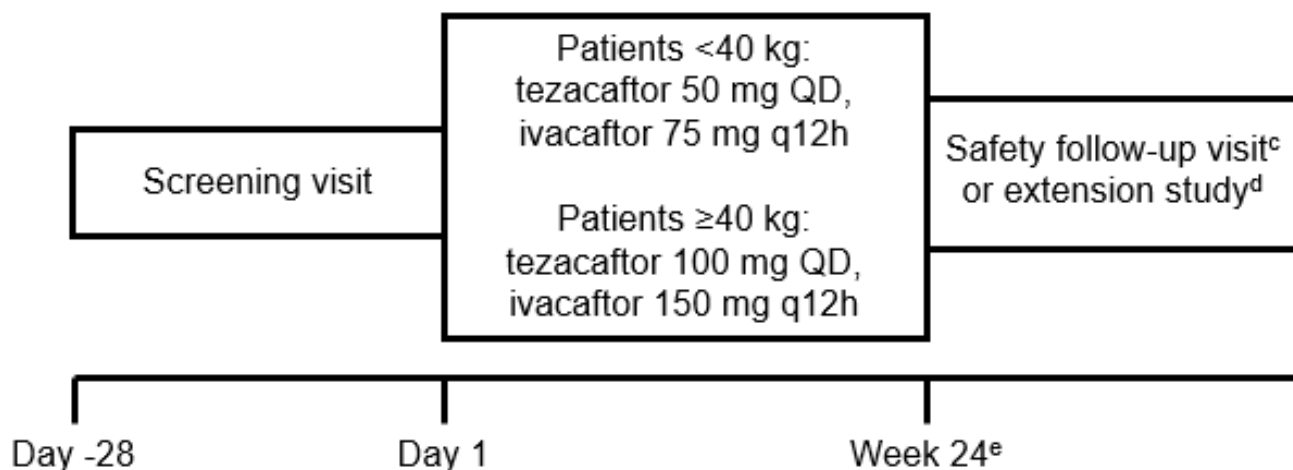
Zgodnie z projektem autorów badania pacjenci z mukowiscydozą z genotypami F/F lub F/RF byli traktowani jako jedna grupa w tym badaniu, wpływ zastosowania skojarzonego leczenia TEZ/IVA oceniano jako zmianę wewnątrz grupy w stosunku do wartości wyjściowej. Grupy kontrolne PLC i IVA zostały włączone tylko do zaślepionych uczestników, opiekunów i badaczy do przydziału leczenia, aby ograniczyć błąd w ocenach skuteczności i bezpieczeństwa. Analiza post hoc wyników w podgrupach F/F i F/RF wykazała spójność efektów leczenia we wszystkich grupach genotypów dla pierwszorzędowych i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. W podgrupie F/RF porównanie pomiędzy uczestnikami otrzymującymi interwencję a tymi, którzy otrzymywali IVA w monoterapii nie było możliwe z uwagi na przyjęty schemat badania oraz z powodu małej liczby uczestników otrzymujących IVA.

W związku z powyższym należy uznać, że wnioskowanie na temat skuteczności TEZ/IVA w grupie 6-11 lat na podstawie badania EMBRANCE jest istotnie ograniczone z uwagi na niepełną reprezentatywność genotypów mutacji resztkowej, wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR, grupę odniesienia – PLC vs IVA między mutacjami oraz fakt, że nie podano charakterystyki wyjściowej pacjentów w grupie PLC.

### **ENTRUST Walker 2019 część B**

Badanie prowadzono od listopada 2016 roku do września 2018 roku. Obliczenia wielkości próby przeprowadzono w celu oszacowania precyzji w określaniu klirensu TEZ u dzieci w 2 kohortach; w obliczeniach tych wykorzystano parametry farmakokinetyczne oparte na analizie u dorosłych, przy założeniu, że zmienność klirensu jest podobna u dorosłych i dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Łącznie około 16 dzieci zostało zaplanowanych do części A, po 8 dzieci w każdej kohorcie (kohorta 1 [dzieci o masie wyjściowej  $<25$  kg] i kohorta 2 [dzieci o masie wyjściowej  $\geq 25$  kg]). Obliczenia wielkości próby wykazały, że dane od 8 dzieci pozwoliłyby przy 80% mocy testu osiągnąć 95% CI w granicach 60% i 140% średniej geometrycznej szacunkowej w każdej kohorcie.

Docelową populacją włączoną do części B było 56 dzieci, wielkość próby oparto na odsetku osób, które zrezygnują z dalszego udziału na poziomie 10% oraz na pierwszorzędowym punkcie końcowym częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Całkowita próba licząca 50 dzieci dałaby 92,3% szans na zaobserwowanie zdarzeń niepożądanych u  $\geq 1$  dziecka, jeśli prawdziwy współczynnik zapadalności wynosił 5%, i 99,5% jeśli prawdziwy współczynnik zapadalności wynosił 10%.

**Part B**

q12h, every 12 hours; QD, once daily.

**Rysunek 2. Projekt badania ENTRUST**

<sup>c</sup> wizyta kontrolna dotycząca bezpieczeństwa miała miejsce 4 tygodnie ( $\pm 7$  dni) po podaniu ostatniej dawki badanego leku i nie była wymagana w przypadku dzieci, które włączono do badania przedłużonego w ciągu 28 dni od podania ostatniej dawki badanego leku.

<sup>d</sup> podczas wizyty w 24 tygodniu dzieciom, które ukończyły leczenie badanym lekiem, zaoferowano możliwość wzięcia udziału w rozszerzonym badaniu w celu oceny TEZ/IVA przez 96 tygodni dodatkowego dawkowania. Dzieci, które przedwcześnie przerwały leczenie badanym lekiem, nie spełniały zakładanych kryteriów włączenia do udziału w badaniu przedłużonym. Nie było zaplanowanego żadnego okresu wypłukiwania przed włączeniem do badania przedłużonego.

<sup>e</sup> Ostatnią dawką badanego leku była dawka wieczorna podana w przeddzień wizyty w 24 tygodniu.

Badanie składało się z 2 części. W części A oceniano parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo i tolerancję tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem przez 14 dni. Dane zebrane w części A określały schematy dawkowania TEZ/IVA w części B. Po zakończeniu części A, 6 dzieci przeszło do części B. Część B oceniła bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność 24 tygodniowego okresu leczenia.

Do części B włączono łącznie 70 dzieci, 67 (95,7%) ukończyło schemat leczenia. Troje dzieci (4,3%) zakończyło przedwcześnie leczenie i przerwało badanie; 1 (1,4%) z powodu TEAE (zaparcia), 2 (2,9%) wycofało zgodę. Spośród uczestników 61 (87,1%) miało genotyp homozygotyczny F/F, 9 (12,9%) miało genotypy F/RF: 3849+10kbC→T, 2789+5G→A, 3272-26A→G, R352Q, D1152H, L206W, D579G.

Do badania włączono 48,6% uczestników płci żeńskiej, masa ciała 88,6% uczestników nie przekraczała 40 kg. Średni wiek ( $\pm$ SD) w momencie badania przesiewowego wynosił 8,1 $\pm$ 1,8 lat. Stężenie SwCl na początku badania wyniosło 99,1 $\pm$ 19,2 mmol/l, wynik w domenie oddechowej CFQ-R na początku badania wynosił 81,8 $\pm$ 13,8 pkt., wyjściowa wartość ppFEV1 wynosiła 91,1 $\pm$ 12,3%. Wyjściowy wskaźniki BMI wynosił 17,44 $\pm$ 2,69 kg/m<sup>2</sup>.

### Wyniki skuteczności leczenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania EMBRANCE była ocena funkcji płuc poprzez indeks klirensu LCl<sub>2,5</sub>, czyli liczbę obrotu płucnego wymaganego do obniżenia końcowo-wydechowego stężenia gazu obojętnego do 2,5% jego wartości początkowej. W badaniu ENTRUST nie był to punkt końcowy, który został poddany ocenie. W populacji ogólnej biorącej udział w badaniu wykazano istotną statystycznie bezwzględną różnicę dla parametru wynoszącą -0,51 (-0,74; -0,29), w populacji F/F odnotowano różnicę średnich -0,56 $\pm$ 1,14 z kolei dla populacji F/RF odnotowano różnicę na poziomie -1,12 $\pm$ 1,07 względem wartości początkowych.

Wspólne punkty końcowe obejmowały ocenę bezwzględnej zmiany ppFEV1, SwCl, CFQ-R, BMI. Różnice przedstawiono jako średnią najmniejszych kwadratów różnicy między grupą interwencyjną a grupą placebo w oparciu o model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

W przypadku punktacji domeny oddechowej CFQ-R (zakres od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższą zgłaszaną przez pacjentów jakość życia w odniesieniu do odczuwanych objawów ze strony układu oddechowego), minimalna klinicznie istotna różnica przyjęta w analizie wynosiła 4 punkty.

**Tabela 20. Wyniki skuteczności leczenia TEZ/IVA, populacja pediatryczna**

Badanie	Okres obserwacji	Interwencje	N	ppFEV1	SwCl	BMI	CFQ-R
EMBRANCE F/F F/RF	8 tyg.	T/I	48	2,8	-12,3	-0,04	2,3
			38	3,2	-12,9	-0,06	2,0
			10	2,9	-10,9	0,05	1,5
ENTRUST	24 tyg.	T/I	61	0,9	-14,5	0,23	3,4
661-116A	96 tyg.	EMBRANCE	■	■	■	■	■
		ENTRUST	■	■	■	■	■

Większość wyników między badaniami była spójna. Wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności jako zmianę bezwzględnej wartości o 10 p.p. i powyżej, w żadnym z badań nie osiągnięto tej wartości, w badaniach nie zamieszczono również wyników dla grupy kontrolnej w związku z czym nie można ocenić efektu poprawy funkcji płuc w populacji pediatrycznej. Leczenie TEZ/IVA poprawiało czynność CFTR, co zostało ocenione na podstawie szybkiego i trwałego zmniejszenia stężenia SwCl (różnica  $\approx$ 13 mmol/l).

Wielkość tego efektu utrzymywała się na podobnym poziomie między 8 a 96 tyg. obserwacji i była zgodna z wynikami obserwowanymi we wcześniejszych badaniach III fazy dotyczących u pacjentów w wieku  $\geq$ 12 lat (różnica  $\approx$ 10 mmol/l).

Dla wartości zmian we wskaźniku masy ciała nie zaobserwowano uznanych za istotne (wzrost o około 0,3 kg/m<sup>2</sup>), jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że BMI nie jest dobrym parametrem w ocenie populacji pediatrycznej.

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem CFQ-R w wersji przeznaczony dla dzieci dotyczącej domeny oddechowej nie wykazały istotnej klinicznie poprawy, zmiana po 24 tygodniach obserwacji była większa niż osiągnięta w 8-tygodniowym okresie (3,4 vs 2,3). Po okresie obserwacji badania fazy przedłużonej wykazano istotną zmianę, jednak łączny czas trwania interwencji wynosił nawet do 120 tyg. przez co wnioskowanie jest ograniczone.

## Wyniki bezpieczeństwa leczenia

**Tabela 21. Odnotowane zdarzenia niepożądane w grupach interwencyjnych badań w populacji pediatrycznej**

AE	EMBRANCE N=54	ENTRUST N=70	661-116A ■
	n (%)		
jakiegokolwiek	41 (75,9)	65 (92,9)	■
łagodne	29 (53,7)	34 (48,6)	■
umiarkowane	10 (18,5)	28 (40,0)	■
ciężkie	2 (3,7)	3 (4,3)	■
zagrożające życiu	0 (0)	0 (0)	■
poważne	0 (0)	6 (8,6) <sup>a</sup>	■

AE	EMBRANCE	ENTRUST	661-116A
	N=54	N=70	
n (%)			
prowadzące do przerwania leczenia	0 (0)	1 (1,4)	
infekcyjne zaostrzenia płucne	3 (5,6)	16 (22,9)	-
kaszel	8 (14,8)	25 (35,7)	-
kaszel produktywny	7 (13,0)	6 (8,6)	-
ból głowy	8 (14,8)	6 (8,6)	-
ból brzucha	3 (5,6)	10 (14,3)	-
niedrożność nosa	3 (5,6)	10 (14,3)	-
gorączka	bd	13 (18,6)	-
katar	3 (5,6)	7 (10,0)	-
zapalenie nosogardzieli	5 (9,3)	6 (8,6)	-
ból gardła	bd	6 (8,6)	-
infekcje górnego przewodu oddechowego	bd	6 (8,6)	-
biegunka	4 (7,4)	bd	-

Terapia skojarzona TEZ/IVA była dobrze tolerowana w populacji 6–11 lat. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia raportowane były u 76% pacjentów badania EMBRACE i 93% pacjentów badania ENTRUST, w zdecydowanej większości miały charakter łagodny lub umiarkowany. W ENTRUST, ciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyło 9% leczonych. Jeden pacjent zakończył udział w badaniu z powodu TEAE. W EMBRACE nie zaobserwowano zdarzeń o charakterze ciężkim ani zagrażających życiu, żadne ze zdarzeń nie było również przyczyną przerwania terapii czy zgonu. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono TEAE związanych z terapią.

Infekcyjne zaostrzenia płucne obserwowano zdecydowanie częściej w badaniu ENTRUST niż EMBRACE (22,9% vs 5,6%), wynik wskazuje na pogorszenie statusu wydolności płuc w badaniu z dłuższym okresem obserwacji, wynik może świadczyć o ograniczonej skuteczności skojarzenia TEZ/IVA. Wyniki badania 661-116A wskazują, że w długoterminowym okresie obserwacji terapia TEZ/IVA jest generalnie bezpieczna i dobrze tolerowana. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa są zbliżone z wynikami badań pierwotnych EMBRACE i ENTRUST. W dodatkowym 96-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano nowych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

#### 4.2.1.3. Populacja homozygotyczna F/F w wieku 12+

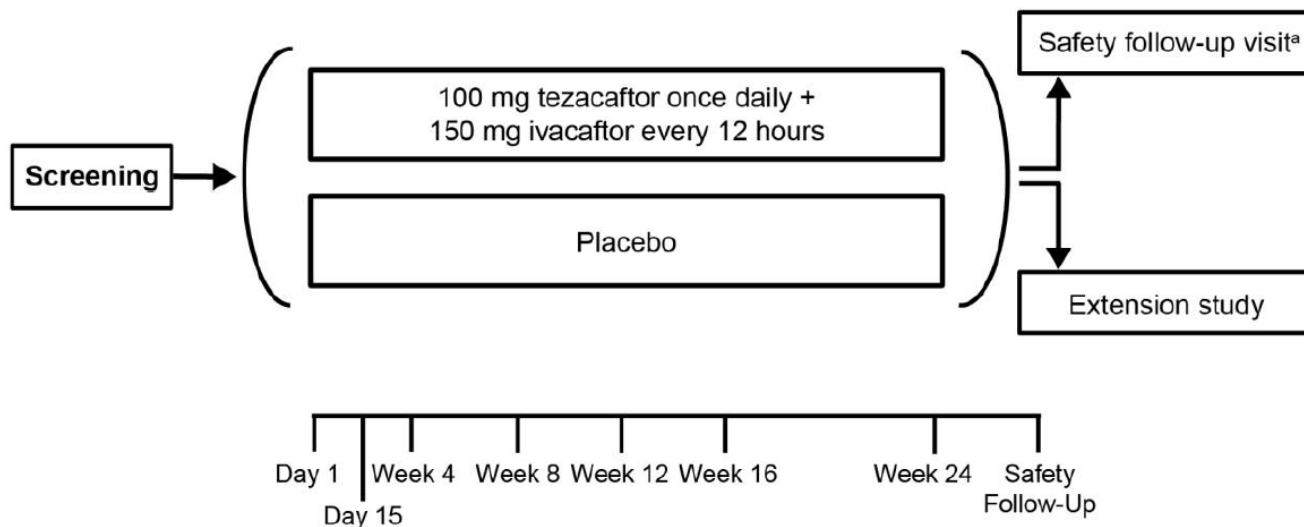
##### EVOLVE

Badanie prowadzono od 30 stycznia 2015 r. do 20 stycznia 2017 r. W sumie 510 pacjentów zostało włączonych i poddanych randomizacji; 509 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę, w ramieniu TEZ/IVA (251 pacjentów), w ramieniu PLC (258 pacjentów). Jeden pacjent, który został przydzielony do grupy PLC, nie otrzymał PLC z powodu zaostrzenia płucnego przed pierwszą wizytą. Pięciu pacjentów, których poddano randomizacji (3 TEZ/IVA i 2 PLC) otrzymało przypisany schemat badania, z uwagi na niekwalifikujący się lub niepotwierdzony genotyp CFTR, wykluczono z analiz skuteczności, pozostawiono w analizie bezpieczeństwa. Ogółem 475 pacjentów (235 [93,6%] w grupie TEZ/IVA i 240 [93,0%] w grupie PLC) ukończyło 24 tyg. badania.



U 15 pacjentów (2,9%) przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (7 [2,8%] pacjentów w grupie TEZ/IVA i 8 [3,1%] w grupie PLC). Płeć, wiek, uprzednie stosowanie leków, region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa), zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* i procent przewidywanej FEV1 były dobrze zrównoważone między grupami.

Odnotowano identyczny odsetek kobiet – 48,8% w obu grupach, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio 26,9±11,2 roku życia w grupie TEZ/IVA vs 25,7±9,5 roku życia w grupie PLC, 23,4% oraz 22,7% pacjentów było poniżej 18. roku życia, pacjenci prowadzeni przez europejskie ośrodki stanowili odpowiednio 76,2% oraz 73,4% badanych, wyjściowe wartości ppFEV1 wyniosły 59,6±14,7% oraz 60,4±15,7%; stężenie SwCl 101,3±10,9 mmol/l oraz 100,5±10,2 mmol/l; CFQ-R 70,1±16,8 pkt, oraz 69,9±16,6 pkt. Pomimo zakładanych w protokole kryteriów włączenia dla wartości ppFEV1, w badaniu wzięło udział 47 (9,3%) pacjentów z wartością poniżej 40% oraz 9 (1,8%) pacjentów z wartością powyżej 90%, nie podano powodu dla jakiego kwalifikowano pacjentów niezgodnie z zakładanym projektem.



Rysunek 3. Projekt badania EVOLVE

Pacjenci otrzymywali połączenie 100 mg TEZ raz na dobę i 150 mg IVA dwa razy na dobę (podawane w postaci tabletki złożonej o ustalonej dawce zawierającej 100 mg TEZ i 150 mg IVA rano oraz tabletkę zawierającą 150 mg IVA wieczorem) lub dopasowane placebo przez 24 tygodnie. Po zakończeniu badania pacjenci mieli możliwość włączenia się do 96-tygodniowego otwartego przedłużenia badania. Pacjenci, którzy zostali włączeni do przedłużonego badania VX14-661-110 ([NCT02565914](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02565914)), nie byli zobowiązani do ukończenia wizyty kontrolnej dotyczącej oceny bezpieczeństwa.

### Wyniki skuteczności leczenia

Podstawowa analiza dotyczyła oceny różnicy w bezwzględnej zmianie w stosunku do wartości wyjściowej odsetka przewidywanej FEV1 do 24. tygodnia między grupą TEZ/IVA a grupą placebo - była oparta na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów. Odsetek przewidywanej FEV1 obliczono na podstawie standardów odpowiednich pod względem płci i wieku pacjentów. Względna zmianę odsetka przewidywanej wartości FEV1 oblicza się jako  $100 \times (\text{wartość po badaniu} - \text{wartość wyjściowa badania}) / \text{wartość początkowa badania}$ . Różni się to od określenia bezwzględnej zmiany w procentowej wartości należnej FEV1, którą oblicza się jako różnica wartości końcowej i wyjściowej badania. Na przykład, jeśli u pacjenta FEV1 wynosi 60% wartości należnej na początku leczenia i 66% wartości należnej na końcu leczenia, wówczas bezwzględna zmiana wynosi 6% wartości należnej, a względna zmiana wynosi 10%.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, które mierzono w zaplanowanych punktach czasowych do 24. tygodnia, analizowano za pomocą modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów i (dla liczby zaostżeń płucnych) negatywnej analizy regresji dwumianowej. Zastosowano hierarchiczną procedurę testowania o ustalonej sekwencji, aby kontrolować ogólny błąd typu I na poziomie 0,05 dla testów wielu hipotez, w tym pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

**Tabela 22. Wyniki skuteczności leczenia TEZ/IVA vs PLC, badanie EVOLVE**

Punkt	TEZ/IVA N=248	PLC N=256	Różnica (95% CI)
ppFEV1 bezwzględna zmiana	3,4 (2,7; 4,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	<b>4,0 (3,1; 4,8)</b>
ppFEV1 względna zmiana	6,3 (5,1; 7,4)	-0,5 (-1,7; 0,6)	<b>6,8 (5,3; 8,3)</b>
szacunkowa roczna liczba PEx	78 (0,64)	122 (0,99)	<b>RR 0,65 (0,48; 0,88)</b>
SwCI	-9,9 (-10,9; -8,9)	0,2 (-0,8; 1,2)	-10,1 (-11,4; -8,8)
CFQ-R	5,0 (3,5; 6,5)	-0,1 (-1,6; 1,4)	5,1 (3,2; 7,0)
BMI	0,18 (0,08; 0,28)	0,12 (0,03; 0,22)	0,06 (-0,08; 0,19)

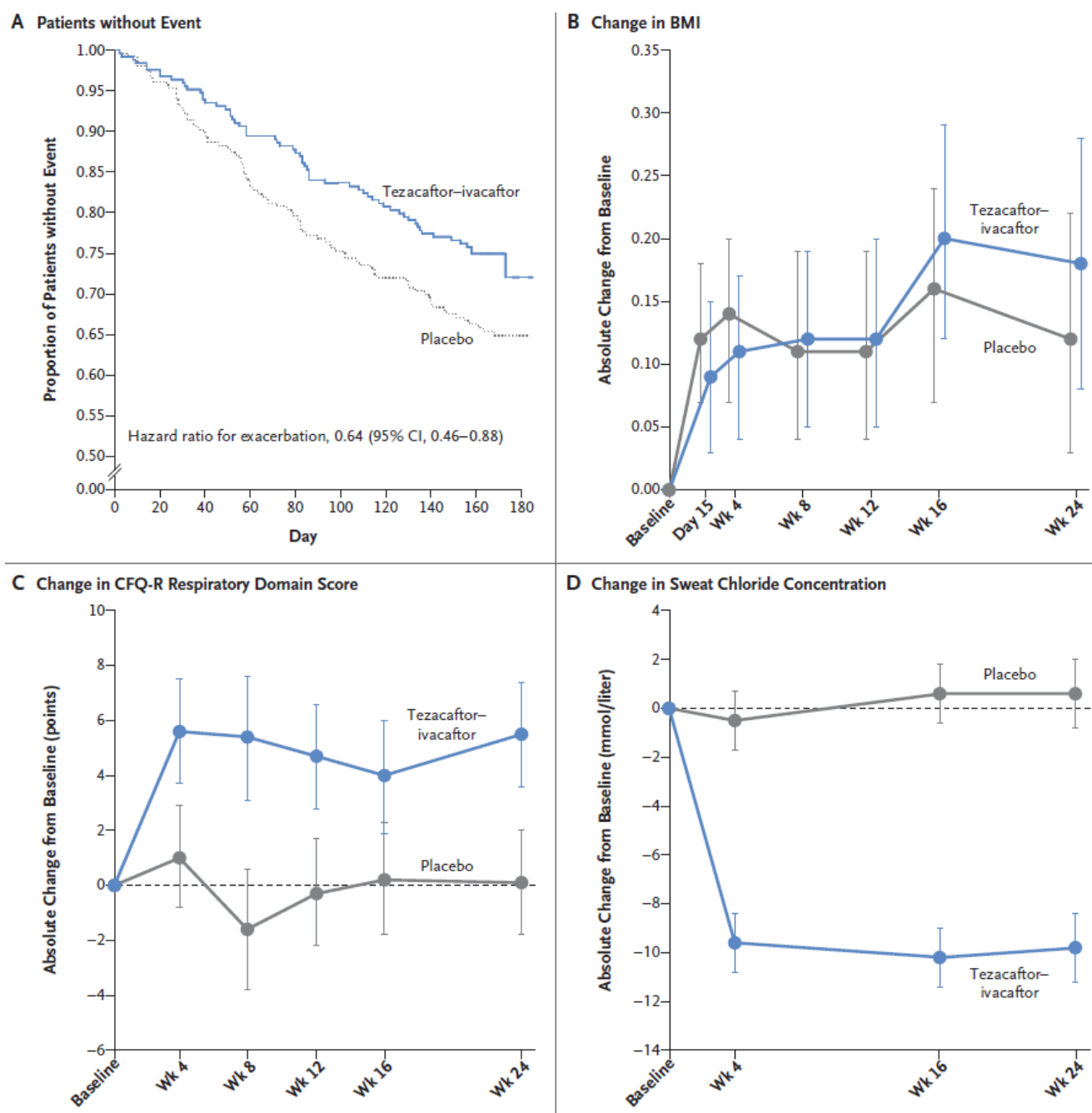
Uzyskane w badaniu wyniki dla każdego z analizowanych punktów końcowych były na korzyść ocenianej technologii względem PLC. Wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadcząca o bardzo wysokiej skuteczności jako zmianę bezwzględnej wartości o 10 p.p. i powyżej, w badaniu nie osiągnięto tej wartości. Stosowanie skojarzenia TEZ/IVA przyczynia się do zmniejszenia szacunkowego rocznego ryzyka wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych o 35% w porównaniu do grupy kontrolnej PLC, zważywszy na przedział ufności wynik należy uznać za istotny statystycznie, zaraportowana w publikacji wartość p wyniosła 0,005. Minimalna klinicznie istotna różnica w jakości życia przyjęta w analizie wynosiła 4 pkt. stosowanie analizowanej technologii przyczyniło się do istotnej poprawy jakości życia w ciągu 24 tyg. obserwacji.

W publikacji zamieszczono również wykresy obrazujące wyniki badania. Na wykresach przedstawiono odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły epizody zaostrzeń płucnych w postaci krzywej dla grupy interwencyjnej TEZ/IVA oraz kontrolnej PLC. Część A rysunku.

Pokazano również bezwzględne zmiany wskaźnika BMI od wizyty początkowej do kolejnych wizyt kontrolnych zaplanowanych na 15 dzień po randomizacji, czwarty, ósmy, dwunasty, szesnasty oraz dwudziesty czwarty tydzień badania. Zamieszczone na wykresie dane są średnimi najmniejszych kwadratów (kropki danych), a wąsy wskazują 95% przedziały ufności dla średnich. Część B rysunku.

Część C rysunku przedstawia bezwzględną zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji domeny oddechowej w kwestionariuszu CFQ-R. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższą zgłaszaną przez pacjentów jakość życia w odniesieniu do stanu układu oddechowego. Zmiany obserwowano od wizyty początkowej w porównaniu do kolejnych wizyt kontrolnych zaplanowanych na czwarty, ósmy, dwunasty, szesnasty oraz dwudziesty czwarty tydzień badania. Zamieszczone na wykresie dane są średnimi najmniejszych kwadratów (kropki danych), a wąsy wskazują 95% przedziały ufności dla średnich. Linia przerywana widoczna na wykresie wskazuje na brak zmian w stosunku do wartości wyjściowej.

Ostatni z zamieszczonych wykresów (Część D rysunku) pokazuje zmiany stężenia chlorków w pocie między wizytą początkową a czwartym, szesnastym oraz dwudziestym czwartym tygodniem badania. Zmniejszenie wskazuje na poprawę funkcji CFTR. Zamieszczone na wykresie dane są średnimi najmniejszych kwadratów (kropki danych), a wąsy wskazują 95% przedziały ufności dla średnich. Linia przerywana widoczna na wykresie wskazuje na brak zmian w stosunku do wartości wyjściowej.



Rysunek 4. Wyniki badania EVOLVE

Zaobserwowano istotnie różny trend występowania zaostrzeń płucnych u pacjentów w grupach, we wszystkich punktach czasowych krzywa grupy interwencyjnej wskazuje na rzadsze występowanie zaostrzeń w porównaniu do grupy kontrolnej, krzywe nie przecinają się ani nie wykazują trendu zbliżania się. Nie stwierdzono istotnej różnicy w BMI w 24. tygodniu pomiędzy grupą otrzymującą tezakaftor-iwakaftor a grupą placebo. Dlatego w tym punkcie końcowym hierarchia testowania istotności statystycznej została złamana. Średnie BMI wzrosło w stosunku do wartości wyjściowej zarówno w grupie interwencyjnej jak i kontrolnej w 24. tygodniu. W dodatkowej analizie odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost w skali oddechowej CFQ-R o co najmniej 4 punkty (tj. minimalna istotna różnica w tej grupie wiekowej) był większy w grupie TEZ/IVA niż w grupie PLC (51,1% vs. 35,7%; iloraz szans 2,17; 95% CI 1,47 do 3,21 *interpretacja: stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z ponad dwukrotnym zwiększeniem szansy na poprawę jakości życia o co najmniej 4 pkt. w porównaniu do grupy placebo*).

### Wyniki bezpieczeństwa leczenia

**Tabela 23. Odnotowane zdarzenia niepożądane w badaniu EVOLVE**

AE	PLC N=258	TEZ/IVA N=251
jakiegokolwiek	245/258 (95,0)	227/251 (90,4)
łagodne	99/258 (38,4)	114/251 (45,4)
umiarkowane	117/258 (45,3)	91/251 (36,3)
ciężkie	29/258 (11,2)	21/251 (8,4)
poważne	47/258 (18,2)	31/251 (12,4)
prowadzące do przerwania leczenia	8/258 (3,1)	7/251 (2,8)
infekcyjne zaostrzenia płucne	96/258 (37,2)	75/251 (29,9)
kaszel	84/258 (32,6)	66/251 (26,3)
wzrost ilości plwociny	42/258 (16,3)	36/251 (14,3)
krwioplucie	35/258 (13,6)	26/251 (10,4)
gorączka	32/258 (12,4)	28/251 (11,2)
zmęczenie	31/258 (12,0)	16/251 (6,4)

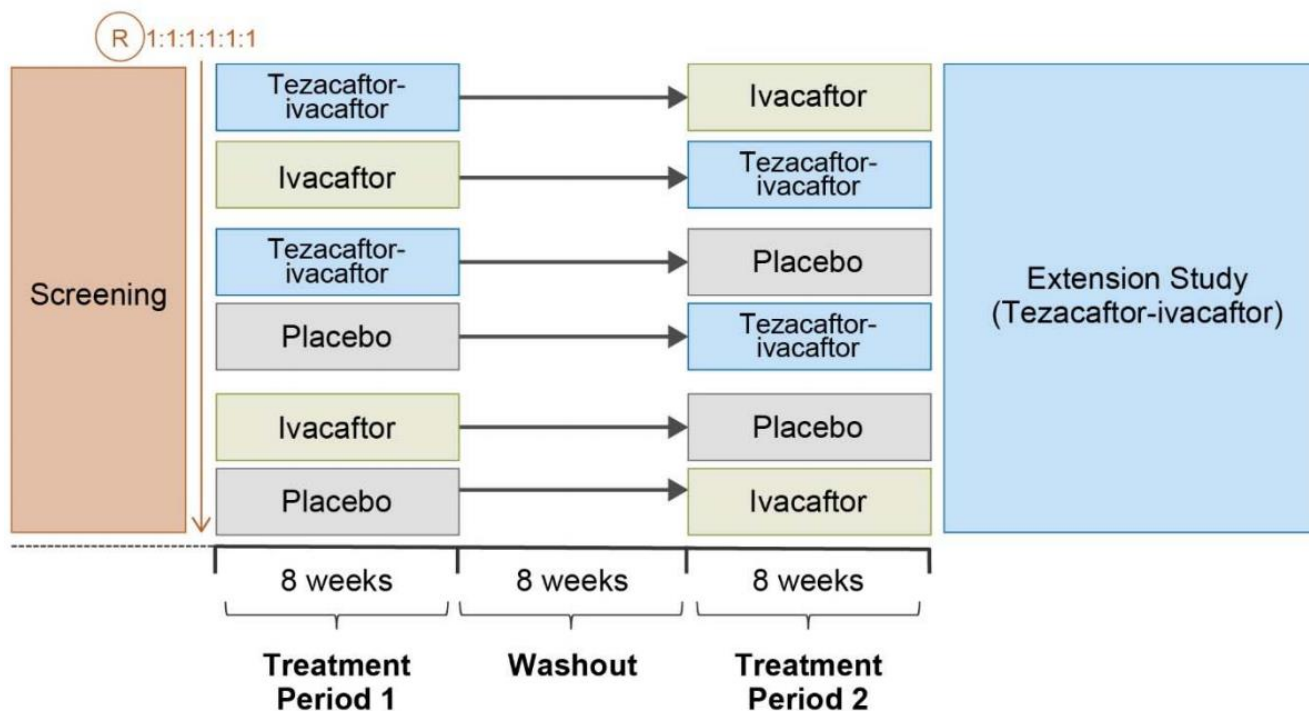
Zdarzenia nieporządane odnotowano u większości pacjentów 95% w grupie PLC oraz u 90% pacjentów z grupy przyjmującej TEZ/IVA. Większość zareportowanych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany, zdarzenia prowadziły do przerwania leczenia u 7 (3%) pacjentów z grupy interwencyjnej oraz u 8 (3%) pacjentów grupy PLC. Infekcyjne zaostrzenia płucne zostały odnotowane u jednej trzeciej pacjentów, 37% w grupie PLC, 30% w grupie interwencyjnej, były to najczęściej raportowane zdarzenia nieporządane. Drugim pod względem częstości był kaszel występujący u 32% pacjentów z grupy kontrolnej oraz u 26% z grupy aktywnego leczenia.

#### 4.2.1.4. Populacja heterozygotyczna F/RF w wieku 12+

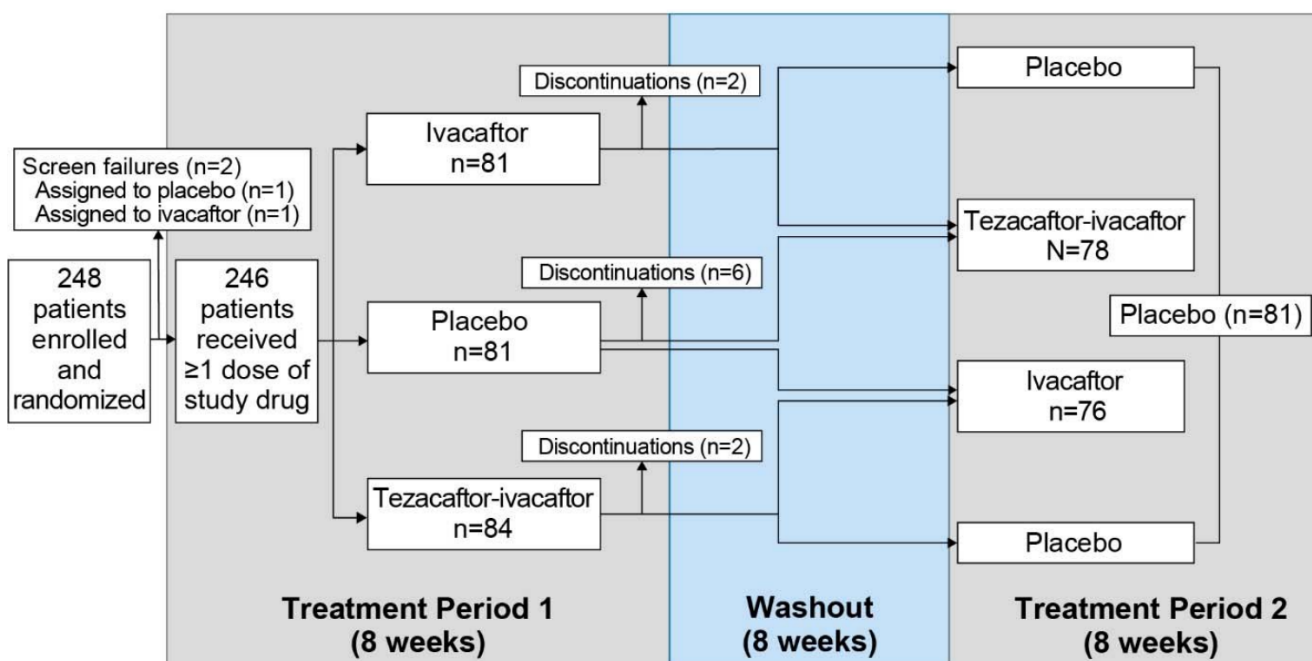
##### EXPAND

Badanie było przeprowadzone od 27 marca 2015 r. do 16 lutego 2017 r. Mutacje rezydualnej funkcji zidentyfikowano na podstawie odpowiedzi in vitro na iwakaftor i fenotypu klinicznego na poziomie populacji na podstawie danych epidemiologicznych lub opublikowanej literatury. Ta próba została zaprojektowana w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezakaftoru (VX-661) w skojarzeniu z iwakaftorem (VX-770) oraz monoterapii iwakaftorem w populacji pacjentów, z zastosowaniem niekompletnego schematu blokowego.

Wielkość próby oszacowanej na 34 pacjentów na każdą z sekwencji była wystarczająca, aby uzyskać co najmniej 90% mocy do wykrycia różnicy w leczeniu wynoszącej 3 p.p. zmiany ppFEV1 między TEZ/IVA a PLC, porównując średnie wartości pierwszorzędnego punktu końcowego; zakładając 10% wskaźnik wycofania z badania. W obliczeniach liczebności próby przyjęto odchylenie standardowe wynoszące 7 p.p. i dwustronny poziom istotności 0,05. Uwzględniając strategię testowania, proponowana wielkość próby dała około 85% szansy na zaobserwowanie statystycznie istotnej różnicy między IVA w monoterapii a PLC w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, przy założeniu, że monoterapia IVA była również o 3 p.p. lepsza niż PLC.



Rysunek 5. Projekt badania EXPAND



Rysunek 6. Przebieg badania EXPAND

Każdy pacjent otrzymywał dwa z następujących trzech schematów: terapię skojarzoną tezakaftorem i iwakaftorem (100 mg tezakaftoru raz na dobę i 150 mg iwakaftoru co 12 godzin), monoterapię iwakaftorem (150 mg iwakaftoru co 12 godzin) lub placebo. Badanie to obejmowało okres przesiewowy trwający do 6 tygodni, dwa okresy interwencji trwające 8 tygodni, oddzielone 8-tygodniowym okresem wypłukiwania, oraz wizytę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa. Kwalifikującym się pacjentom, którzy ukończyli wizytę w 24 tygodniu pod koniec drugiego okresu interwencji, zaoferowano możliwość włączenia się do badania rozszerzonego (VX14-661-110; numer ClinicalTrials.gov, NCT02565914).

W sumie 244 pacjentów zostało włączonych i poddanych randomizacji; 83 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę w ramieniu TEZ/IVA, w ramieniu PLC (80 pacjentów) oraz 81 pacjentów w grupie monoterapii IVA. W niniejszej analizie szczególną uwagę zwrócono na wyniki dla terapii TEZ/IVA oraz grupy PLC. Odnotowano identyczny odsetek kobiet – 58% w obu grupach, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio 35,6±13,5 roku życia w grupie TEZ/IVA vs 32,6±13,9 roku życia w grupie PLC, 13% oraz 14% pacjentów było poniżej 18. roku życia, pacjenci prowadzeni przez europejskie ośrodki stanowili odpowiednio 46% oraz 51% badanych, wyjściowe wartości ppFEV1 wyniosły 61,8±14,9% oraz 62,1±14,0%; stężenie SwCI 64,1±28,9 mmol/l oraz 70,7±24,0 mmol/l; CFQ-R 66,5±17,9 pkt, oraz 67,8±17,5 pkt.

## Wyniki skuteczności leczenia

Podstawowy model analizy obejmował bezwzględną zmianę ppFEV1 od punktu początkowego do średniej z pomiarów z 4. i 8. tygodnia jako zmienną zależną oraz następujące efekty stałe: leczenie, okres, ppFEV1 na początku badania oraz pacjenta jako efekt losowy. Zakładano, że kowariancja wewnątrz pacjenta ma taką samą strukturę symetrii związku (CS) dla sekwencji zawierających leczenie placebo, ale różniła się od struktury dla sekwencji zawierających aktywne leczenie w obu okresach. Mianownikowe stopnie swobody dla testu F dla efektów stałych oszacowano przy użyciu przybliżenia Kenwarda-Rogera. Dla każdego leczenia podano szacunkową średnią zmiennej zależnej, 95% przedział ufności (CI) i dwustronną wartość p. Podobnie, oszacowano różnice między grupami w leczeniu wraz z odpowiadającymi 95% CI i 2-stronnymi wartościami p. Nie dokonano przypisania brakujących danych. Pacjenci, którzy mieli dane tylko dla jednego z okresów, mieli strukturę danych podobną do badania z grupami równoległymi. Zakładając, że ci pacjenci wypadli losowo, model efektów mieszanych łączył oszacowanie efektu leczenia na podstawie takich pacjentów z oszacowaniem pacjentów, którzy mieli dane z obu okresów leczenia. Wagi użyte do połączenia tych dwóch oszacowań są oparte na ich dokładności. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, które mierzono w zaplanowanych punktach czasowych do 24. tygodnia, analizowano za pomocą modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (dla liczby zaostrzeń płucnych) i negatywnej analizy regresji dwumianowej. Zastosowano hierarchiczną procedurę testowania o ustalonej sekwencji, aby kontrolować ogólny błąd typu I na poziomie 0,05 dla testów wielu hipotez, w tym pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

**Tabela 24. Wyniki skuteczności leczenia TEZ/IVA vs PLC, badanie EXPAND, EXTEND**

Punkt	TEZ/IVA N=161	PLC N=161	Różnica (95% CI)	TEZ/IVA → TEZ/IVA N=86	PLC → TEZ/IVA N=80
ppFEV1 bezwzględna zmiana	6,5 (wykres)	-0,3 (wykres)	6,8 (5,7; 7,8)	7,5 (5,6; 9,4)	4,1 (2,2; 6,0)
ppFEV1 względna zmiana	11,17 (12,39)	-0,16 (9,45)	11,4 (9,6; 13,2)	13,0 (9,7; 16,2)	7,9 (4,7; 11,1)
CFQ-R	-	-	11,1 (8,7; 13,6)	13,8 (10,3; 17,2)	10,3 (7,0; 13,6)
SwCI	-	-	-9,5 (-11,7; -7,3)	-	-
PEx	0,34	0,63	RR 0,54 (0,26; 1,13)	0,22	0,44

Uzyskane w badaniu wyniki dla każdego z analizowanych punktów końcowych były na korzyść ocenianej interwencji. Wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności jako zmianę bezwzględnej wartości o 10 p.p. i powyżej, w badaniu nie osiągnięto tej wartości. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną różnicę wynoszącą 4 punkty lub więcej, wyniósł 65% w grupie TEZ/IVA, 58% w grupie leczonej tylko iwakaftorem i 33% w grupie PLC. Różnica w CFQ-R dla punktacji domeny oddechowej między TEZ/IVA a samym IVA w obu analizach nie była istotna. Stężenie chlorków w pocie zmniejszyło się o 9,5 mmol/l. Dla infekcyjnych zaostrzeń płucnych oszacowano odsetek zdarzeń w ciągu roku oraz współczynnik ryzyka dla porównania 0,54 (0,26; 1,13) co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcyjnego zaostrzenia w ciągu roku o 46% u pacjentów stosujących TEZ/IVA w porównaniu do grupy kontrolnej PLC, przedział ufności wskazuje na brak istotności statystycznej.

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA w populacji F/RF w czasie. Po 104 tygodniach terapii TEZ/IVA (8 tyg. EXPAND i 96 tyg. EXTEND) średnia bezwzględna ppFEV1 uległa poprawie o 7,5 punktu procentowego w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie, która w ramach

badania EXTEND (w drugim okresie leczenia) otrzymywała PLC, średnia poprawa ppFEV1 w trakcie terapii TEZ/IVA wynosiła 4,1 p.p. w stosunku do wartości wyjściowej (TEZ/IVA 96 tyg.). Podobnie w odniesieniu do względnej zmiany ppFEV1 obserwowano utrzymywanie się korzystnego efektu terapii TEZ/IVA w czasie. Wyniki wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w czasie w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń płucnych w populacji F/RF. Pacjenci leczeni TEZ/IVA przez łączny okres 104 tyg. doświadczali zaostrzeń płucnych z częstością 0,22 w przeliczeniu na rok, w grupie, która w badaniu EXTEND była leczona TEZ/IVA przez 96 tyg., zaostrzenia płucne występowały z częstością 0,44/rok. Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji lub antybiotykoterapii i.v. w populacji pacjentów F/RF występowały rzadko.

## Wyniki bezpieczeństwa leczenia

Tabela 25. Odnotowane zdarzenia niepożądane w badaniu EXPAND, EXTEND dla okresu obserwacji  $\geq 96$  tyg.

AE	PLC N=162	TEZ/IVA N=162	EXTEND
	n (%)		
<b>jakiegokolwiek</b>	117/162 (72,2)	126/162 (77,8)	995/1042 (95,5)
<b>łagodne</b>	58/162 (35,8)	63/162 (38,9)	249/1042 (23,9)
<b>umiarkowane</b>	55/162 (34,0)	54/162 (33,3)	552/1042 (53,0)
<b>ciężkie</b>	4/162 (2,5)	8/162 (4,9)	191/1042 (18,3)
<b>poważne</b>	8/162 (4,9)	14/162 (8,6)	351/1042 (33,7)
<b>prowadzące do przerwania leczenia</b>	0/162 (0)	1/162 (0,6)	22/1042 (2,1)
<b>infekcyjne zaostrzenia płucne</b>	21/162 (13,0)	31/162 (19,1)	549/1042 (52,7)
<b>kaszel</b>	23/162 (14,2)	30/162 (18,5)	374/1042 (35,9)
<b>wzrost ilości płwociny</b>	14/162 (8,6)	11/162 (6,8)	224/1042 (21,5)
<b>krwioplucie</b>	12/162 (7,4)	14/162 (8,6)	179/1042 (17,2)
<b>gorączka</b>	8/162 (4,9)	12/162 (7,4)	136/1042 (13,1)
<b>zmęczenie</b>	12/162 (7,4)	16/162 (9,9)	-

Zdarzenia nieporządane odnotowano u większości pacjentów 72,2% w grupie PLC oraz u 90% pacjentów z grupy przyjmującej TEZ/IVA. Większość zareportowanych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wyniki wskazują na porównywalne bezpieczeństwo terapii TEZ/IVA z PLC w populacji pacjentów F/RF w 8-tygodniowym okresie obserwacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA a PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano numerycznie rzadziej w grupie leczonej TEZ/IVA w porównaniu z grupą PLC, niemniej różnica nie była istotna statystycznie. W długoterminowej analizie, u pacjentów leczonych TEZ/IVA przez okres do 100 tygodni, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u większości chorych (95,5%). Większość zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zdarzenia o charakterze poważnym raportowano u 33,7% pacjentów leczonych TEZ/IVA, spośród których do najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia płucne (52,7%). Zdarzenia niepożądane rzadko jednak prowadziły do zakończenia terapii (2%).

### 4.2.1.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Dla oceny skuteczności terapii dwuskładnikowej w odniesieniu do PLC rozumianego jako standard postępowania w populacji heterozygotycznej F/F dla pacjentów w wieku między 6. a 11. rokiem życia dane pochodziły z jednego badania – EMBRANCE, które nie w pełni odpowiada wnioskowanej populacji – z uwagi na niepełną reprezentatywność genotypów mutacji resztkowej, wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR oraz fakt, że nie

podano charakterystyki wyjściowej pacjentów w grupie PLC. Dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych dane pochodziły również z jednego badania klinicznego EVOLVE – dużego, randomizowanego badania kontrolowanego placebo, w którym jednak część pacjentów włączono niezgodnie z protokołem

Ocenę skuteczności w populacji homozygotycznej F/RF dokonano na podstawie badania EMBRANCE dla pacjentów w wieku między 6. a 11. rokiem życia z ograniczeniami wskazanymi wyżej oraz badania EXPAND dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

Wykorzystano również dane z badania ENTRUST w populacji 6-11 lat – jednoramiennego badania, w którym nie raportowano wyników w podziale pod względem zdiagnozowanego genotypu, dane wnioskodawcy z badania fazy wydłużonej dla populacji pediatrycznej 661-116A oraz dane z badania EXTEND w ocenie wydłużonej do badania EXPAND zarówno skuteczności klinicznej jak i ocena bezpieczeństwa.

Przeprowadzona analiza post hoc wyników w podgrupach F/F i F/RF badań przeprowadzonych w grupie pediatrycznej wykazała spójność efektów leczenia we wszystkich grupach genotypów dla pierwszorzędowych i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

**Tabela 26. Wyniki skuteczności leczenia TEZ/IVA, podsumowanie**

Badanie	Okres obserwacji	Interwencje	N	ppFEV1	SwCI	CFQ-R
<b>6-11 lat</b>						
EMBRANCE	8 tyg.	T/I	48	2,8	-12,3	2,3
ENTRUST	24 tyg.	T/I	61	0,9	-14,5	3,4
661-116A	96 tyg.	EMBRANCE	■	■	■	■
		ENTRUST	■	■	■	■
<b>12+</b>						
EVOLVE (F/F)	24 tyg.	T/I	248	4,0	-10,1	5,1
EXPAND (F/RF)	24 tyg.	T/I	161	6,8	-9,5	11,1
EXTEND	96 tyg.	T/I	1042	7,5	-	13,8

Analiza porównawcza wykazała, że zastosowanie TEZ/IVA wykazuje stabilną oraz zbliżoną skuteczność w porównaniu do wartości początkowych w populacji pediatrycznej i jako różnica między interwencją a PLC w populacji 12+ pacjentów z mukowiscydozą. Skuteczność terapii skojarzonej jest bardziej zaznaczona u pacjentów w starszym wieku oraz z mutacją rezydualnej funkcji.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Wybrane informacje na podstawie ChPL Symkevi i Kalydeco

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – Symkevi

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, określonymi na podstawie badań klinicznych III fazy, były ból głowy (14% w porównaniu z 11% w przypadku placebo) oraz zapalenie nosa i gardła (12% w porównaniu z 10% w przypadku placebo).



### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – Kalydeco

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących Kalydecp, należą: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% pacjentów otrzymujących lek wobec 11,5% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%).

Ciężkie działania niepożądane u pacjentów otrzymujących iwakaftor obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Symkevi**

#### Wpływ na wyniki testów czynności wątroby

Przypadki podwyższonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftorem w monoterapii. W związku z tym zaleca się przeprowadzanie testów czynności wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AIAT lub AspAT  $>5 \times$  GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AIAT lub AspAT  $>3 \times$  GGN przy stężeniu bilirubiny  $> 2 \times$  GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

#### Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

#### Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem.

#### Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych zgodnie ze schematami zawierającymi iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy Symkevi zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek zgodnie z obowiązującą klasyfikacją uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Kalydeco**

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy

parametru FEV1 w trakcie 16 tygodni stosowania IVA, w porównaniu do placebo. Z tego względu nie zaleca się stosowania IVAu w monoterapii u tych pacjentów.

IVA w schemacie leczenia skojarzonego z TEZ/IVA, nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę będącym heterozygotami pod względem mutacji F508del i mającym drugą mutację genu CFTR inną niż G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T lub mutacją warunkującą minimalną funkcję.

#### Wpływ na wyniki testów czynności wątroby

U pacjentów z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz AIAT lub AspAT występuje często. U niektórych pacjentów leczonych IVA w monoterapii oraz w schematach skojarzonych zawierających TEZ/IVA lub ELX/TEZ/IVA obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Z tego względu przed rozpoczęciem stosowania IVA, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się przeprowadzenie u wszystkich pacjentów testów czynności wątroby. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze wykonywanie testów czynności wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AIAT lub AspAT  $>5 \times$  GGN bądź z aktywnością AIAT lub AspAT  $>3 \times$  GGN przy stężeniu bilirubiny  $>2 \times$  GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania IVA w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z TEZ/IA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni IVA w schemacie leczenia skojarzonego z TEZ i ELX. Nie zaleca się stosowania IVA w schemacie leczenia ELX/TEZ/IVA. Taki schemat leczenia należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko. W przypadku stosowania produktu należy przyjmować ostrożnie w zmniejszonej dawce.

#### Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania IVA, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych zawierających TEZ/IVA lub ELX/TEZ/IVA, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek

#### Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań IVA, zarówno w monoterapii, jak i w schematach TEZ/IVA lub ELX/TEZ/IVA, u pacjentów z mukowiscydozą po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem.

#### Wysypki

Częstość występowania wysypki, w związku przyjmowaniem IVA stosowanego w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego ELX/TEZ/IVA, była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania IVA w schemacie ELX/TEZ/IVA i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania IVAu w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego IVA, TEZ i eleksakaftor bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest właściwe. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

#### Dzieci i młodzież

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci i młodzieży leczonych IVA, w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego zawierających IVA. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem IVA. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie IVA, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed

rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia, czy to w monoterapii, czy w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego TEZ/IVA lub ELX/TEZ/IVA.

#### Zawartość laktozy

Produkt leczniczy Kalydeco zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Kaftrio. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 4 627 pacjentów. Udział płci pacjentów zgłaszających działania niepożądane był dobrze zbalansowany – 55% kobiet, 36% zgłaszających było z przedziału wiekowego między 18.-44. rokiem życia, 11% z przedziału wiekowego 12-17 lat, dla 43% zgłaszających nie podano przedziału wiekowego. Pod względem dystrybucji regionalnej 84% zgłosiło działania z kontynentu amerykańskiego, 15% z europejskiego, raportowano pojedyncze przypadki z regionu oceanii (13).

**Tabela 27. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Kaftrio wg WHO**

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Infekcje</b>		<b>1 818</b>
	infekcyjne zaostrzenia płucne rzutujące na stopień zaawansowania mukowiscydozy	946
	Infekcja bliżej nieokreślona	267
	zapalenie płuc	242
<b>Zaburzenia ze strony układu oddechowego</b>		<b>731</b>
	kaszel suchy	165
	duszność	119
	krwioplucie	109
	kaszel produktywny	68
<b>Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania</b>		<b>665</b>
	nudności	123
	zmęczenie	110
	dyskomfort w klatce piersiowej	64
	gorączka	37
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>		<b>568</b>
	nudności	155
	ból górnej części brzucha	80
	zatwardzenie	67
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>		<b>520</b>
	bóle głowy	326
	zawroty głowy	95
	migrena	44
<b>Zaburzenia parametrów diagnostycznych</b>		<b>512</b>
	zmniejszenie wydolności płuc	127
	spadek masy ciała	68
	zwiększony poziom enzymów wątrobowych	53

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

#### 4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Na dzień 25.05.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Symkevi (data ostatniej aktualizacji 6.05.2021 r.) lub Kalydeco (data ostatniej aktualizacji 12.05.2021 r.).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

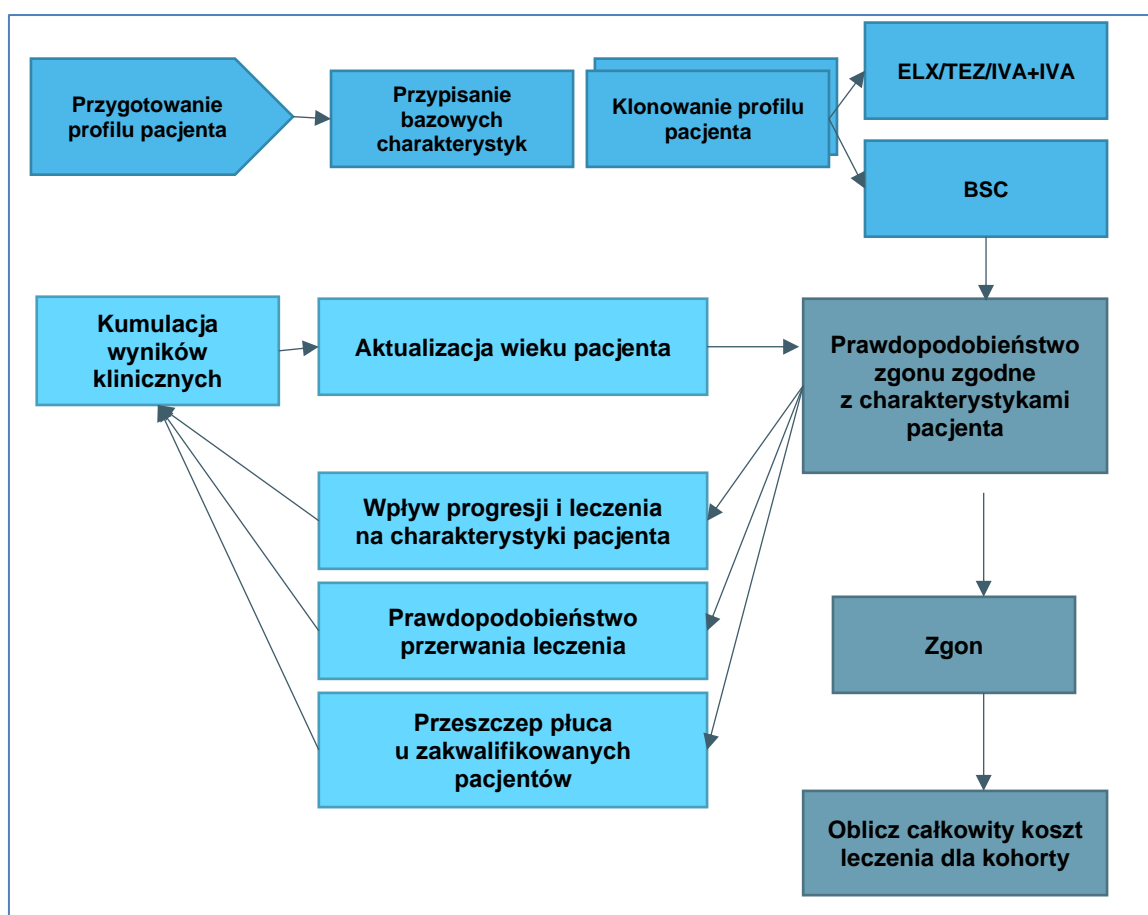
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii produktem Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) stosowanym w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco) dodanych do najlepszego leczenia wspomagającego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii mukowiscydozy. Populację stanowili pacjenci w wieku co najmniej 6 lat homo (subpopulacja F/F) lub heterozygotyczni (subpopulacja F/RF) pod względem mutacji F508del.

Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano Symkevi + Kalydeco + leczenie standardowe (TEZ/IVA+IVA + SoC) z leczeniem standardowym (SoC) w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ +pacjenta). Wnioskodawca przedstawił model mikrosymulacyjny, którego schemat znajduje się poniżej.



Charakterystyki pacjenta obejmują wartość ppFEV1, występowanie PEx, wartość Z-score masy ciała do wieku czy występowanie cukrzycy. Metody, za pomocą których są one parametryzowane, śledzone i zmieniane w ramach symulacji, omówiono poniżej.

**Rysunek 1. Schemat obliczeń w modelu mikrosymulacji za AE Kaftrio**

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania EVOLVE (publikacja główna Taylor-Cousar 2017) dla subpopulacji F/F i EXPAND w subpopulacji F/RF (Rowe 2017).

### Uwzględnione koszty

Koszty leków, diagnostyki i monitorowania, opieki standardowej, zaostrzeń płucnych, przeszczepienia płuc oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej za Acaster 2015, badania STRIVE oraz Whiting 2014.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	TEZ/IVA+IVA + SoC	SoC
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TEZ/IVA+IVA + SoC w miejsce SoC [redacted]

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej wynosi 155 514 zł.

### 5.2.1. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto za opakowanie Symkevi + Kalydeco, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanym komparatorem (SoC), zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 UoR.

### 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej testowano takie zmiany jak zastosowanie alternatywnych użyteczności, kosztów czy parametrów służących do modelowania śmiertelności (łącznie 23 scenariusze). [redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej [redacted]

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywoćni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jednokierunkowa analiza deterministyczna i analiza probabilistyczna

<sup>3</sup> 155 514 zł

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparator, typ i podstawowa struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Należy jednak zwrócić uwagę, że zaprogramowanie modelu mikrosymulacyjnego w MS Excel skutkuje niską wydajnością oraz utrudnioną obsługą i weryfikacją modelu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku. Zwrócono uwagę na niespójności dot. danych wejściowych pomiędzy AE dot. Symkevi + Kalydeco oraz złożoną równolegle Kaftrio + Kalydeco, jednak różnice nie mają wpływu na wnioskowanie.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca poinformował, że walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu globalnego, jednak nie przekazał opisu walidacji.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

## 5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających wnioskowaną technologię.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Symkevi oraz Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6. roku życia którzy są homozygotyczni heterozygotyczni z rezydualną wartością funkcji.

##### Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił analizę z perspektyw płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym produkt leczniczy Symkevi nie jest refundowany, natomiast produkt leczniczy Kalydeco jest refundowany w ramach programu lekowego B.112 „leczenie mukowiscydozy ICD-10 E84”, którego kryteria włączenia są rozbieżne z wnioskowanym wskazaniem. Scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji produktów leczniczych Symkevi i Kalydeco w ramach proponowanego programu lekowego.

W wariantcie minimalnym przyjęto niższe rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w pierwszym roku analizy [redacted]. W wariantcie maksymalnym przyjęto koszty terapii na 1 pacjenta, które w analizie ekonomicznej (na podstawie parametryzacji zmiennych klinicznych) prowadziły do największych kosztów inkrementalnych.

##### Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla oszacowania liczebności populacji docelowej, udziałów w rynku terapii, zmienności parametrów klinicznych modelu w AE oraz zmienności parametrów kosztowych modelu w AE.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację wszystkich pacjentów z mukowiscydozą oszacowano na podstawie niepublikowanych danych z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy populacja pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat w Polsce wynosi [redacted]. Populacja docelowa została oszacowana na podstawie odsetków pacjentów z mutacjami F/F i F/RF.

## Udziały

Wnioskodawca ocenił rozpowszechnienie wnioskowanej interwencji w scenariuszu nowym w oparciu o dane dotyczące dynamiki włączania do leczenia produktem leczniczym W wariantie podstawowym wnioskodawca założył wyższą dynamikę włączania pacjentów do proponowanego programu lekowego ze względu na prostszą formę podania (nusinersen podawany we wkłuciu lędźwiowym) oraz redukcję opóźnień związanych z kwestiami prawnymi i proceduralnymi ze względu na refundację produktu leczniczego Kalydeco w odrębnym programie lekowym. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy obecnie wszyscy pacjenci stosują leczenie wspomagające.

Tabela 30. Udziały wnioskowanej technologii\*

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny	■	■
prawdopodobny	■	■
maksymalny	■	■

## Koszty

Koszty w AWB pochodzą z AE. Model analizy wpływu na budżet uwzględniał koszty: leków, leczenia objawowego (SoC), leczenia zaostrzeń płucnych, przeszczepów płuca, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kwalifikacji i monitorowania leczenia. W skład SoC wchodziły: hospitalizacje, wizyty oraz leczenie ambulatoryjne, farmakoterapia (np. leczenie antybiotykowe, leki mukolityczne lub rozkurczające oskrzela) oraz inne świadczenia np. rehabilitacja oddechowa, specjalistyczna dieta, tlenoterapia

Koszty SoC zostały oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie AE Orkambi 2019. Dane skorygowano o wskaźnik cen towarów i usług za lata 2018-2019. Po aktualizacji koszt standardowej opieki zdrowotnej dla pacjentów z mukowiscydozą został oszacowany na ■ rocznie z perspektywy płatnika publicznego.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

■	■		■	
	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	z uwagi na przyjęcie populacji docelowej oszacowanej na podstawie ERM, który zawiera niekompletne dane na temat liczby pacjentów z mukowiscydozą w Polsce liczebność populacji docelowej została niedoszacowana co potwierdzają dane pochodzące z NFZ
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych dane kosztowe pochodzą z analizy ekonomicznej wnioskodawcy
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozpowszechnienie stosowania produktów leczniczych Symkevi + Kalydeco zostało oparte na dynamice rozpowszechnienia produktu leczniczego Spinraza (nusinersen)
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?	NIE	dane pochodzące z NFZ wskazują na większą liczebność populacji z mukowiscydozą w Polsce, a co za tym idzie na większą niż oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założone wielkości dostaw nie pokrywają szacowanego zapotrzebowania w scenariuszu podstawowym
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	refundacja w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	rozdział 2.8 BIA wnioskodawcy
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i>

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych polskich pacjentów z rejestru ECFSPR. Choć źródło to charakteryzuje się wysoką wiarygodnością, a zakres dostępnych danych umożliwił odpowiednie wyróżnienie z całej populacji z mukowiscydozą odpowiednio pacjentów z wyróżnionym zestawem mutacji i w określonym wieku, należy mieć na uwadze, że rejestr ten nie obejmuje całej populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce i w związku z tym konieczne było dokonanie ekstrapolacji (dane uzyskane od Zamawiającego zawierały już odpowiednie przeliczenia).
- Analiza wpływu na budżet przeprowadzana jest bezpośrednio w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet. Należy jednocześnie zauważyć, że wpływ ograniczeń dotyczących modelowania przebiegu leczenia w długim horyzoncie czasowym (w szczególności niepewność związana z oceną śmiertelności czy prawdopodobieństwa przeszczepienia płuc), ze względu na dwuletni horyzont analizy wpływu na budżet, można uznać za znikomy.

### Ograniczenia wskazane przez analityków

- Zgodnie z przedstawionym przez wnioskodawcę oszacowaniem populacji pacjenci ujęci w rejestrze stanowią ok. 70% wszystkich pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. Nie przedstawiono jednak sposobu ani źródeł takiego oszacowania, co stanowi graniczenie wiarygodności oszacowania populacji docelowej. Zgodnie z danymi pochodzącymi z NFZ populacja pacjentów z mukowiscydozą w Polsce jest wyższa niż oszacowana na podstawie ERM, przez co oszacowane przez wnioskodawcę koszty mogą być niedoszacowane.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przetestowane zostały alternatywne wartości: liczebności populacji, rozpowszechnienia wnioskowanej terapii, zmienność parametrów klinicznych w AE oraz zmienność parametrów kosztowych w AE. Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

Scenariusz, w którym przyjęto niższe rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w pierwszym roku analizy oraz scenariusz, w którym przetestowano zmienność parametrów klinicznych zostały przedstawione wcześniej jako warianty minimalny i maksymalny.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na istotną różnicę między oszacowaną przez wnioskodawcę populacją pacjentów, a danymi NFZ (przedstawionymi w ramach rozdziału 3.3 *Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej*) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając alternatywną wielkość populacji.

Tabela 34. Odsetki pacjentów z poszczególnymi mutacjami na podstawie ERM [%]

Mutacja	Odsetek pacjentów
F/F	■
F/MF	■
F/RF	■

Następnie na podstawie danych pochodzących z NFZ dotyczących liczebności populacji pochodzącymi oraz odsetków pacjentów z danymi mutacjami pochodzących z ERM oszacowano liczebność populacji

w poszczególnych kategoriach wiekowych. Szczegóły dotyczące oszacowania populacji docelowej w zależności od występującej mutacji w podziale na wiek przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w podziale na wiek na podstawie danych NFZ**

Populacja		2016	2017	2018	2019
F/F	od 6 do <12	■	■	■	■
	od 12 do <18 r.ż	■	■	■	■
	≥18 r.ż	■	■	■	■
	Suma	■	■	■	■
F/MF	od 12 do <18 r.ż	■	■	■	■
	≥18 r.ż	■	■	■	■
	Suma	■	■	■	■
F/RF	od 6 do <12	■	■	■	■
	od 12 do <18 r.ż	■	■	■	■
	≥18 r.ż	■	■	■	■
	Suma	■	■	■	■

Ze względu na dużą niepewność oszacowań odstąpiono od prognozy wzrostu liczebności populacji docelowej w drugim roku analizy, w obu latach wykorzystano z 2019 r. Stanowi to ograniczenie i może prowadzić do niedoszacowania liczebności populacji docelowej, a co za tym idzie niedoszacowania wydatków.

**Tabela 36. Parametry wejściowe do obliczeń własnych Agencji**

		Populacja wg wnioskodawcy		Populacja na podstawie danych NFZ	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Kaftrio*	F/F	■	■	■	■
	F/MF	■	■	■	■
Symkevi	F/F	■	■	■	■
	F/RF	■	■	■	■
Wspólna refundacja Kaftrio + Symkevi*	F/F Kaftrio	■	■	■	■
	F/F Symkevi	■	■	■	■
	F/MF Kaftrio	■	■	■	■
	F/RF Symkevi	■	■	■	■

\* Oszacowania wnioskodawcy dot Kaftrio pochodzą z analiz przedstawionych w AWA OT.4231.16.2021

Ze względu na potencjalną równoczesną refundację terapii Symkevi i Kaftrio (AWA OT.4231.16.2021), u pacjentów homozygotycznych (F/F) w wieku co najmniej 12 lat, wykonano obliczenia mające na celu oszacowanie łącznego wpływu obu wnioskowanych terapii na wydatki płatnika publicznego. Obliczenia zostały przeprowadzone w wariantcie podstawowym z RSS w wariantach z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę oraz oszacowanej na podstawie danych NFZ.

Przy oszacowaniu kosztów wynikających z refundacji założono, że z terapii Kaftrio będą korzystać pacjenci z mutacją F/MF oraz pacjenci z mutacją F/F od 12 roku życia ze względu na istotną przewagę terapii Kaftrio nad Symkevi w populacji homozygotycznej, natomiast z terapii Symkevi pacjenci z mutacją F/RF oraz pacjenci z mutacją F/F w wieku do 6 do 11 lat. Nie dokonano modyfikacji założeń wnioskodawcy dotyczących wzrostu liczby pacjentów w drugim roku analizy ze względu na ukończenie 6. roku życia.

**Tabela 38. Wyniki analiz wpływu na budżet – na podstawie populacji wg wnioskodawcy [mln zł]**



**Tabela 39. Łączny wpływ finansowania Kaftrio i Symkevi – na podstawie populacji wg wnioskodawcy [mln zł]**

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – populacja oszacowana na podstawie danych NFZ [mln zł]



Tabela 41. Łączny wpływ finansowania Kaftrio i Symkevi – populacja oszacowana na podstawie danych NFZ [mln zł]





## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją terapii skojarzonej produktami leczniczymi Symkevi oraz Kalydeco spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Prognozowane oszczędności są wystarczające do pokrycia dodatkowych kosztów związanych z podjęciem decyzji o refundacji terapii skojarzonej Symkevi + Kalydeco przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden ekspert zgłosił uwagi do zapisów programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów**

Część programu	[REDAKTOWANE]
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p>Pacjent powinien być zarejestrowany w Europejskim Rejestrze Mukowiscydozy (polskie ośrodki mają bezpłatny dostęp do rejestru. Rejestr podlega audytom, więc jest to dodatkowa kontrola prawidłowej kwalifikacji pacjenta).</p> <p>Bardzo dobra współpraca pacjenta i opiekunów podczas dotychczasowego leczenia.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	Brak uwag
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	Brak uwag
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku</b>	Brak uwag
<b>Czas leczenia w programie</b>	Brak uwag
<b>Kryteria wyłączenia</b>	Brak bardzo dobrej współpracy pacjenta i opiekunów podczas leczenia.

### Uwaga analityków Agencji

Analitycy zwracają uwagę na możliwość konstrukcji wspólnego programu leczenia mukowiscydozy modulatorami CFTR, który obejmowałby obecnie funkcjonujący program z Kalydeco dla pacjentów z mutacją bramkującą, wnioskowany Symkevi dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych z zachowaniem funkcji rezydualnej oraz Kafrio dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych z zachowaniem funkcji minimalnej.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Symkevi (iwakaftor/tezakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <https://www.canada.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Kalydeco”, „Symkevi” oraz przy pomocy słów określających produkty o innych nazwach handlowych i identycznym składzie (terapia tezakaftor/iwakaftor zarejestrowana jest także pod nazwą Symdeko). W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne agencji HAS z 2020 r. oraz PBAC z 2019 r. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Symkevi w skojarzeniu w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. W wytycznych HAS 2020 poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej w populacji heterozygotycznej określony został jako umiarkowany, zaś w populacji homozygotycznej jako niewielki. Większość odnalezionych rekomendacji odnosiła się do finansowania leku w populacji  $\geq 12$  r.ż. Jedynie niemiecka Agencja G-BA dokonała w 2021 r. oceny leku Symkevi w populacji dzieci w wieku 6-11 lat. W wyniku przeprowadzonych analiz, dodatkowa korzyść nie została udowodniona zarówno we wnioskowanej populacji homozygotycznej jak i heterozygotycznej. Wspomniano również, że nie są dostępne żadne odpowiednie dane, które pozwoliłyby na ocenę dodatkowej korzyści.

Należy zauważyć, że w systemie brytyjskim i szkockim, terapia skojarzona Symkevi + Kalydeco podlega tymczasowej refundacji dla wszystkich pacjentów spełniających kryteria wskazań. W tym czasie gromadzone mają być dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych modulatorów CFTR w brytyjskiej praktyce klinicznej, które następnie zostaną wykorzystane w analizach podmiotu odpowiedzialnego składanych do NICE i w ocenie NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Symkevi + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2019	<p><b>Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa)</b></p> <p>Brak wystarczająco silnych dowodów uzasadniających koszty leczenia w odniesieniu do wykazanych w badaniach dodatkowych korzyści zarówno w przedstawionej analizie klinicznej, jak i ekonomicznej.</p> <p>Pomimo początkowej negatywnej rekomendacji SMC lek został objęty refundacją na terenie Szkocji w ramach tymczasowej 5-letniej umowy z podmiotem odpowiedzialnym, który zobowiązał się do gromadzenia dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z rzeczywistej praktyki klinicznej.<sup>4</sup></p>
PBAC 2019a/2019b/2019c	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Rekomendacja pozytywna zarówno w populacji homo- (2019a), jak i heterozygotycznej pod względem mutacji F508del z dodatkową mutacją RF białka CFTR (2019b). Warunkiem pozytywnej rekomendacji było utrzymanie ceny preparatu nie wyższej niż wynegocjowana wcześniej dla produktu Orkambi (LUM/IVA) oraz zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka. Dodatkowo wskazuje się, że rekomendacja w populacji pacjentów heterozygotycznych została wydana z uwagi na wysoką potrzebę kliniczną (w tej grupie chorych</p>

<sup>4</sup> Komunikat na stronie Cystic Fibrosis Trust Registered Charity No. (England and Wales) <https://www.cysticfibrosis.org.uk/what-is-cystic-fibrosis/cystic-fibrosis-care/treatments-and-medication> [dostęp: 25.05.2021 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>dostępne tylko leczenie wspomagające - BSC) pomimo braku dowodów na skuteczność długoterminową leku.</p> <p>Agencja ponownie oceniła terapię tym razem w populacji pacjentów z co najmniej jedną mutacją RF białka CFTR (określoną w dokumencie dopuszczającym do obrotu), ale bez obecnej mutacji F508del. Agencja wskazała na brak danych dotyczących stosowania Symdeko w tak zdefiniowanej grupie i niepewność dotyczącą dodatkowej korzyści klinicznej oraz efektywności kosztowej takiego rozwiązania. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę informacje uzyskane od ekspertów, którzy wskazali, że pomimo niewielkiej częstości występowania tych genotypów fenotypowo choroba może dawać objawy zbliżone do obserwowanych we wcześniej ocenianych populacjach, Agencja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego w szerszej populacji w ramach wcześniejszych ustaleń i mechanizmów podziału ryzyka, bez dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego (2019c).</p>
HAS 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>W rekomendacji wskazano iż lek Symkevi powinien być przepisywany jako terapia pierwszego rzutu pacjentom z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszym, heterozygotyczny pod względem mutacji F508del i będący nosicielem jednej z następujących mutacji w genie CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272 26A → G oraz 3849 + 10kbC → T. Wartość terapeutyczna przedmiotowej technologii w obu wskazaniach oceniona została jako istotna. W przypadku heterozygot zwrócono uwagę na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, ze względu na brak dostępnej terapii alternatywnej dla tej grupy pacjentów. Poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej w populacji heterozygotycznej określony został jako umiarkowany, zaś w populacji homozygotycznej jako niewielki (podobnie jak w przypadku technologii alternatywnej iwakaftor/lumakaftor). Agencja proponuje refundację kosztów terapii na poziomie 65%.</p>
NICE	<p><b>Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa)</b></p> <p>W komunikacie agencja NICE poinformowała, że ocena terapii tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor została wstrzymana. Agencja NICE będzie pracować, wraz z podmiotem odpowiedzialnym i NHS, nad dalszym gromadzeniem danych mających na celu uchwycenie dowodów, które mogą rozwiązać niepewności kliniczne i posłużyć przyszłej ocenie. Zawiązano umowę z firmą Vertex, dotyczącą gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy lekiem Symkevi. W okresie obowiązywania umowy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji (tj. aktualne kryteria rejestracyjne) mają nieprzerwany dostęp do terapii firmy Vertex (tj. leków Kalydeco, Orkambi, Symkevi i Kaftrio), do czasu zgromadzenia danych, które zostaną wykorzystane w przyszłej ocenie NICE.<sup>5</sup></p>
G-BA 2020a/2020b/2021a/2021b	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><b>Ocena dodatkowych korzyści w populacji ≥12 r.ż:</b></p> <p>Mechanizm formalnej oceny dodatkowych korzyści dla terapii skojarzonej Symkevi z Kalydeco został uruchomiony przez G-BA ze względu na przekroczenie limitu wydatków w wysokości 50 mln € na lek Kalydeco. Ocena technologii medycznej przebiegała jako dwa odrębne procesy. W pierwszym z nich skuteczność terapii skojarzonej została oceniona w populacji pacjentów homozygotycznych i porównana z terapią LUM/IVA (produkt Orkambi). W wyniku przeprowadzonej analizy nie wykazano znaczących różnic pomiędzy TEZ/IVA + IVA z LUM/IVA w zakresie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, co świadczy o tym, że terapia TEZ/IVA + IVA jest równie skuteczna jak LUM/IVA w analizowanej populacji (G-BA 2020a). W procesie oceny skuteczności w populacji pacjentów heterozygotycznych z zachowaną resztkową funkcją białka CFTR, terapia Symkevi w skojarzeniu z IVA została porównana z BSC. Jednak ze względu na ograniczoną wiarygodność danych dla tego porównania, wynikająca z braku badań z odpowiednio długim okresem obserwacji oceniających efekty terapii w tej populacji, dodatkowa korzyść Symkevi nie została udowodniona (2020b).</p> <p><b>Ocena dodatkowych korzyści w populacji ≥6 r.ż:</b></p> <p>W związku z rozszerzeniem wskazania leku Symkevi na populację dzieci w wieku 6 lat i powyżej, Agencja dokonała oceny technologii medycznej w dwóch odrębnych procesach. W pierwszym z nich skuteczność terapii skojarzonej została oceniona w populacji pacjentów homozygotycznych od 6 do &lt;12 lat i porównana z terapią lumakaftor/iwakaftor (2021a). W drugim procesie skuteczność terapii skojarzonej oceniono u dzieci z mukowiscydozą w wieku od 6 do &lt;12 lat, które są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji w genie CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G i 3849 + 10kbC → T (2021b). W wyniku przeprowadzonych analiz, dodatkowa korzyść nie została udowodniona w żadnej z wymienionych wyżej populacji. Wspomniano również, że nie są dostępne żadne odpowiednie dane, które pozwoliłyby na ocenę dodatkowej korzyści.</p>

CFTR – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, IVA – iwakaftor LUM – lumakaftor, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NHS – National Health Service, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, RF – funkcja rezydualna (ang. residua function), SMC – Scottish Medicines Consortium, TEZ – tezakaftor

<sup>5</sup> Komunikat na stronie NICE: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement#agreement> [dostęp: 25.05.2021 r.]













## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.03.2021 r., znak PLR.4500.215.2021.11. (data wpływu do AOTMiT 30.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404; Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102; Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503; Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201 w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwafaktoru w skojarzeniu z iwafaktorem (ICD-10 E84)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.04.2021 r., znak OT.4231.17.2021.MKS.14. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 05.05.2021 r.

### Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis – CF) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia, dotyczącą głównie układów oddechowego i pokarmowego. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), który stanowi integralną strukturę błonową i jest kanałem chlorkowym komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panegzokrynopatia).

Pacjenci z co najmniej jedną mutacją klasy IV lub V mają zwykle późniejszy początek choroby, niższe wartości chlorków w pocie, wolniejszy spadek czynności płuc, rzadsze występowanie zakażeń przewlekłych oraz cukrzycy związanej z mukowiscydozą. Mutacje te, umożliwiają resztkową czynność białka CFTR i nazywane są mutacjami funkcji rezydualnej (RF, z ang. residual function). Pozostałe mutacje, które powodują całkowity brak funkcji, lub znikome działanie białka CFTR, nazywane są mutacjami minimalnych funkcji.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków w Polsce od 2009 roku oraz wyniki badań ankietowych i opinii ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę.

Na przebieg choroby wpływa wiele czynników, dlatego nasilenie zmian u chorych, nawet z tymi samymi mutacjami genetycznymi, nie jest jednakowe. Najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce przeciętnie ~22. r.ż.), dlatego już od momentu rozpoznania choroby, pacjenci muszą podjąć leczenie i rehabilitację, a także realizować zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom płuc.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu w ramach ocenianego programu lekowego wskazał najlepszą terapię wspomagającą realizowaną z wykorzystaniem substancji czynnych, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy. Wybór oparto na podstawie braku finansowania ze środków publicznych terapii z wykorzystaniem modulatorów CFTR w populacji docelowej.

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest prawidłowy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dla oceny skuteczności terapii dwuskładnikowej w odniesieniu do PLC rozumianego jako standard postępowania w populacji heterozygotycznej F/F dla pacjentów w wieku między 6. a 11. rokiem życia dane pochodziły z jednego badania – EMBRANCE, które nie w pełni odpowiada wnioskowanej populacji – z uwagi na niepełną reprezentatywność genotypów mutacji resztkowej, wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR oraz fakt, że nie podano charakterystyki wyjściowej pacjentów w grupie PLC. Dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych dane

pochodziły również z jednego badania klinicznego EVOLVE – dużego, randomizowanego badania kontrolowanego placebo, w którym jednak część pacjentów włączono niezgodnie z protokołem

Ocenę skuteczności w populacji homozygotycznej F/RF dokonano na podstawie badania EMBRANCE dla pacjentów w wieku między 6. a 11. rokiem życia z ograniczeniami wskazanymi wyżej oraz badania EXPAND dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

Wykorzystano również dane z badania ENTRUST w populacji 6-11 lat – jednoramiennego badania, w którym nie raportowano wyników w podziale pod względem zdiagnozowanego genotypu, dane wnioskodawcy z badania fazy wydłużonej dla populacji pediatrycznej 661-116A oraz dane z badania EXTEND w ocenie wydłużonej do badania EXPAND zarówno skuteczności klinicznej jak i ocena bezpieczeństwa.

Przeprowadzona analiza post hoc wyników w podgrupach F/F i F/RF badań przeprowadzonych w grupie pediatrycznej wykazała spójność efektów leczenia we wszystkich grupach genotypów dla pierwszorzędowych i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

**Tabela 49. Wyniki skuteczności leczenia TEZ/IVA, podsumowanie**

Badanie	Okres obserwacji	Interwencje	N	ppFEV1	SwCI	CFQ-R
<b>6-11 lat</b>						
<b>EMBRANCE</b>	8 tyg.	<b>T/I</b>	48	2,8	-12,3	2,3
<b>ENTRUST</b>	24 tyg.	<b>T/I</b>	61	0,9	-14,5	3,4
<b>661-116A</b>	96 tyg.	<b>EMBRANCE</b>	■	■	■	■
		<b>ENTRUST</b>	■	■	■	■
<b>12+</b>						
<b>EVOLVE (F/F)</b>	24 tyg.	<b>T/I</b>	248	4,0	-10,1	5,1
<b>EXPAND (F/RF)</b>	24 tyg.	<b>T/I</b>	161	6,8	-9,5	11,1
<b>EXTEND</b>	96 tyg.	<b>T/I</b>	1042	7,5	-	13,8

Analiza porównawcza wykazała, że zastosowanie TEZ/IVA wykazuje stabilną oraz zbliżoną skuteczność w porównaniu do wartości początkowych w populacji pediatrycznej i jako różnica między interwencją a PLC w populacji 12+ pacjentów z mukowiscydozą. Skuteczność terapii skojarzonej jest bardziej zaznaczona u pacjentów w starszym wieku oraz z mutacją rezydualnej funkcji.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii produktem Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) stosowanym w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco) dodanych do najlepszego leczenia wspomagającego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii mukowiscydozy. Populację stanowili pacjenci w wieku co najmniej 6 lat homo lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del.

Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano Symkevi + Kalydeco + leczenie standardowe (TEZ/IVA+IVA + SoC) z leczeniem standardowym (SoC) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ +pacjenta). Wnioskodawca przedstawił model mikrosymulacyjny.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TEZ/IVA+IVA + SoC w miejsce SoC

Aktualna wysokość progę użyteczności kosztowej wynosi 155 514 zł.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto za opakowanie Symkevi + Kalydeco, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę<sup>6</sup>, o którym

<sup>6</sup> 155 514 zł

mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanym komparatorem (SoC), zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 UoR.

[REDACTED] Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na istotną różnicę między oszacowaną przez wnioskodawcę populacją pacjentów, a danymi NFZ, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając alternatywną wielkość populacji. [REDACTED]

Ze względu na potencjalną możliwość zastosowania zarówno terapii Symkevi oraz Kaftrio (AWA OT.4231.16.2021) u pacjentów homozygotycznych (F/F) w wieku co najmniej 12 lat, wykonano obliczenia mające na celu oszacowanie łącznego wpływu obu wnioskowanych terapii na wydatki płatnika publicznego. Obliczenia zostały przeprowadzone w wariancie podstawowym z RSS w wariantach z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę oraz oszacowanej na podstawie danych NFZ. [REDACTED]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny zwraca uwagę na możliwość rozszerzenia kryteriów kwalifikacyjnych pacjenta oraz kryteriów wyłączenia. Ekspert zwraca uwagę, że bardzo dobra współpraca pacjenta i opiekunów podczas dotychczasowego leczenia powinna być jednym z kryteriów kwalifikacji, a w przypadku jej braku czynnikiem wyłączenia pacjenta z programu lekowego. Dodatkowo, pacjent powinien być zarejestrowany w Europejskim Rejestrze Mukowiscydozy, co umożliwiłoby dodatkową kontrolę nad prawidłową kwalifikacją pacjenta.

Analitycy zwracają uwagę na możliwość konstrukcji wspólnego programu leczenia mukowiscydozy modulatorami CFTR, który obejmowałby obecnie funkcjonujący program z Kalydeco dla pacjentów z mutacją bramkującą, wnioskowany Symkevi dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych z zachowaniem funkcji rezydualnej oraz Kaftrio dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych z zachowaniem funkcji minimalnej.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne agencji HAS z 2020 r. oraz PBAC z 2019 r. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Symkevi w skojarzeniu w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Większość odnalezionych rekomendacji odnosiła się do finansowania leku w populacji  $\geq 12$  r.ż. Jedynie niemiecka Agencja G-BA dokonała w 2021 r. oceny

leku Symkevi w populacji dzieci w wieku 6-11 lat. W wyniku przeprowadzonych analiz, dodatkowa korzyść nie została udowodniona zarówno we wnioskowanej populacji homozygotycznej jak i heterozygotycznej. Wspomniano również, że nie są dostępne żadne odpowiednie dane, które pozwoliłyby na ocenę dodatkowej korzyści.

Należy zauważyć, że w systemie brytyjskim i szkockim, terapia skojarzona Symkevi + Kalydeco podlega tymczasowej refundacji dla wszystkich pacjentów spełniających kryteria wskazań. W tym czasie gromadzone mają być dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych modulatorów CFTR w brytyjskiej praktyce klinicznej, które następnie zostaną wykorzystane w analizach podmiotu odpowiedzialnego składanych do NICE i w ocenie NICE.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- 661-116A** DOF- Key Efficacy and Safety from Study 661-116 Part A (A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subject With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation). Dane nieopublikowane otrzymane od Zamawiającego (dane poufne).
- Bailey 2020** Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, Padula L, Porco K, Alvarez JA. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet.* 2020 Jun 9:S2212-2672(20)30301-4. doi:10.1016/j.jand.2020.03.014. Epub ahead of print. PMID: 32532673.
- Dagenais 2021** Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Dec 23;10(1):23. doi:10.3390/jcm10010023. PMID: 33374882; PMCID: PMC7795777.
- Davies 2020** Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, Short C, Haseltine E, Panorchan P, Saunders C, Owen CA, Wainwright CE; VX16-661-115 Investigator Group. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 2021 Jan;20(1):68-77. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.023. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32967799.
- Flume 2021** Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, De Boeck K, Sawicki GS, Chang P, Paz-Diaz H, Rubin JL, Yang Y, Hu X, Pasta DJ, Millar SJ, Campbell D, Wang X, Ahluwalia N, Owen CA, Wainwright CE; VX14-661-110 study group. Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb 10:S2213-2600(20)30510-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30510-5. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Apr;9(4):e38. PMID: 33581080.
- Gramegna 2020** Gramegna A, Contarini M, Al berti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 16;21(16):5882. doi: 10.3390/ijms21165882. PMID: 32824306; PMCID: PMC7461566.
- Guerra 2020** Guerra L, Favia M, Di Gioia S, Laselva O, Bisogno A, Casavola V, Colombo C, Conese M. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2020 Aug;15(8):873-891. doi: 10.1080/17460441.2020.1750592. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32290721.
- Habib 2019** Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep.* 2019 May 10;9(1):7234. doi: 10.1038/s41598-019-43652-2. PMID: 31076617; PMCID: PMC6510767.
- Johnson 2020** Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020 Jun 13;5(3):368-374. doi: 10.1002/lio2.401. PMID: 32596478; PMCID: PMC7314487.
- Karantk 2019** Karantk TK, Karantk VKLK, Ward BK, Woodworth BA, Karantk L. Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 23;10(10):CD012979. doi: 10.1002/14651858.CD012979.pub2. Epub ahead of print. PMID: 31642064; PMCID: PMC6805252.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CFF 2018** Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis, *Ann Am Thorac Soc* 2018, 15 (3): 271-280.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342367/>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>  
 [dostęp: 25.05.21 r.]
- ECFS 2018** Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C. i in., ECFS best practice guidelines: the 2018 revision, *Journal of Cystic Fibrosis* 2018, 17: 153-178.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>  
 [dostęp: 25.05.21 r.]



- G-BA 2020a**  
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, homozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor) - Gemeinsamer Bundesausschuss.  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- G-BA 2020b**  
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, heterozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor) - Gemeinsamer Bundesausschuss.  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/482/>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- G-BA 2021a**  
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)).  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/623/>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- G-BA 2021b**  
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)).  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/624/>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- HAS 2020**  
Rekomendacja HAS. Kalydeco, Symkevi.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280\\_SYMKEVI\\_KALYDECO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18280&18279.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT18280&18279.pdf)  
[dostep: 25.05.21 r.]
- KOMPAS 2017a**  
Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. Rekomendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1. Pediaatria Polska 92 (2017), s.431-445.  
<https://www.termedia.pl/ReKOMendacje-PostepowAnia-w-mukowiScydozie-cystic-fibrosis-CF-dla-lekarzy-Podstawowej-Opieki-Zdrowotnej-KOMPAS-CF-czesc-1-,127,32022,1,0.html>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- PTM 2019**  
Sands D. (red.), Kozierkiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019.  
[https://ptwm.org.pl/assets/file/501\\_raport\\_druk.pdf](https://ptwm.org.pl/assets/file/501_raport_druk.pdf)  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- NICE 2017**  
National Institute for Health and Care Excellence, Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline, NG78, 2017.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- NICE 2020 (Pathways)**  
National Institute for Health and Care Excellence, COVID-19 rapid guideline: cystic fibrosis NICE guideline, NG170, 2020.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng170>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- PBAC 2019a**  
Rekomendacja PBAC. Symdeko (F508 deletion).  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/tezacaftor-with-ivacaftor-f508del-psd-march-2019.pdf>  
[dostep: 25.05.2021 r.]
- PBAC 2019b**  
Rekomendacja PBAC. Symdeko (RF mutation).  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/tezacaftor-with-ivacaftor-RFmutation-psd-march-2019.pdf>  
[dostep: 25.05.2021 r.]

	Rekomendacja PBAC. Symdeko (another RF mutation). <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/tezacaftor-and-ivacaftor-psd-november-2019.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/tezacaftor-and-ivacaftor-psd-november-2019.pdf</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>PBAC 2019c</b>	
	Sands D. (red.), Koziarkiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofa S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. <a href="https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf">https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>PTM 2019</b>	
	Clinical Guidelines: Care of Children with Cystics Fibrosis, Royal Bromptom Hospital, 8th edition, 2020. <a href="https://www.rbht.nhs.uk/childrencf">https://www.rbht.nhs.uk/childrencf</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>RBH NHS 2020</b>	
	Rekomendacja SMC. Symkevi. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>SMC 2019</b>	
<b>Pozostałe publikacje</b>	
	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku Kalydeco (iwakaftor) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)” (BIP Agencji 176/2019). <a href="https://www.aotm.gov.pl/176/2019_ZLC">176/2019 ZLC (aotm.gov.pl)</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>AWA OT.4331.45.2019</b>	
	De Boeck K. (2020) Cystic f brosis in the year 2020: A disease with a new face. Acta Paediatr 109(5):893–899. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15155">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15155</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>De Boeck 2019</b>	
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 24.05.2021 r.]
<b>ChPL Kalydeco</b>	
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symkevi <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 24.05.2021 r.]
<b>ChPL Symkevi</b>	
	Ciastkowska M, Ciastkowski M, Kalicki B. Nowa kategoria pacjentów w diagnostyce mukowiscydozy. Pediatr Med. Rodz 2017, 13 (2), s. 163–169. <a href="http://pimr.pl/index.php/wydawnictwa/2017-vol-13-no-2/nowa-kategoria-pacjentow-w-diagnostyce-mukowiscydozy">http://pimr.pl/index.php/wydawnictwa/2017-vol-13-no-2/nowa-kategoria-pacjentow-w-diagnostyce-mukowiscydozy</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>Ciastkowska 2017</b>	
	Symkevi: EPAR – Variation, z dnia 17 wrzesień 2020 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp: 20.05.2021 r.]
<b>EMA EPAR-Variation Symkevi 2020</b>	
	Kaftrio: Orphan Maintenance Assessment Report z dnia 26 kwiecień 2021 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>EMA Orphan Maintenance Assessment Report Kaftrio 2021</b>	
	Mazurek H, Mejza F. Interna. Mukowiscydoza. Medycyna Praktyczna dla lekarzy. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9</a> [dostęp: 25.05.2021 r.]
<b>Mazurek 2020</b>	