

Analiza Problemu Decyzyjnego

Kaftrio[®] + Kalydeco[®] (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 4 lutego 2021 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Kontekst decyzyjny.....	16
2 Cel opracowania.....	17
3 Opis problemu zdrowotnego.....	18
3.1 Mukowiscydoza (ICD-10: E84)	18
3.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
3.3 Rozpoznanie	21
3.4 Przebieg naturalny i rokowanie	25
3.5 Obraz kliniczny.....	27
3.6 Epidemiologia	30
3.7 Wpływ choroby na jakość życia	33
3.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	36
3.9 Leczenie mukowiscydozy.....	42
3.10 Wytyczne praktyki klinicznej.....	45
3.10.1 Wytyczne krajowe.....	46
3.10.1.1 Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy.....	46
3.10.1.2 ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiScydozie (KOMPAS CF)	47
3.10.2 Wytyczne międzynarodowe.....	48
3.10.2.1 <i>European Cystic Fibrosis Society</i>	48
3.10.3 Wytyczne zagraniczne.....	49
3.10.3.1 <i>Cystic Fibrosis Foundation</i>	49
3.10.3.2 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	50
3.10.3.3 <i>Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals</i> ...	51
3.10.4 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych	52
3.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	54
4 Definicja populacji docelowej.....	58
5 Liczebność populacji docelowej	59

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

6	Opis ocenianej interwencji	61
6.1	Charakterystyka wnioskowanej terapii	61
6.2	Charakterystyka produktów leczniczych	61
6.3	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	77
7	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	78
7.1	Rekomendacje AOTMiT	78
7.2	Rekomendacje zagraniczne	78
8	Dobór komparatorów.....	86
9	Dobór i walidacja punktów końcowych.....	88
9.1	Wybór punktów końcowych wg wytycznych HTA, rejestracyjnych, ekspertów klinicznych i piśmiennictwa naukowego	88
9.2	Związek wybranych punktów końcowych ze śmiertelnością	94
9.3	Wartości minimalnych zmian istotnych klinicznie.....	99
9.4	Podsumowanie wyboru punktów końcowych	101
10	Zakres analiz.....	105
10.1	Analiza kliniczna.....	105
10.2	Analiza ekonomiczna	107
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	107
11	Załączniki.....	109
11.1	Mutacje minimalnej funkcji wg protokołu badania klinicznego w populacji F/MF	109
11.2	Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych	111
11.3	Wnioskowany program lekowy	112
11.4	Produkty lecznicze i dietetyczne refundowane w docelowej populacji chorych	115
11.5	Walidacja punktów końcowych – przegląd badań.....	124
11.6	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	135
	Spis Tabel	136
	Spis Wykresów	138
	Piśmiennictwo	139

Wykaz skrótów

AES	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
BASC	Krótką skalę oceny dla opiekunów (ang. <i>Brief Assessment Scale for Caregivers</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMD	Gęstość mineralna kości (ang. <i>Bone Mineral Density</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCFR	Kanadyjski rejestr chorych na mukowiscydozę (ang. <i>Canadian Cystic Fibrosis Registry</i>)
CF	Mukowiscydoza; zwłóknienie wielotorbielowate (ang. <i>Cystic Fibrosis</i>)
CF NBS	Badanie przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Newborn Screening</i>)
CFF	Amerykańska Fundacja Mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation</i>)
CFFPR	Rejestr pacjentów z mukowiscydozą w USA, prowadzony przez CFF (ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>)
CFQoL	Kwestionariusz jakości życia chorych na mukowiscydozę (ang. <i>Cystic Fibrosis Quality of Life questionnaire</i>)
CFQ-R	Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę, zrewidowany (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)
CFQ-R RD	Domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, Respiratory Domain</i>)
CFRD	Cukrzyca zależna od mukowiscydozy, cukrzyca związana z mukowiscydożą (ang. <i>Cystic Fibrosis-Related Diabetes</i>)
CFSPID	Osoby z dodatnim wynikiem przesiewowego badania noworodków i hipertrypsynogenią ale bez jednoznacznego rozpoznania mukowiscydozy (ang. <i>Screened Positive Patients with Hypertrypsinogenemia and an inconclusive Diagnosis</i>)
CFTR	Gen mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>)
CFTR	Białko błonowe kodowane przez gen <i>CFTR</i>
ChMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRMS	Zespół metaboliczny zależny od CFTR (ang. <i>CFTR-Related Metabolic Syndrome</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

DIOS	Zespół dystalnej niedrożności jelit (ang. <i>Distal Intestinal Obstruction Syndrome</i>)
ECFS	Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. <i>European Cystic Fibrosis Society</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	Europejski, pięciowymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol (ang. <i>EuroQol 5-Dimension scale</i>)
F/F	Obecność dwóch mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F508del/F508del; homozygotyczność F508del)
F/MF	Obecność mutacji F508del i mutacji minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F508del/MF; heterozygotyczność F508del z mutacją minimalnej funkcji)
FDA	Amerykański Urząd ds. Leków i Żywności (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in one second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa, FVC (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
G	Mutacja bramkowania (ang. <i>Gating mutation</i>)
G-BA	Niemiecka komisja federalna – grupa niemieckich agencji oceny technologii medycznych (niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAS	Francuski Krajowy Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności Opieki Zdrowotnej (niem. <i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IRT	Immunoreaktywna trypsyna
IVA	Iwakaftor
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKdsChP	Konsultant Krajowy do spraw Chorób Płuc
KKdsChPD	Konsultant Krajowy do spraw Chorób Płuc Dzieci
LUM	Lumakaftor
LUM/IVA	Lumakaftor/iwakaftor
MCID	Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MF	Mutacja minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (ang. <i>Minimal Function mutation</i>)
MRSA	Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus</i>)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	System służby zdrowia w Wielkiej Brytanii, finansowany ze środków publicznych (ang. <i>National Health Service; United Kingdom National Health Service</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, agencja HTA wydająca rekomendacje obowiązujące w Anglii i Walii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NZT	Niewydolność zewnętrznydzielnicza trzustki
OB	Odczyn Biernackiego
OGTT	Doustny test obciążenia glukozą (ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBAC	Komitet Doradczy ds. Świadczeń Lekowych, australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
ppFEV1	Odsetek wartości należącej FEV1 (ang. <i>Percent Predicted Forced Expiratory Volume in one second</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
r.ż.	Rok życia
RBH	Sieć specjalistycznych szpitali zarządzanych przez <i>Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust</i> (ang. <i>Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals</i>)
RCT	Badanie kliniczne z losowym przydziałem do grup / z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RF	Mutacje funkcji rezydualnej (ang. <i>Residual Function</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SNOT-22	Kwestionariusz oceny nasilenia dolegliwości wynikających z zapalenia zatok przynosowych (ang. <i>Sino-Nasal Outcomes Test-22</i>)
SoC	Standardowa opieka medyczna, leczenie standardowe (ang. <i>Standard of Care</i>)
TIDES	Akronim nazwy międzynarodowego badania epidemiologicznego, dotyczącego występowania lęku i depresji wśród chorych na mukowiscydozę (ang. <i>The International Depression/Anxiety Epidemiological Study</i>)
UE	Unia Europejska
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zapropionowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku wnioskiem o refundację produktów leczniczych Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor), stosowanych w leczeniu skojarzonym w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (genotyp F508del/F508del; F/F) lub heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (genotyp F508del/MF; F/MF).

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (CF, z ang. *cystic fibrosis*) jest rzadką, wielonarządową, przewlekłą i śmiertelną chorobą genetyczną, obecnie nieuleczalną. W klasycznej postaci mukowiscydoza manifestuje się przede wszystkim przewlekłą chorobą oskrzelowo-płucną, zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie.

Przyczyną choroby są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), zaburzające czynność błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych. Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 mutacji genu *CFTR*, z czego potencjalnie

chorobotwórczy charakter ma blisko 200 z nich. Mukowiscydoza jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że chory musi odziedziczyć mutacje od obojga rodziców.

Mutacja F508del jest mutacją najczęściej występującą w polskiej populacji chorych na CF. Jest to mutacja klasy II, powodująca zaburzenia dojrzewania białka CFTR. U pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del na powierzchni błon komórkowych białka CFTR nie występują lub występują w bardzo niewielkiej ilości – w związku dochodzi do rozwoju ciężkiej, klasycznej postaci mukowiscydozy. Z kolei mutacje minimalnej funkcji (MF), zgodnie z klasyfikacją stosowaną w programie badań klinicznych wnioskowanej terapii, stanowią grupę mutacji w wyniku których nie dochodzi do wytworzenia białka CFTR lub nieprawidłowe białko CFTR jest wytwarzane ale nie wykazuje odpowiedzi na wzmacnianie funkcji CFTR iwakaftorem ani na skojarzone działanie wzmacniające i korygujące dwuskładnikowej kombinacji iwakaftoru z teza-kaftorem. Mutacje MF stanowią grupę porównywalną do mutacji klasy I (powodujących zaburzenia syntezy białka CFTR) i w układzie heterozygotycznym z mutacją F508del również skutkują rozwojem ciężkiej postaci mukowiscydozy.

Wg publikowanych szacunków w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę, jakkolwiek aktualne dane pozyskane z [REDACTED]. Od 2009 r. w Polsce prowadzone jest powszechne badanie przesiewowe noworodków, w wyniku którego corocznie rozpoznaje się ok. 70-80 nowych przypadków choroby. Liczba zgonów, w których wskazano mukowiscydozę jako przyczynę wyjściową zgonu, w latach 2000–2016 kształtowała się na poziomie 15–26 przypadków rocznie; liczby te jednak uznaje się za zaniżone. Delecja F508 jest mutacją

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

dominującą w polskiej populacji chorych. Częstość występowania homozygot F508del w polskiej populacji chorych na mukowiscydozę szacowana jest, wg [REDAKTOWANE]

Całkowite wyleczenie mukowiscydozy nie jest obecnie możliwe. Dostępne terapie obejmują grupę metod leczenia ukierunkowanych na opóźnienie określonych objawów i powikłań (leczenie standardowe – objawowe) oraz terapie modulatorami CFTR ukierunkowanymi na przyczynę choroby, tj. defekt czynności białka CFTR. Terapie oparte na lekach z grupy modulatorów CFTR działają przyczynowo, tj. poprzez zwiększenie ilości białek CFTR i/lub wzmocnienie funkcji tych protein, stanowiąc istotny postęp w terapii mukowiscydozy.

Jedynym refundowanym w Polsce modulatorem CFTR jest lek Kalydeco, zawierający iwakaftor w monoterapii. Terapia ta, z uwagi na działanie wyłącznie poprzez wzmocnienie funkcji białek CFTR (bez wpływu na ich ilość), jest skuteczna (i refundowana) wyłącznie u chorych z rzadko występującymi w polskiej populacji chorych mutacjami bramkującymi. Rocznie z terapii przyczynowej w Polsce może zatem skorzystać jedynie ok. 10 osób – na [REDAKTOWANE] osób z rozpoznaniem mukowiscydozy. Rozpoczęcie refundacji leczenia iwakaftorem, dla niewielkiej grupy chorych, w ramach programu „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)” świadczy o dostrzeżeniu przez płatnika publicznego problemu niezaspokojonych potrzeb w tej grupie pacjentów. Jednak większość chorych w dalszym ciągu nie ma dostępu do leczenia przyczynowego.

W polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę stanowi zatem refundacja terapii przyczynowej skutecznie

poprawiającej parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim przebiegiem choroby. Taką terapią jest właśnie leczenie skojarzone Kaftrio + Kalydeco.

Aktualna praktyka i dobór komparatorów

Obecnie w Polsce refundacja terapii przyczynowej ograniczona jest do programu lekowego dla iwakaftoru w monoterapii (Kalydeco), która wskazana (i refundowana) jest w subpopulacji chorych z określonymi mutacjami bramkującymi (mutacje klasy III). Nie są natomiast refundowane żadne terapie modulatorami CFTR wskazane u chorych o genotypie F508del/F508del (mutacja klasy II), tj. dwuskładnikowe terapie lumakaftor/iwakaftor (Orkambi) ani tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Symkevi + Kalydeco). U chorych o genotypie F508del/MF jedyną zarejestrowaną terapią przyczynową jest wnioskowane leczenie Kaftrio + Kalydeco, w związku z czym również żadna terapia przyczynowa nie jest dla tej populacji chorych obecnie finansowana.

Wobec powyższego, za właściwy komparator dla wnioskowanej terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor uznano leczenie standardowe (SoC; ang *Standard of Care*), tj. zindywidualizowane leczenie objawowe. Terapia skojarzona lekami Kaftrio i Kalydeco będzie stosowana jako leczenie dodane do SoC.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego. Docelową populację programu stanowią

[REDACTED]

[REDACTED]

Oceniana interwencja

Wnioskowana terapia polega na stosowaniu produktu leczniczego Kaftrio (*Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane*), zawierającego trzy substancje czynne, iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, w skojarzeniu z produktem leczniczym Kalydeco (*Kalydeco 150 mg tabletki powlekane*), zawierającym iwakaftor w dawce 150 mg. Schemat dawkowania leków w programie będzie zgodny z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego.

Wnioskowana terapia należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw.

modulatorów CFTR. Modulatory CFTR wpływają bezpośrednio na mutację białka stanowiącą przyczynę choroby, poprawiając funkcję bramkującą kanału chlorkowego lub korygując proces kształtowania się i/lub transportu białka CFTR do błony komórkowej. Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, których działanie prowadzi do zwiększenia ilości białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki. Iwakaftor zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR.

Pierwszy raz na świecie trójskładnikowa terapia zawierająca eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor została dopuszczona do obrotu w USA, w październiku 2019 r. Z uwagi na ciężkość schorzenia i przewidywane, bardzo istotne korzyści z leczenia, decyzja FDA została wydana z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierocego. W Unii Europejskiej wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco została zarejestrowana w sierpniu 2020 r., po uprzednim nadaniu tej terapii statusu „sierocego” (który został podtrzymany również po rejestracji).

Pozytywna decyzja rejestracyjna Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu chorych o genotypie F/F była oparta o wykazaną przewagę terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor nad znaną terapią

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

dwuskładnikową – tezakaftor/iwakaftor, w szczególności w zakresie poprawy czynności płuc (ppFEV1), określonej jako „wysoce istotna klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawy jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R) oraz obniżenia stężenia chlorków w pocie. W subpopulacji chorych o genotypie F/MF rejestracja oparta była o wykazane korzyści nad stosowaniem opieki standardowej, obejmującej terapię wyłącznie objawowe, w postaci poprawy czynności płuc (ppFEV1), określonej jako „wysoce istotna klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawy jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R); zwiększenia wartości wskaźnika BMI; zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych oraz obniżenia stężenia chlorków w pocie.

Punkty końcowe

Doboru punktów końcowych do analizy klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMiT, biorąc pod uwagę najistotniejsze aspekty medyczne problemu zdrowotnego (tj. postępującą chorobę oskrzelowo-płucną, ryzyko niedożywienia związane z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki) i mechanizm przyczynowy choroby, adresowany przez wnioskowaną terapię – dysfunkcję transportu jonów chlorkowych. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT, analiza kliniczna będzie oparta o punkty końcowe istotne klinicznie oraz inne punkty końcowe o wykazanym związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie.

W toku analizy wytycznych EMA i publikacji przeglądowych poświęconych ocenie efektywności terapii mukowiscydozy stwierdzono, że istotnymi klinicznie punktami końcowymi możliwymi do oceny w docelowej populacji chorych są: jakość życia, zaostrzenia płucne i zdarzenia

niepożądane. Natomiast, w celu odzwierciedlenia wszystkich najistotniejszych aspektów choroby, należy poddać ocenie także: czynność płuc (zalecany parametr spirometryczny: FEV1), stan odżywienia (BMI i/lub masa ciała) i stężenie chlorków w pocie (z uwagi na bezpośredni związek z mechanizmem przyczynowym choroby i działaniem wnioskowanej terapii).

Dla punktów końcowych „zastępczych” (oraz, dodatkowo, dla zaostrzeń płucnych) przeprowadzono walidację w oparciu o przegląd badań oceniających związek tych parametrów ze śmiertelnością/przeżywalnością w dużych grupach ($N \geq 1000$) pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy. Kryteria włączenia spełniło 19 badań obserwacyjnych, opartych na ogólnokrajowych rejestrach pacjentów z mukowiscydozą prowadzonych w USA, Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Francji, z czego związek ze śmiertelnością/przeżywalnością oceniono dla parametrów FEV1, zaostrzenia płucne, wskaźniki stanu odżywienia i stężenie chlorków w pocie w, odpowiednio, 16, 10, 16 i 4 badaniach. Istotny statystycznie, niezależny od innych czynników wpływających na zmienną objaśnianą, związek ze śmiertelnością/przeżywalnością, wykazano we wszystkich badaniach oceniających FEV1 (16/16), większości badań – dla zaostrzeń płucnych (8/10) i większości badań – dla wskaźników stanu odżywienia (11/16). Szczególnie silnym predyktorem śmiertelności w badanych populacjach była wartość FEV1 (wyrażona w odsetku wartości należnej, tj. jako ppFEV1). W odniesieniu do stężenia chlorków w pocie włączone badania nie były rozstrzygające (badały wyłącznie znaczenie początkowego stężenia chlorków, ocenianego w momencie diagnozy), wobec czego we wnioskowaniu uwzględniono odnalezioną w ramach wyszukiwania do przeglądu metaanalizę, przeprowadzoną w celu walidacji

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

tego punktu końcowego (z uwzględnieniem intraindywidualnych zmian poziomu tego parametru spowodowanych stosowaniem terapii modulatorem CFTR) jako punktu końcowego w badaniach klinicznych. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie korelację stężenia chlorków w pocie z poprawą ppFEV1 – co pośrednio wskazuje także na związek tego parametru ze śmiertelnością.

Dla punktów końcowych mierzonych narzędziami kwestionariuszowymi oraz „zastępczych” wyznaczono wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID; ang. *Minimal Clinically Important Difference*). Określenie wartości MCID na podstawie opublikowanych danych i rekomendacji było możliwe dla oceny jakości życia w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R (4 pkt) i w skalach kwestionariusza SNOT-22 (8 pkt) oraz dla BMI (0,3 kg/m²). Wartość MCID nie została ustalona dla FEV1, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmienionym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii. W ocenie stężenia chlorków w pocie uzasadnionym punktem odniesienia (dla wartości końcowej) wydaje się wartość progowa stosowana w diagnostyce mukowiscydozy, tj. 60 mmol/l.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej eleksakaftor/tezakafktor/iwakaftor + iwakaftor, stosowanej w terapii mukowiscydozy

u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR*, z mutacją MF na drugim allelu genu *CFTR*. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS:

- Populacja (P, z ang. *Population*) – chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat, homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (F/MF).
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) – terapia skojarzona eleksakaftorem, tezakafktorem i iwakaftorem w postaci do stosowania doustnego, w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco + leczenie standardowe (objawowe).
- Komparator (C, z ang. *Comparison*) – leczenie standardowe (objawowe) +/- placebo; dodatkowo celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego: badania

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafktor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

porównujące terapię skojarzoną tezakafto-rem i iwakaftorem (schemat podawania zalecany w ChPL Symkevi) + leczenie standardowe (objawowe) z leczeniem standardowym (objawowym) +/- placebo, w populacji F/F.

- Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*) – przeżywalność/śmiertelność, jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach), zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami), wydolność płuc (ppFEV1, FEV1, inne parametry spirometryczne), wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, inne wskaźniki stanu odżywienia), stężenie jonów chlorkowych w pocie, zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych).
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (RCT), badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub oparte na rejestrach chorych; opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań opublikowanych w formie pełnotekstowej; danych z badań nieopublikowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA i rekomendacjach agencji HTA uwzględnionych w APD; do porównania pośredniego – badania RCT.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii eleksakaftor/tezakafator/iwakaftor + iwakaftor w docelowej populacji pacjentów,

pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania, krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ mukowiscydozy zarówno na jakość, jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną wnioskowanej terapii należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności, gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia mukowiscydozy ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy przeprowadzić przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania terapii eleksakaftor/tezakafator/iwakaftor + iwakaftor we wnioskowanym wskazaniu oraz

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafator/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

przeгляд systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji wnioskowanej terapii powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności terapii eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych na wnioskowanych warunkach; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu w/w produktów leczniczych w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych oraz historycznych danych dotyczących refundacji leków (w zależności od dostępności danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia mukowiscydozy w docelowej grupie pacjentów, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych i/lub wytycznych klinicznych (w zależności od dostępności danych).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Oszacowane zostaną koszty substancji czynnych i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie leczenia oraz po jego zakończeniu, z perspektywy NFZ. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować RSS, analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Kontekst decyzyjny

Firma Vertex na przestrzeni ostatnich 30 lat prowadziła i kontynuuje prace badawczo-rozwojowe (B+R) zmierzające do odkrycia i zarejestrowania terapii przyczynowych w mukowiscydozie, które będą ukierunkowane na zróżnicowane mutacje genu *CFTR* i będą stanowiły opcję terapeutyczną dla wszystkich chorych na mukowiscydozę. Owozem tych prac było wprowadzenie pierwszego leku – Kalydeco w 2012 roku, później w 2015 roku – dla szerszej grupy chorych na mukowiscydozę, z homozygotyczną mutacją F508del zarejestrowano lek Orkambi (lumakaftor/iwakaftor). Prace badawczo-rozwojowe kontynuowano, czego efektem było zarejestrowanie w 2018 roku terapii skojarzonej Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) + Kalydeco (iwakaftor). Natomiast w 2020 roku została zarejestrowana terapia skojarzona Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) będąca przedmiotem niniejszej analizy. Terapia Kaftrio + Kalydeco jest jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z mukowiscydozą powyżej 12 r.ż. heterozygotycznych z tzw. minimalną funkcją białka CFTR. Równocześnie jest to optymalna terapia przynosząca najwięcej korzyści dla pacjentów powyżej 12 r.ż. homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR*, którzy alternatywnie mogliby być leczeni za pomocą terapii skojarzonej Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) lub produktem Orkambi (lumakaftor/iwakaftor).

Wnioskodawca, Vertex Pharmaceuticals (Poland) sp. z o. o. równolegle ubiega się o refundację wszystkich wymienionych wyżej terapii dla pacjentów z mukowiscydozą w Polsce w celu zapewnienia chorym dostępu do nowoczesnych terapii dostosowanych do potrzeb konkretnych pacjentów. Refundacja w ramach programu lekowego pełnego spektrum terapii przyczynowych w mukowiscydozie pozwoli klinicytom na wybór optymalnego leczenia dla chorych, zaś pacjentom zapewni najlepszą możliwą pomoc w leczeniu.

Z uwagi na wymogi formalne nakładane przez Ustawę o refundacji raport HTA został przygotowany odrębnie dla każdej z wymienionych terapii. Jednak finalnie modulatory CFTR powinny być oceniane łącznie, jako odpowiadające na potrzeby medyczne większości polskich pacjentów.

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

2 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację produktów leczniczych Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor), stosowanych w leczeniu skojarzonym w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (genotyp F508del/F508del; F/F) lub heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (genotyp F508del/MF; F/MF).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

3 Opis problemu zdrowotnego

3.1 Mukowiscydoza (ICD-10: E84)

Mukowiscydoza (CF, ang. *Cystic Fibrosis*; synonim: zwłóknienie wielotorbielowate) jest chorobą związaną z mutacją genu kodującego białko błonowe CFTR, która prowadzi do zaburzeń wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Schorzenie dotyczy głównie układu oddechowego i pokarmowego (Mazurek 2020).

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Statystycznej Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 mukowiscydoza należy do grupy chorób metabolicznych i oznaczona jest kodem E84 (ICD-10 2016). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oznaczenia mukowiscydozy według ICD-10.

Tabela 1. Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-10 (ICD-10 2016).

ICD-10	Rozpoznanie
E84	Zwłóknienie wielotorbielowate
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

Według zaktualizowanej klasyfikacji ICD-11 zwłóknienie wielotorbielowate jest opatrzone kodem CA25 (ICD-11 2019). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-11 (ICD-11 2019).

ICD-11	Rozpoznanie
CA25	Zwłóknienie wielotorbielowate
CA25.0	Zwłóknienie wielotorbielowate, postać klasyczna
CA25.1	Zwłóknienie wielotorbielowate, postać atypowa
CA25.2	Zwłóknienie wielotorbielowate, postać subkliniczna
CA25.Z	Zwłóknienie wielotorbielowate, nie określone

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

3.2 Etiologia i patofizjologia

Mukowiscydoza jest chorobą wywołaną mutacją genu *CFTR*, kodującego białko błonowe pełniące funkcję kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych, a także regulujące inne kanały jonowe oraz transportujące węglowodany. Defekt tego białka lub brak jego syntezy prowadzi do upośledzenia lub zablokowania transportu jonów chloru z komórki oraz do zwiększenia absorpcji jonów sodu do komórki. Efektem tego jest zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie gruczołów, przez co upośledzone jest oczyszczanie śluzowo rzęskowe, a duże stężenie chlorku sodu oraz zmiana pH płynu zmniejszają aktywność peptydów przeciwbakteryjnych (Mazurek 2020).

W obrębie układu oddechowego opisane zmiany prowadzą do zwiększenia objętości wydzielanego śluzu oraz przewlekłych zakażeń bakteryjnych, a nagromadzenie DNA obumarłych neutrofilii dodatkowo zwiększa lepkość wydzieliny. Zaburzenie przepływu powietrza prowadzi do niedodmy segmentów płuca oraz powstawania rozstrzeni i torbieli. Torbiele podopłucnowe mogą wywoływać odmę. Dodatkowo w obrębie nosa i zatok przynosowych rozwija się przewlekłe zapalenie błony śluzowej z obecnością polipów (Mazurek 2020).

Efekty zwłóknienia torbielowatego w obrębie układu pokarmowego są widoczne głównie w obrębie trzustki: dochodzi do zastoju wytwarzanego soku trzustkowego i spadku jego pH, przez co aktywowane są nagromadzone enzymy proteolityczne. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i poszerzenia przewodów trzustkowych, a następnie do włóknienia trzustki. Następnie dochodzi do niewydolności zewnętrznydzielnicy, a po kilkunastu latach do rozwoju cukrzycy. Mukowiscydoza prowadzi również do zmian w wątrobie, przeważnie do rozwoju ognisk stłuszczenia, lecz może dojść także do marskości żółciowej. Lepka wydzielina w jelicie cienkim może wywoływać bóle brzucha (Mazurek 2020).

U chorych mężczyzn dochodzi do zablokowania światła nasieniowodów i do zatrzymania ich rozwoju. Mutacja *CFTR* w obrębie gruczołów potowych powoduje ponadto zwiększenie zawartości chlorku sodu w wydzielanym pocie (Mazurek 2020).

Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 różnych mutacji genu *CFTR*, przy czym ok. 200 z nich ma charakter potencjalnie chorobotwórczy (Sands 2019). W zależności od typu zaburzeń kodowanego białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych wyróżnia się 6 klas mutacji. W przypadku mutacji z grup IV-VI funkcja trzustki jest przeważnie zachowana, a wystąpienie 2 mutacji z klasy I-III prowadzi

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

do całkowitej utraty funkcji białka błonowego, a często w efekcie do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (klasyczna postać CF). Klasy mutacji genu *CFTR* przedstawiono w tabeli poniżej (*Sands 2017a*).

Tabela 3. Klasy mutacji *CFTR*, wg sposobu, w jaki zaburzą funkcję białka *CFTR* (*Sands 2017a*).

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

W polskiej populacji chorych najczęstszą mutacją jest **F508del**, stanowiąca 62% zmutowanych alleli. Należy ona do klasy II i prowadzi do zaburzeń dojrzewania białka (*Sands 2017a*). Białko *CFTR* nie dociera na powierzchnię błony komórkowej, co skutkuje minimalizacją lub zupełnym brakiem przezbłonowego transportu jonów chloru. Co więcej, nieliczne proteiny, które dostaną się na błonę komórkową wykazują upośledzone bramkowanie kanału jonowego i zmniejszoną stabilność na powierzchni błonowej. Wobec tego u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* na powierzchni błon komórkowych nie występują białka *CFTR* lub występują w bardzo niewielkiej ilości – w związku z czym cierpią na mukowiscydozę w postaci ciężkiej (*EMA 2020b*).

Mutacje genu *CFTR* powodujące mukowiscydozę mogą być ponadto klasyfikowane do dwóch grup, w oparciu o wielkość utraty transportu jonów chloru powodowanych przez daną mutację. Zasadniczo, całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków zależnego od *CFTR* określana jest mianem „**minimalnej funkcji**” (MF, z ang. *minimal function*; mutacje klas I-III), natomiast niecałkowita utrata tej funkcji *CFTR* określana jest jako „funkcja rezydualna” *CFTR* (mutacje klas IV i V). W programie badań klinicznych nad modulatorami *CFTR* stosowano nieco zmodyfikowaną klasyfikację, w tym w odniesieniu do definicji funkcji minimalnej. W zmodyfikowanej klasyfikacji wyróżniono trzy grupy mutacji: mutacje

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

bramkowania (G, z ang. *gating*), mutacje funkcji rezydualnej (RF, z ang. *residual function*) oraz mutacje MF (EMA 2020b). Ich definicje zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Grupy mutacji *CFTR* wg stopnia utraty *CFTR*-zależnego transportu jonów chloru – zmodyfikowana klasyfikacja stosowana w programie badań klinicznych modulatorów *CFTR* (EMA 2020b).

Grupa	Definicja
Mutacje bramkowania (G)	Mutacje skutkujące wytwarzaniem białka <i>CFTR</i> z pierwotnym defektem niskiego prawdopodobieństwa otwarcia kanału jonowego, w porównaniu do normalnego białka <i>CFTR</i> [porównywalne do klasy III].
Mutacje funkcji rezydualnej (RF)	Mutacje skutkujące mniejszą <i>CFTR</i> -zależną redukcją transportu chlorków, w porównaniu do mutacji klasy I lub MF [porównywalne do klasy IV].
Mutacje minimalnej funkcji (MF)	Mutacje, w wyniku których (1) nie dochodzi do wytworzenia białka <i>CFTR</i> lub (2) wytworzone białko <i>CFTR</i> nie odpowiada na iwakaftor lub na kombinację tezakaftor/iwakaftor w badaniu <i>in vitro</i> [porównywalne do klasy I].

Zgodnie z klasyfikacją stosowaną m.in. w programie badań klinicznych wnioskowanej terapii trójskładnikowej Kaftrio + Kalydeco, mutacje MF obejmują zatem te mutacje genu *CFTR*, w wyniku których nie dochodzi do wytworzenia białka *CFTR*, bądź nieprawidłowe białko *CFTR* jest wytwarzane ale nie wykazuje *in vitro* odpowiedzi na wzmacnianie funkcji *CFTR* iwakaftorem ani na skojarzone działanie wzmacniające i korygujące dwuskładnikowej kombinacji iwakaftoru z tezakaftorem. Do mutacji funkcji minimalnej należą mutacje zmiany sensu, insercje, delecje, mutacje typu *canonical splicing* oraz niektóre ciężkie mutacje składania białek (ang. *misfolding*). Wśród pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del około połowa charakteryzuje się układem homozygotycznym tej mutacji, a u jednej trzeciej chorych w tej grupie mutacja F508del współwystępuje z mutacją MF (Davies 2018).

3.3 Rozpoznanie

Schemat diagnostyczny mukowiscydozy obejmuje zarówno dzieci, jak i dorosłych. Pacjentów spełniających co najmniej jedną z trzech przesłanek:

- obecność typowych objawów klinicznych;
- występowanie mukowiscydozy u rodzeństwa i/lub rodziców;
- dodatni wynik badania przesiewowego (CF NBS, z ang. *cystic fibrosis newborn screening*),

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

kieruje się na badanie potwierdzające dysfunkcję białka CFTR. Stosowane testy potwierdzające to test potowy, badania molekularne oraz pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu (*Sands 2017a*).

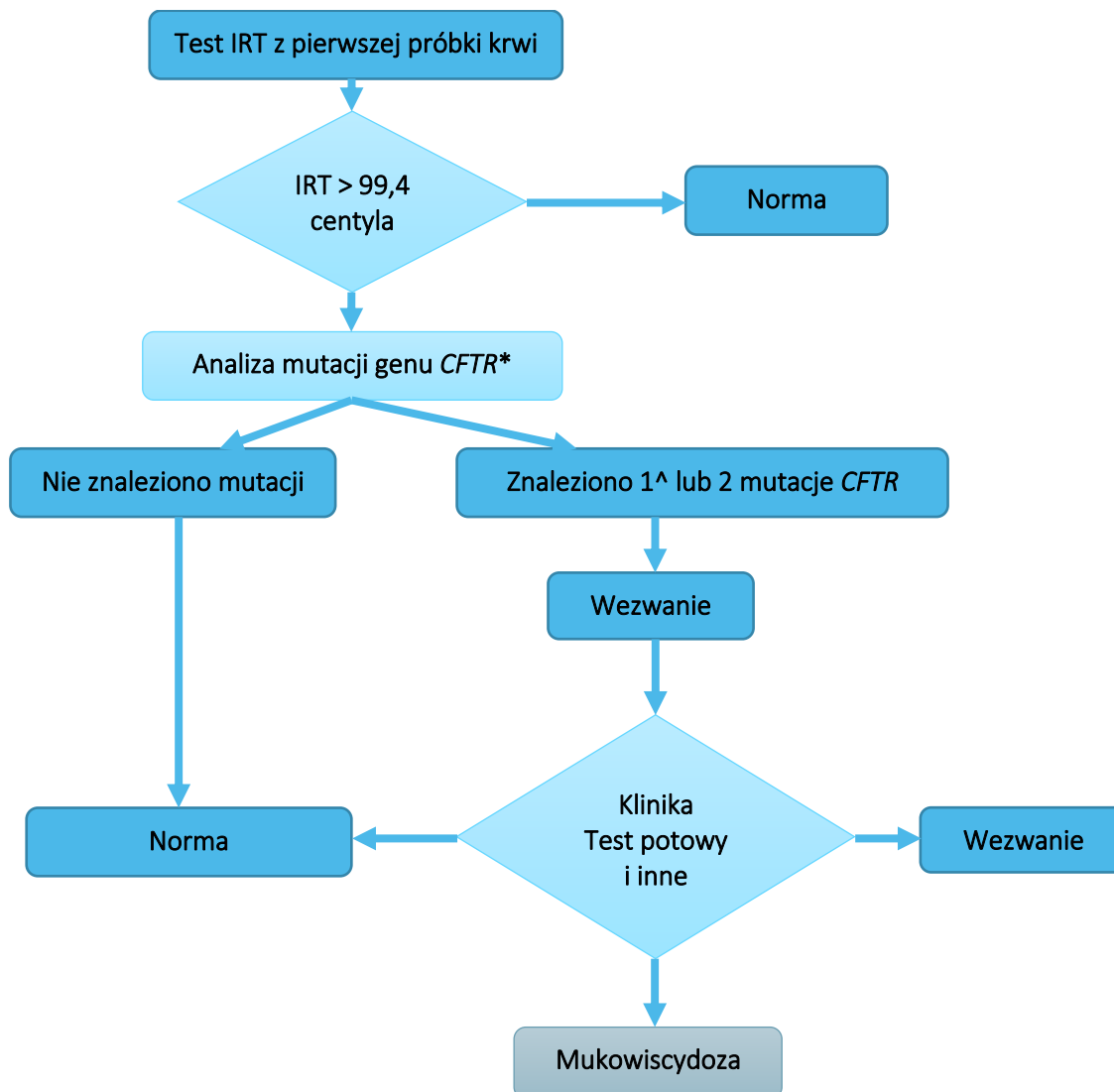
Badanie przesiewowe (CF NBS, z ang. *Cystic Fibrosis Newborn Screening*)

Od wprowadzenia w 2009 powszechnych badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy, są one podstawą rozpoznawania tej choroby w Polsce. Szacuje się, że badania przesiewowe obejmują ponad 90% noworodków. CF NBS polega na pobraniu kilku kropeł krwi na specjalną bibułę filtracyjną, a następnie w laboratorium badane jest stężenie immunoreaktywnej trypsyny (IRT). Stężenie przekraczające 99,4 centyl jest wskazaniem do badania genetycznego tej samej próbki krwi w kierunku obecności mutacji *CFTR*. Po wykryciu zmutowanego allelu choroba jest potwierdzana w ośrodku specjalistycznym (*Sands 2019*). Algorytm badań przesiewowych przedstawiono na wykresie poniżej.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania mukowiscydozy po badaniu przesiewowym (Sands 2019).



* analiza 16 najczęstszych mutacji występujących w polskiej populacji oraz sekwencjonowanie 8 eksonów genu *CFTR*;

^ w przypadku znalezienia 1 mutacji przeprowadza się analizę całego genu *CFTR*.

Badania potwierdzające dysfunkcję CFTR

Testy potowe

Jedno z podstawowych badań potwierdzających, wykonywane zarówno u niemowląt, jak i u starszych dzieci i pacjentów dorosłych (Sands 2017a). Badanie polega na wykazaniu podwyższonego (≥ 60 mmol/l) stężenia jonu chlorkowego w pocie w 2 pomiarach wykonanych w różnych dniach. U osób z granicznymi wartościami testu zaleca się badanie genetyczne, a u pacjentów z wartościami niższymi dalszą

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

diagnostykę przeprowadza się jedynie w przypadku występowania typowych objawów choroby (*Mazurek 2020*). Do wykonywania testów potowych stosowane są 2 metody: ilościowa jontoforeza pilokarpinowa według Gibsona i Cooka (metoda klasyczna) oraz metoda konduktometryczna (*Sands 2017a*). Normy stężenia chlorków w pocie w zależności od wieku dziecka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Normy stężenia chlorków w pocie w zależności od wieku dziecka (*Sands 2017a*).

Interpretacja	0-6 miesiąc życia [mmol/l]	> 6 miesiąc życia [mmol/l]
Prawidłowe	≤ 29	≤ 39
Graniczne, tzw. „szara strefa”	30-59	40-59
Podwyższone	≥ 60	≥ 60

Istnieją różne czynniki mogące wpływać na wiarygodność testów potowych. Zwiększone stężenia chlorków mogą być obserwowane także w przebiegu innych chorób, choć ich obraz kliniczny jest zazwyczaj odmienny od mukowiscydozy (*Mazurek 2020*). Przykłady czynników będących przyczyną wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych testów potowych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przyczyny wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych testów potowych (*Sands 2017a*).

Wyniki fałszywie dodatnie	Wyniki fałszywie ujemne
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niedoczynność kory nadnerczy lub stres ▪ Jadłowstręt psychiczny ▪ Dysplazja ektodermalna ▪ Atopowe zapalenie skóry ▪ Fukozydoza ▪ Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej ▪ Mukopolisacharydozy ▪ Niedoczynność tarczycy ▪ Niedoczynność przytarczyc ▪ Niedożywienie spowodowane różnymi przyczynami włączając zakażenie HIV ▪ Moczówka prosta nerkowa ▪ Nerczyca ▪ Pseudohipoaldosteronizm ▪ Rodzinna cholestaza 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obrzęki obwodowe ▪ Niedożywienie ▪ Błędy techniczne (np. rozcieńczenie próbki, mała ilość potu) ▪ Obecność niektórych mutacji (np. 3849+10kbC→T, R117H)

Badanie molekularne

Badanie ma na celu wykrycie mutacji w obu allelach (trans) genu *CFTR* (*Sands 2017a*). Zalecane jest ono u wszystkich chorych, ma podstawowe znaczenie w przypadku nierozstrzygającego wyniku testu potowego (*Mazurek 2020*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Nieprawidłowy wynik pomiaru przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa

Badanie nie jest wykonywane w warunkach polskich (*Mazurek 2020*).

Badania pomocnicze

U chorego z mukowiscydozą wykorzystuje się również inne niż wyżej wymienione badania pomocnicze, mające na celu monitorowanie przebiegu choroby oraz diagnostykę zaostrzeń. Najczęściej wykonywane są:

- badanie rentgenowskie i tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej;
- badania czynnościowe płuc;
- badanie mikrobiologiczne płwociny lub rzadziej popłuczyn oskrzelowych;
- badania laboratoryjne: aktywność elastazy 1, trypsyna i chromotrypsyna w stolcu, wydalanie tłuszczów ze stolcem, aktywność enzymów wątrobowych w surowicy, OB, CRP, liczba leukocytów w krwi, doustny test obciążenia glukozą, pulsoksymetria i gazometria krwi tętnicznej;
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej;
- densytometria kości;
- stężenie w surowicy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) (*Mazurek 2020*).

3.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą i śmiertelną (*Sands 2019*). Najczęściej objawia się ona we wczesnym dzieciństwie, a późniejsze manifestacje choroby typowo wiążą się z mniej nasilonymi lub nietypowymi objawami. W przebiegu mukowiscydozy dochodzi do stopniowego niszczenia oskrzeli wraz z zajęciem mięszu płuc. Zmiany te prowadzą do niewydolności oddechowej i zgonu (*Mazurek 2020*).

W przebiegu choroby dochodzi do okresowych zaostrzeń. Pogarsza się wtedy stan ogólny pacjenta, nasila się kaszel, duszność oraz zwiększa ilość lub zmienia charakter odkrztuszonej wydzieliny. Niekiedy pojawia się gorączka. Czasami zaostrzenie mukowiscydozy objawia się krwiopluciem, utratą łąknienia, utratą masy ciała lub pogorszeniem wyników badań laboratoryjnych i radiologicznych (*Mazurek 2020*).

W dalszych etapach choroby dochodzi do rozwoju powikłań, które możemy podzielić na obejmujące układ oddechowy oraz pozapłucne. Najczęstsze powikłania mukowiscydozy wymieniono w tabeli poniżej.

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Tabela 7. Powikłania mukowiscydozy (Mazurek 2020).

Powikłania ze strony układu oddechowego	Powikłania pozapłucne
<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedodma ▪ odma opłucnowa ▪ krwioplucie ▪ alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna ▪ nadciśnienie płucne. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przerost i przeciążenie prawej komory serca ▪ cukrzyca, kamica lub zapalenie dróg żółciowych ▪ stłuszczenie wątroby ▪ marskość wątroby ▪ nadciśnienie wrotne ▪ ostre zapalenie trzustki ▪ zespół zaburzeń drożności końcowego odcinka jelita cienkiego ▪ refluks żołądkowo-przełykowy ▪ osteoartropatia przerostowa ▪ osteopenia lub osteoporoza ▪ niepłodność ▪ zaburzenia czynności nerek

Wśród znanych czynników zwiększających ryzyko zgonu u chorych na mukowiscydozę wymienia się niższy odsetek wartości należnej FEV1, zakażenie *Burkholderia cepacia*, płeć żeńską, większą liczbę zaostrzeń płucnych i gorszy stan odżywienia (Corriveau 2018).

Pomimo postępów w terapii mukowiscydozy pozostaje ona chorobą śmiertelną. W Polsce mediana wieku chorych na mukowiscydozę w momencie zgonu wynosi blisko 24 lata, a w 2016 roku 40% zgonów wystąpiło wśród pacjentów poniżej 18 roku życia. Na przestrzeni lat dokonał się w Polsce znaczny postęp w zakresie opieki nad chorymi: w 2000 r. mediana wieku w momencie zgonu wynosiła zaledwie 16 lat, a 55% pacjentów umierało przed 18 rokiem życia. Mimo to obecne wskaźniki zgonów wciąż znacząco odbiegają od analogicznych wartości w krajach wysokorozwiniętych. Posługując się wartościami bezwzględnymi, rocznie umiera w Polsce ok. 20 osób chorych na mukowiscydozę, z czego 30-40% nie ma ukończonych 18 lat (Sands 2019). Wskaźniki zgonów w Polsce w latach 2000–2016 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wskaźniki zgonów na mukowiscydozę w Polsce w latach 2000-2016 (Sands 2019).

Rok	Liczba zgonów	Mediana wieku zgonu	Odsetek zgonów <18 r. ż.
2000	22	16,0	55%
2001	21	16,0	57%
2002	16	9,0	63%
2003	15	19,5	40%
2004	15	21,0	27%

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Rok	Liczba zgonów	Mediana wieku zgonu	Odsetek zgonów <18 r. ż.
2005	23	20,0	43%
2006	22	20,0	32%
2007	15	19,0	27%
2008	16	15,0	44%
2009	15	19,0	33%
2010	17	18,5	41%
2011	20	20,0	30%
2012	17	24,5	18%
2013	26	19,0	31%
2014	24	22,0	29%
2015	21	25,0	19%
2016	20	25,0	40%

W przyszłości oczekuje się dalszej poprawy przeżywalności wśród chorych na mukowiscydozę, w związku z wdrażaniem programów skринingowych noworodków oraz terapii przyczynowych opartych na modulatorach CFTR (*Corriveau 2018, Scotet 2020*).

3.5 Obraz kliniczny

Mukowiscydoza jest schorzeniem wieloukładowym (*Sands 2017a*). Najczęściej choroba w pierwszych latach nie powoduje żadnych lub tylko minimalne objawy (*Sands 2019*). Zwykle pierwszym objawem jest kaszel, początkowo sporadyczny, a następnie o narastającej częstotliwości, do czego dołącza się odksztuśnianie gęstej ropnej wydzieliny (często po przebudzeniu). U części chorych w przebiegu mukowiscydozy pojawia się krwiopłucie i duszność (może pojawić się sinica i palce pałeczkowate) oraz dochodzi do przedłużających się zakażeń w obrębie układu oddechowego. W obrębie przewodów nosowych ograniczona jest drożność, objawem może być również przewlekły ropny nieżyt nosa (*Mazurek 2020*).

Poza układem oddechowym choroba często daje objawy związane z układem pokarmowym. Chorzy mogą się skarżyć na oddawanie obfitych, cuchnących stolców oraz na wzdęcie i ból brzucha. Okresowo może dochodzić do zatrzymania pasażu treści jelitowej. Często stwierdza się nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki (*Mazurek 2020*). Zmiany mogą pojawić się także w wątrobie, mogą to być ogniska stłuszczenia, nadciśnienie wrotne, a czasem dochodzi do marskości żółciowej wymagającej przeszczepienia (*Sands 2017a, Sands 2019*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafator/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

W przebiegu mukowiscydozy może dochodzić do zaburzeń odżywiania i niedożywienia. Z powodu wzrostu strat jelitowych (przez m. in. niewydolność trzustki i choroby wątroby), wzrostu wydatku energetycznego (w przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej) oraz wzrostu strat energii zwiększa się zapotrzebowanie kaloryczne chorego. Spada jednocześnie spożycie kaloryczne z powodu braku apetytu, uwalnianych cytokin, zapalenia przetyku, jatrogennego spożycia tłuszczu, zespołu dystalnej niedrożności jelit (DIOS, z ang. *distal intestinal obstruction syndrome*), a także zaburzeń psychosocjalnych (Sands 2017b). W efekcie dochodzi do utraty masy ciała chorego (Mazurek 2020).

Inną kategorią objawów są zaburzenia związane z płodnością. U mężczyzn może dojść do niedrożności i zatrzymania rozwoju nasieniowodów, co prowadzi do niepłodności, a wiele kobiet ma problemy z zajściem w ciążę. Charakterystycznym objawem mukowiscydozy jest słony smak potu, a nadmierna utrata soli może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (Mazurek 2020, Sands 2017a).

Objawy w momencie rozpoznania choroby (w populacji nieobjętej badaniem przesiewowym) różnią się w zależności od wieku pacjenta. U dzieci do 2 roku życia częste są zaburzenia rozwoju, biegunka tłuszczowa i nawracające infekcje dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami są również niedrożność smółkowa oraz wypadanie śluzówki odbytu. Objawy ze strony układu oddechowego (nawracające zakażenia, rozstrzenia oskrzeli) i biegunka tłuszczowa występują także często w populacji dzieci od 3 do 16 roku życia. W przypadku rozpoznania mukowiscydozy u osoby dorosłej choroba ma często postać atypową, z częstym występowaniem zaburzeń w obrębie nasieniowodów, choroby oskrzelowo-płucnej, czy objawów ze strony trzustki i wątroby (Sands 2017a). Objawy charakterystyczne w momencie rozpoznania w poszczególnych grupach wiekowych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Objawy mukowiscydozy w momencie rozpoznania w populacji nieobjętej badaniem przesiewowym w zależności od wieku pacjenta (Sands 2017a).

0-2 r.ż.	3-16 r.ż.	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia rozwoju ▪ biegunka tłuszczowa ▪ nawracające zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenia oskrzeli/oskrzelek ▪ niedrożność smółkowa ▪ wypadanie śluzówki odbytu ▪ obrzęki/hipoproteinemia/zmiany skórne o typie kwashiorkor ▪ ostre zapalenie płuc/ropniak ▪ zespół utraty soli 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nawracające zakażenia dróg oddechowych lub objawy astmy ▪ palce pałeczkowate i idiopatyczne rozstrzenia oskrzeli ▪ biegunka tłuszczowa ▪ polipy nosa i zapalenie zatok przynosowych ▪ przewlekła niedrożność jelit, wgłobienie ▪ zapaść podczas upałów z hiponatremią 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ azospermia/wrodzony brak nasieniowodów ▪ rozstrzenia oskrzeli ▪ przewlekłe zapalenie zatok przynosowych ▪ ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki ▪ alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna ▪ ogniskowa marskość żółciowa wątroby ▪ zaburzenia tolerancji glukozy ▪ nadciśnienie wrotne

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

0-2 r.ż.	3-16 r.ż.	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> przedłużająca się żółtaczka noworodków niedobór witaminy K z objawami skazy krwotocznej 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie mukowiscydozy u krewnych 	<ul style="list-style-type: none"> cholestaza/kamica żółciowa

Zakres fenotypów zwłóknienia wielotorbielowatego jest bardzo szeroki, a w przypadku części znanych mutacji konsekwencje kliniczne nie są do końca poznane. W zakresie fenotypów klinicznych związanych z obecnością 2 mutacji genu *CFTR* wchodzi trzy główne kategorie: klasyczna postać mukowiscydozy, występująca u > 90% chorych, atypowa postać mukowiscydozy (2–10% pacjentów) oraz fenotyp bez objawów klinicznych w momencie oceny (*Sands 2017a*; patrz również: tabela poniżej).

Tabela 10. Zakres fenotypów klinicznych związanych z 2 mutacjami genu *CFTR* (*Sands 2017a*).

Postać klasyczna CF	Postać atypowa (nieklasyczna) CF	Bez objawów klinicznych w momencie oceny
Choroba oskrzelowo-płucna i zatok przynosowych z niewydolnością trzustki oraz jej żołądkowo-jelitowymi i żywieniowymi konsekwencjami, wysokie stężenie chlorków w pocie, niepłodność męska	Choroba oskrzelowo-płucna i zatok przynosowych oraz niepłodność męska z prawidłowymi wynikami testów potowych	Z dodatnim wynikiem testu potowego
J.w., ale z wydolną trzustką	Ciężkie zapalenie zatok przynosowych oraz wrodzony obustronny brak nasieniowodów	Z prawidłowym lub granicznym wynikiem testu potowego
	Izolowana niepłodność mężczyzn	
	Nawracające idiopatyczne zapalenie trzustki	
	Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna	
	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
	Zespół utraty soli	

Wyróżnia się także choroby zależne od *CFTR*, w których występuje zaburzenie funkcji białka *CFTR*, lecz chorzy nie spełniają kryteriów rozpoznania klasycznej ani atypowej postaci mukowiscydozy. U takich pacjentów często występują jedynie pojedyncze objawy kliniczne. U części chorych rozpoznaje się CFSPID (*Screened Positive Patients with Hypertrypsinogenemia and an Inconclusive Diagnosis*), zwany inaczej zespołem metabolicznym zależnym od *CFTR* (CRMS, z ang. *CFTR-related metabolic syndrome*). Są to pacjenci, u których test przesiewowy był dodatni, w badaniu genetycznym zidentyfikowano 2 mutacje genu *CFTR*, w tym jedną niesklasyfikowaną jako powodującą chorobę lub 1 mutację *CFTR*, a wyniki testów potowych są niediagnostyczne. Chorzy ci nie spełniają kryteriów rozpoznania zwłóknienia

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

wielotorbielowatego, lecz muszą pozostawać pod obserwacją ośrodka leczenia mukowiscydozy (*Sands 2017a*).

3.6 Epidemiologia

Świat

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich, a częstość jej występowania zależy od populacji i regionu. Przyjmuje się, że rasa kaukaska charakteryzuje się największą częstością występowania zwłóknienia wielotorbielowatego. Mukowiscydoza jest najczęściej rozpoznawana w Europie Północnej, wśród osób rasy kaukaskiej Ameryki Północnej (1:3608) i u Żydów aszkenazyjskich (1:1800-4000). Rzadziej rozpoznaje się ją u osób innych ras w Ameryce Południowej i Środkowej (1:12 163), w Afryce (1:13 924) czy w Azji (Japonia: 1:350 000). W Europie zachorowalność na mukowiscydozę jest również zróżnicowana: w Irlandii wynosi 1:1353, a w Finlandii 1:25000 (*Sands 2017a*). Większość badań (choć nie wszystkie) wskazuje na malejącą częstość występowania mukowiscydozy na przestrzeni lat, szczególnie w populacjach z dostępnymi badaniami prenatalnymi lub populacyjnymi badaniami nosicielstwa zmutowanych alleli *CFTR* (*Scottet 2020*).

Polska

Zapadalność W Polsce szacuje się, że co 35. osoba jest nosicielem uszkodzonego genu *CFTR*. Ze względu na autosomalny recesywny model dziedziczenia rodzice, będący oboje nosicielami zmutowanego allelu, z 25-procentowym prawdopodobieństwem mogą mieć dziecko chore na mukowiscydozę. Na podstawie danych z programu badań przesiewowych noworodków obliczono, że częstość urodzeń dzieci chorych na mukowiscydozę wynosi około 1:5750 urodzeń (*Sands 2019*; wg innych źródeł: 1:4394–5000; *Sands 2017a*), co przekłada się na 70-80 nowych rozpoznań CF rocznie (*Sands 2019*).

Chorobowość Polski Rejestr Mukowiscydozy prowadzony był do 2012 r. i obejmował ok. 1552 żyjących chorych (z czego 34,5% stanowili dorośli). Z kolei w 2015 r. przeprowadzono badanie ankietowe w ramach „Audytu ośrodków leczenia mukowiscydozy”, na podstawie którego liczbę chorych w Polsce oszacowano na blisko 2000. Jak jednak wskazują autorzy cytowanego źródła oszacowanie to obciążone jest znaczącą niepewnością, z uwagi na niepełny udział ankietowanych ośrodków, jak i możliwość wykazywania tych samych pacjentów przez więcej niż jeden ośrodek. W toku prac prowadzonych na początku 2019 r. w Ministerstwie Zdrowia oszacowano, że w latach 2010–2017 na mukowiscydozę cierpiało

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

w Polsce 2,8–3,6 tys. osób (*Sands 2019*). Z kolei na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2000–2018 liczbę chorych na mukowiscydozę w Polsce oszacowano na ok. 2400; jak jednak zaznaczono, liczba ta jest jedynie oszacowaniem, obciążonym niepewnością, z uwagi na brak krajowego rejestru (*Rachel 2020, Sands 2019*). Obecnie polskie ośrodki zajmujące się opieką nad chorymi na mukowiscydozę raportują pacjentów do europejskiego rejestru prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. *ECFS Patient Registry*). Najbardziej aktualny z dostępnych, corocznie publikowanych raportów z tego rejestru zawiera szacunkowe liczby chorych na mukowiscydozę w 2018 roku. Przy szacowanym pokryciu populacji na >60%, liczbę zarejestrowanych chorych na CF w Polsce określono na 917 osób (pacjenci zarejestrowani i nie utraceni z obserwacji), z czego 882 odbyło w tym roku co najmniej jedną wizytę w ośrodku. Ponad 70% (N = 668) polskich chorych żyjących w 2018 stanowiły dzieci, a niespełna 30% (N = 249) – osoby dorosłe; średnią wieku chorych oszacowano na 13,4 lata, najstarszy żyjący pacjent miał 55 lat (*Zolin 2020*).

Umieralność i śmiertelność W latach 2000–2016 liczba zgonów z powodu mukowiscydozy wynosiła 15-26 rocznie (bez widocznego trendu na przestrzeni lat), co w odniesieniu do liczby faktycznych zachorowań wydaje się być wartością zaniżoną (*Sands 2019*). Długość życia pacjentów jest w Polsce o ok. 10-15 lat krótsza w porównaniu ze średnią krajów wysokorozwiniętych, co przekłada się na niższy odsetek osób dorosłych wśród całej populacji chorych (wielu pacjentów umiera przed osiągnięciem pełnoletności; *Sands 2019*). Odsetek osób dorosłych wśród chorych ze zwłóknieniem wielotorbielowatym w Polsce i wybranych krajach wysoko rozwiniętych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odsetek osób dorosłych wśród chorych ze zwłóknieniem wielotorbielowatym w Polsce i wybranych krajach wysoko rozwiniętych (*Sands 2019*).

Kraj	Odsetek chorych dorosłych
Polska	34,5%
Francja	47%
Irlandia	54%
Belgia	46%
Słowacja	46%
Kanada	59%
Australia	47%
Niemcy	56%
USA	47%

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Liczbę zgonów z powodu mukowiscydozy w latach 2000-2016 w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12 Liczba zgonów z powodu mukowiscydozy w Polsce w latach 2000-2016 (*Sands 2019*).

Rok	Liczba zgonów
2000	22
2001	21
2002	16
2003	15
2004	15
2005	23
2006	22
2007	15
2008	16
2009	15
2010	17
2011	20
2012	17
2013	26
2014	24
2015	21
2016	20

Badanie przeprowadzone w oparciu o dane NFZ z lat 2000–2018, nie wykazało spadku całkowitej śmiertelności chorych w Polsce w analizowanym przedziale czasowym (*Rachel 2020*).

Rozpowszechnienie mutacji F508del i MF

Zgodnie z najbardziej aktualnymi, opublikowanymi danymi z rejestru europejskiego, wśród chorych na mukowiscydozę w Polsce w 2018 r., genotypowanie miało wykonane 99,8% chorych, w tym u 94,0% oznaczone zostały mutacje na obu allelach genu *CFTR*. Ponad 80% chorych posiadało co najmniej jedną mutację F508del, a homozygoty F508del stanowiły ok. 40% polskiej populacji chorych; nie zidentyfikowano natomiast danych opublikowanych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania genotypu F508del/MF. Częstości innych (niż F508del) mutacji powodujących mukowiscydozę podano w cytowanym raporcie w odsetku alleli, dla całej populacji rejestru, bez podziału na poszczególne kraje europejskie. Ogółem, najczęściej występującą mutacją w Europie jest F508del – występująca na 60,27%

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

testowanych alleli. Dwie kolejne pod względem częstości mutacje, G542X i N1303K (mutacje klasy I, należące do grupy mutacji MF), stwierdzono już tylko u, odpowiednio, z na 2,72% i 2,12% alleli (Zolin 2020). W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania w europejskiej populacji chorych (uwzględnionych w rejestrze ECFS) mutacji stwierdzanych na co najmniej 1% alleli. Czcionką **bold** wyróżniono mutacje definiujące docelową populację wnioskowanego programu lekowego, tj. F508del i MF (mutacje kwalifikowano jako MF w oparciu o wykaz mutacji MF przyjęty w protokole badania klinicznego wnioskowanej terapii trójskładnikowej u chorych o genotypie F508del/MF – patrz: załącznik 11.1).

Tabela 13. Mutacje genu *CFTR* występujące najczęściej ($\geq 1\%$ alleli) w populacji europejskiego rejestru (Zolin 2020).

Nazwa mutacji	Odsetek testowanych alleli [%]
F508del	60,27%
G542X	2,72%
N1303K	2,12%
G551D	1,37%
W1282X	1,15%
CFTRdele2,3	1,10%
3849+10kbC->T	1,04%
R117H	1,04%
2789+5G->A	1,01%

3.7 Wpływ choroby na jakość życia

Przewlekły, postępujący i wielonarządowy charakter mukowiscydozy powoduje, że choroba ta wywiera negatywny wpływ zarówno na życie pacjentów, jak i ich rodzin. Negatywny wpływ mukowiscydozy na jakość życia (QoL; ang. *quality of life*) wynika z dolegliwości stanowiących objawy choroby, jak i związanych z mukowiscydozą stanów współistniejących, z wpływu choroby na zdrowie psychiczne, ograniczeń codziennego funkcjonowania oraz czasochłonności stosowanych terapii.

Ocena jakości życia osób chorych na mukowiscydozę w Europie była przedmiotem przekrojowego badania, którym objęto pacjentów (i ich opiekunów) pochodzących z 8 krajów europejskich (Bułgarii, Francji, Niemiec, Węgier, Włoch, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii). Dane dotyczące jakości życia uzyskano

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

od 649 pacjentów (w tym 357 dorosłych i 292 dzieci) oraz 271 opiekunów. Oceny jakości życia dokonano kwestionariuszem EQ-5D (wyniki: 0 – zgon; 1 – pełne zdrowie; możliwe stany gorsze od zgonu), stosowanym razem z wizualną, analogową skalą subiektywnej percepcji stanu zdrowia (VAS; wyniki w skali 0-100). Otrzymane wyniki wskazywały na istotny wpływ mukowiscydozy na jakość życia chorych i ich opiekunów, niezależnie od kraju zamieszkania. U dorosłych chorych średnia ocena jakości życia kształtowała się w zakresie pomiędzy 0,640 a 0,870, a punktacja w skali VAS – pomiędzy 46,0 a 69,7. Niższa jakość życia związana była z wyższym wiekiem chorych i większą zależnością od pomocy osób trzecich, a punktacja w skali VAS była także niższa u pacjentów dłużej chorujących. W większości badanych krajów jakość życia była obniżona względem jakości życia w pełnym zdrowiu także u opiekunów osób chorych (średnia ocena w EQ-5D: 0,633–0,919; VAS: 61,5–84,9), niezależnie od tego, czy chory podopieczny był dzieckiem, czy osobą dorosłą, jednak obniżenie jakości życia było głębsze w przypadku opieki nad pacjentami bardziej zależnymi od opieki (*Chevreur 2016*).

W międzynarodowym badaniu TIDES (*The International Depression/Anxiety Epidemiological Study*), którym objęto chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat (N = 6088) oraz rodziców dzieci z mukowiscydozą (N = 4102) w 9 krajach świata (8 krajów europejskich i USA) stwierdzono, że nasilone objawy depresji wykazuje 10% chorych w wieku dojrzewania, 19% dorosłych, a także 37% matek i 31% ojców dzieci z rozpoznaniem mukowiscydozy. Ponadto 22% chorych w wieku dojrzewania, 32% dorosłych, 48% matek i 36% ojców wykazywało nasilone objawy lęku. Ogółem, poziom depresji i lęku u uczestników badania przekraczał od 2 do 3 razy wartości notowane w populacji ogólnej (*Quittner 2014, Quittner 2016*).

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, mającego na celu identyfikację czynników wpływających na jakość życia chorych na mukowiscydozę, młodzieży w wieku dojrzewania i dorosłych, największy wpływ na QoL w badanej grupie chorych wywierają: wydolność płuc, wyrażona jako ppFEV1 oraz zaostrzenia płucne. Wartość ppFEV1 wykazywała istotny związek ze zdecydowaną większością (9 na 12) domen QoL kwestionariusza *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) 14+. Częstość zaostrzeń płucnych również była związana z licznymi obszarami QoL (7 na 12), w tym z domenami objawów oddechowych, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról społecznych. Czynnikiem wpływającym na QoL chorych na mukowiscydozę był także wskaźnik masy ciała – niższe BMI związane było z niższą QoL w domenach obrazu ciała i witalności. W odniesieniu do wpływu czynnika płci stwierdzono, że kobiety częściej niż mężczyźni wykazywały niższą jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego, natomiast wyższą – w domenie obrazu ciała (*Habib 2015*). Wyższy wiek pacjentów związany był natomiast z większym pogorszeniem QoL wynikającym z obciążenia leczeniem (*Habib 2015*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Kluczowy związek parametrów spirometrycznych dla jakości życia chorych na mukowiscydozę potwierdzono m.in. w populacji polskich chorych (N = 67; pacjenci w wieku od 14 do 37 lat). Pacjenci z wyższymi wartościami ppFEV1 (>50%) istotnie częściej zgłaszali poprawę w domenie CFQoL problemów z leczeniem, a pacjenci z wyższymi wartościami FVC (>50%) – w domenie obaw związanych z pracą. Z kolei czynnik upływu czasu od ostatniego zaostrzenia płucnego wykazywał istotny związek ze zmianą funkcjonowania społecznego (Dębska 2015). W innym polskim badaniu (N = 96; pacjenci w wieku od 16 do 22 lat) wartość FEV1 była istotnie związana z domeną funkcjonowania fizycznego CFQoL, natomiast czynnikami o największym wpływie na ogólną ocenę jakości życia były nasilenie bólu, lęk i jakość snu (Tomaszek 2019).

Wpływ zaostrzeń płucnych na jakość życia chorych na mukowiscydozę w zależności od upływu czasu poddano ocenie na podstawie danych uzyskanych z dwóch dużych badań klinicznych, w których stosowano leczenie modulatorami *CFTR* (N = 80, pacjenci o genotypie F508del/F508del w wieku ≥ 14 lat). W tygodniu, w którym doszło do rozpoczęcia zaostrzenia płucnego ocena jakości życia w kwestionariuszu CFQ-R ulegała istotnemu obniżeniu w 8 z 12 domen (objawy oddechowe, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, postrzeganie stanu zdrowia, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie społeczne, odżywianie się i witalność), przy czym QoL była obniżona bardziej u chorych wymagających hospitalizacji i/lub dożylną antybiotykoterapii niż u chorych leczonych antybiotykami doustnie. W pierwszych tygodniach po ustąpieniu zaostrzenia notowano poprawę w domenach funkcjonowania emocjonalnego, objawów oddechowych i percepcji stanu zdrowia, jednak w zakresie odżywiania się, funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, witalności i masy ciała obserwowano dalszy spadek QoL. W przypadku niektórych wymiarów QoL (funkcjonowania fizycznego i witalności) powrót do wartości poprzedzających zaostrzenie trwał tygodniami (Flume 2019).

W odniesieniu do obciążenia leczeniem, w niedawno opublikowanym badaniu ankietowym, przeprowadzonym wśród pacjentów, opiekunów i personelu medycznego świadczącego opiekę chorym na mukowiscydozę, medianę liczby terapii przyjmowanych przez chorych oszacowano na 10 (IQR: 6–15) i stwierdzono, że obciążenie leczeniem (ang. *burden of treatment*) u chorych na mukowiscydozę jest wysokie. Respondenci niebędący profesjonalistami medycznymi (tj. pacjenci i opiekunowie) do najbardziej obciążających (ang. *burdensome*) terapii zaliczali oczyszczanie dróg oddechowych ze śluzu, przewlekłe leczenie antybiotykami w nebulizacji, przyjmowanie enzymów trzustkowych, regularne stosowanie antybiotyków dożylnych oraz przewlekłe leczenie antybiotykami doustnymi; przy czym dwie z pierwszych

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

wymienionych terapii (oczyszczanie dróg oddechowych ze śluzu i przewlekłe leczenie antybiotykami w nebulizacji) stanowiły metody najbardziej czasochłonne (Davies 2020).

Przedmiotem odrębnego badania były także doświadczenia członków rodziny będących opiekunami dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (N = 54; ocenę przeprowadzono w ramach badania klinicznego wczesnej interwencji paliatywnej). Wyniki w skali obciążenia opiekunów *Brief Assessment Scale for Caregivers* (BASC) wykazywały znaczne zróżnicowanie pomiędzy opiekunami. W analizie wieloczynnikowej istotnymi predyktorami obciążenia opiekuna były wyjściowa czynność płuc (wartość ppFEV1) oraz status zatrudnienia pacjenta (Wojtaszczyk 2017).

3.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z mukowiscydozą jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Mukowiscydoza jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu mukowiscydozy w 2019 roku wydano 391 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 4692. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2019, wykazuje tendencję wzrostową (ZUS 2020). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E84 (ZUS 2020).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	4 692	391
2018	5 341	353
2017	4 464	263
2016	3 440	227
2015	3 480	229
2014	3 938	238
2013	3 068	186
2012	2 731	169

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy, przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowego lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania E84 wg klasyfikacji ICD-10 nie otrzymał żaden pacjent. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymała 1 osoba. Zanotowano, że w 2019 roku wydano porównywalną ilość orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: E84 (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	-	-	-	-	1	1	-	-
2018	3	-	3	-	1	-	1	-
2017	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	1	-	1	-	2	2	-	-
2015	-	-	-	-	-	-	-	-
2014	1	1	-	-	1	1	-	-
2013	3	-	3	-	4	2	2	-
2012	2	1	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	1	1	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2019 ogółem wydano 6 pierwszorazowych i 6 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest podobna w porównaniu do wartości z lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane mukowiscydozą (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2019	6	3	3	-	6	3	3	-
2018	2	1	1	-	9	4	5	-
2017	3	1	2	-	3	2	1	-
2016	4	1	2	1	7	4	3	-
2015	3	1	2	-	7	5	2	-
2014	1	1	-	-	12	9	3	-
2013	2	2	-	-	8	3	5	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2019	-	-	-	-	2	2	-	-
2018	-	-	-	-	-	-	-	-
2017	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	-	-	-	-	-	-	-	-
2015	-	-	-	-	1	1	-	-
2014	-	-	-	-	3	2	1	-
2013	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2019	4	2	2	-	1	-	1	-
2018	1	1	-	-	4	3	1	-
2017	1	1	-	-	1	1	-	-
2016	4	1	2	1	7	4	3	-
2015	2	1	1	-	3	2	1	-
2014	1	1	-	-	5	4	1	-
2013	-	-	-	-	6	3	3	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
częściowa niezdolność do pracy								
2019	2	1	1	-	3	1	2	-
2018	1	-	1	-	5	1	4	-
2017	2	-	2	-	2	1	1	-
2016	-	-	-	-	-	-	-	-
2015	1	-	1	-	3	2	1	-
2014	-	-	-	-	4	3	1	-
2013	2	2	-	-	2	-	2	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem mukowiscydozy mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania E84 przyznano 108 osobom, w tym 50 kobietom i 57 mężczyznom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (*ZUS 2020*).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (*ZUS 2020*).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	108	57	50	1
2018	105	48	57	-
2017	95	50	45	-
2016	92	39	53	-
2015	86	47	39	-
2014	84	40	44	-
2013	74	35	39	-
2012	67	30	34	3
2011	47	21	25	1

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę D – Choroby układu oddechowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę D21 Zwłóknienie torbielowate, na podstawie której oszacowano koszty związane

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

z leczeniem mukowiscydozy. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu mukowiscydozy (NFZ 2020).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	całkowity koszt hospitalizacji*
2019	1735	3591	bd.	bd.
2018	1642	3577	bd.	bd.
2017	1590	3488	bd.	bd.
2016	1365	2408	7 495,59	18 049 380,72
2015	1385	2411	7 521,58	18 134 529,38
2014	1390	2512	7 721,08	19 395 352,96
2013	1367	2456	7 917,62	19 445 674,72
2012	1318	2322	7 883,53	18 305 556,66
2011	1273	2341	7 834,55	18 340 681,55
2010	1298	2348	7 522,70	17 663 299,6
2009	1123	2122	7 947,14	16 863 831,08

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Ponadto, na portalu statystycznym NFZ odnaleziono również dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dedykowanego pacjentom z mukowiscydozą i przewlekłymi zakażeniami płuc pałeczką ropy błękitnej (wziewna terapia tobramycyną), wraz z danymi o kosztach. W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione informacje dotyczące ogólnych kosztów leczenia w ramach programów lekowych w Polsce w latach 2017-2019.

Tabela 19. Dane ogólne o kosztach leków w podziale na programy lekowe w Polsce (NFZ 2020).

Nazwa programu lekowego	Rok	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]
Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą	2019	137	2 234 475,47
	2018	131	3 342 450,72
	2017	115	3 143 074,01
Suma całkowita kwoty refundacji NFZ: 8 720 000,20 zł*			

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odnaleziono również publikację *Ameljańczyk 2012*, analizującą obciążenie ekonomiczne i społeczne związane z mukowiscydozą w Polsce na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2010-2011 wśród pacjentów leczonych w dwóch warszawskich ośrodkach leczenia oraz ich rodzin.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wyniki badania w postaci średnich rocznych kosztów w przeliczeniu na pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Roczne koszty mukowiscydozy w Polsce w przeliczeniu na pacjenta (Ameljańczyk 2012).

Kategoria kosztów	Rodzaj kosztów	Koszt [zł]
Pośrednie	Opieka nad dzieckiem	58 280
	Spadek produktywności	30 624
	<u>łącznie: koszty pośrednie</u>	<u>88 874</u>
Bezpośrednie medyczne	Leki	8 970
	Suplementy diety	8 550
	Sprzęt medyczny	753
	Dodatkowa opieka specjalistyczna	789
Bezpośrednie niemedyczne	Edukacja	22
	Transport	990
	<u>łącznie: koszty bezpośrednie</u>	<u>20 074</u>
Suma		108 984

W cytowanym badaniu średni roczny koszt leczenia dziecka z mukowiscydozą z perspektywy opiekuna oszacowano na 108 948 zł, na co składały się głównie koszty pośrednie – opieki nad dzieckiem i spadku produktywności.

Ponadto w nowszej pracy, opartej na danych NFZ z lat 2000-2018, w polskiej populacji chorych na mukowiscydozę stwierdzono bardzo niskie zużycie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Na szacowaną populację 2 400 chorych na mukowiscydozę w 2018 r. całkowita liczba świadczeń sfinansowanych w tej populacji wyniosła 3 081, co oznacza skorzystanie średnio z zaledwie 1,3 świadczenia zdrowotnego rocznie na 1 pacjenta. W większości zarejestrowane świadczenia zostały wykorzystane w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej (35,8%), leczenia szpitalnego (31,7%) i podstawowej opieki zdrowotnej (28,9%); zużycie świadczeń z pozostałych zakresów było marginalne. W największym stopniu z publicznej opieki zdrowotnej korzystały dzieci poniżej pierwszego roku życia; zużycie świadczeń malało wraz ze wzrostem wieku pacjentów. W latach 2008–2018 odnotowano trend wzrostowy w zakresie zużycia świadczeń opieki szpitalnej, jednak w tym samym okresie liczba pozostałych usług sfinansowanych chorym na mukowiscydozę przez NFZ uległa zmniejszeniu (Rachel 2020).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

3.9 Leczenie mukowiscydozy

Mukowiscydoza to choroba genetyczna, której leczenie polega na wielokierunkowym, multispecjalistycznym postępowaniu. Opieka nad pacjentem z tą jednostką chorobową uwzględnia profilaktykę i leczenie zakażeń dróg oddechowych (w tym najczęściej *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*), podawanie leków przeciwzapalnych i modulatorów białka CFTR (do których należy wnioskowana terapia), a także stosowanie technik oczyszczania dróg oddechowych, odpowiednie żywienie oraz przeciwdziałanie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki i leczenie chorób towarzyszących oraz powikłań CF (Mielus 2019).

Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej

Podstawowym defektem w mukowiscydozie jest zaburzenie oczyszczania śluzowo-rzęskowego, powstawanie złożeń śluzu w oskrzelach, a w związku z powyższym wysokie ryzyko wtórnego zakażenia patogenami takimi jak np. *Staphylococcus aureus* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. W przebiegu przewlekłego zakażenia dochodzi do zaostrzeń, podczas których czynność płuc może nieodwracalnie ulec pogorszeniu. Dlatego regularne, codzienne leczenie choroby płuc wraz z natychmiastowym, agresywnym leczeniem zaostrzeń i infekcji są niezbędne do zachowania dobrej kondycji układu oddechowego. W przypadku pierwoszorazowego zakażenia dróg oddechowych *P. aeruginosa* brak leczenia może doprowadzić do rozwinięcia się zakażenia przewlekłego, które z kolei wiąże się z pogorszeniem czynności płuc, gorszym stanem ogólnym, utratą apetytu, gorszym stanem odżywienia, częstszymi zaostrzeniami choroby i większym ryzykiem zgonu. Sugeruje się, aby przed upływem 4 tygodni od otrzymania wyniku posiewu rozpocząć terapię eradykacyjną. Dobrej jakości dane potwierdzają skuteczność takiego postępowania, jednak nie wykazano, aby którykolwiek schemat był skuteczniejszy od pozostałych. Wśród opcji terapeutycznych wyróżnia się możliwość zastosowania roztworu tobramycyny w nebulizacji przez 28 dni lub 3-miesięczne leczenie kolistymetatem sodu w nebulizacji i cyprofloksacyną podawaną doustnie. Konieczne jest wykonywanie kontrolnych posiewów płwociny w celu potwierdzenia eradykacji po leczeniu. W przypadku przewlekłego zakażenia dróg oddechowych, po niepowodzeniu leczenia eradykacyjnego należy rozpocząć długotrwałą antybiotykoterapię wziewną. Według amerykańskich wytycznych u chorych w wieku > 6 lat rekomenduje się przewlekłe stosowanie tobramycyny wziewnie (300 mg 2 razy dziennie przez 28 dni, na przemian z 28 dniami przerwy) niezależnie od ciężkości choroby. Dane dotyczące leczenia dzieci młodszych nie są jednoznaczne, niemniej zaleca się podawanie leku w takim samym schemacie. Jako alternatywę wyróżnia się aztreonam w nebulizacji, kolistymetate sodowy w nebulizacji

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

lub w postaci inhalatora suchego proszku. Powyższe postępowanie zmniejsza częstość zaostrzeń i poprawia czynność płuc oraz łagodzi objawy ze strony układu oddechowego. Antybiotyk należy stosować rutynowo lub naprzemiennie z innym lekiem. Naprzemienne podawanie różnych antybiotyków znajduje także zastosowanie w przypadku pogarszania się stanu chorego. Pomimo braku ewidentnych dowodów naukowych korzyści z takiego postępowania przewyższają ryzyko związane z rozwojem oporności na antybiotyki (Mielus 2019).

Proces zapalny stanowi istotny element patomechanizmu uszkodzenia płuc w mukowiscydozie, dlatego korzystne wydaje się podawanie leków przeciwzapalnych. Głównymi komórkami biorącymi udział w tym zjawisku są neutrofile. U chorych na CF nie wykazano skuteczności podawania GKS, z kolei uważa się, że ibuprofen w dużej dawce hamuje tempo utraty czynności płuc. Terapia ta wymaga jednak monitorowania stężenia leku w surowicy i nie jest powszechnie akceptowana. Podwójnym działaniem, przeciwzapalnym oraz przeciwbakteryjnym, cechują się makrolidy, korzystnie wpływające na funkcje płuc u pacjentów z CF. Antybiotyki należące do tej grupy nie wykazują pierwotnej skuteczności przeciwko *P. aeruginosa*, jednak wydaje się, że mają korzystne działanie w przypadku zakażenia bakteriami wytwarzającymi biofilm, w tym przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa*. Najczęściej zalecanym makrolidem u chorych z CF jest azytromycyna (Mielus 2019).

Oprócz powyższych terapii niezwykle istotnym punktem opieki nad pacjentem z mukowiscydozą jest stosowanie technik oczyszczania dróg oddechowych. Najstarszą metodą fizjoterapii jest drenaż ułożeniowy z oklepywaniem klatki piersiowej. Skuteczniejsze, alternatywne techniki umożliwiające oczyszczenie dróg oddechowych to np. technika natężonego wydechu, aktywnego cyklu oddechowego, drenaż autogeniczny, technika zmiennego ciśnienia oskrzelowego, podwyższonego ciśnienia wydechowego (Walkowiak 2009). Wśród farmakologicznych preparatów wspomagających oczyszczanie drzewa oskrzelowego wyróżnia się leki mukolityczne oraz leki działające osmotycznie. Jedynym lekiem mukolitycznym, którego skuteczność potwierdzono w CF, jest dornaza alfa. Jej działanie poprawia czynność płuc oraz zmniejsza tempo jej pogarszania się, a także zmniejsza częstość zaostrzeń, niezależnie od stopnia ciężkości choroby. Nie udowodniono skuteczności innych leków mukolitycznych. Z kolei zwiększenie ilości płynu na powierzchni nabłonka dróg oddechowych, co ułatwia usunięcie nadmiaru wydzieliny, można osiągnąć przy zastosowaniu leków osmotycznie czynnych. U chorych z CF stosuje się wziewne hipertoniczne roztwory NaCl oraz mannitol. Oba leki działają drażniąco i wymagają wykonania testu tolerancji przed rozpoczęciem stosowania oraz podania leku rozkurczającego oskrzela przed inhalacją (Mielus 2019).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Utrzymywanie odpowiedniego stanu odżywienia

U chorych na CF stan odżywienia jest silnie powiązany z czynnością płuc i długością życia. Odpowiednie żywienie od momentu postawienia rozpoznania jest dla zespołu leczącego kluczowym celem. Niemowlęta i dzieci do 2. roku życia powinny utrzymywać masę i długość ciała w tych samych przedziałach centylowych co rówieśnicy. Starsze dzieci również powinny utrzymywać powyższe wartości w granicach normy dla zdrowej populacji. U dorosłych optymalne BMI powinno wynosić $> 20 \text{ kg/m}^2$: 22 kg/m^2 u kobiet i 23 kg/m^2 u mężczyzn. Wszyscy pacjenci powinni mieć prawidłowe stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz mikroelementów we krwi (*Mielus 2019*).

Częstym zaburzeniem (ok. 90%) związanym z patomechanizmem mukowiscydozy jest niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki (NZT). Zmniejszona produkcja enzymów trzustkowych doprowadza do upośledzenia procesu trawienia i wchłaniania składników odżywczych. W związku z powyższym chorzy doświadczają uciążliwych objawów żołądkowo-jelitowych jak np. biegunki tłuszczowe, bóle brzucha oraz utrata masy ciała. NZT jest przyczyną niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Jedyną metodą eliminacji objawów jest suplementacja preparatami enzymów trzustkowych. Nie ma jednoznacznych dowodów na większą skuteczność konkretnych preparatów enzymów. Doniesienia literaturowe wskazują, że preparaty zawierające minimikrosfery powlekane otoczką oporną na działanie kwasu solnego znacząco zmniejszały ilość wydalanego tłuszczu w stolcu oraz częstość bólów brzucha i wypróżnień w porównaniu z preparatem w formie kwasoodpornych tabletek. Z kolei według danych z innego badania klinicznego wykazano korzystny wpływ stosowania kwasoodpornych minimikrosfer w porównaniu z tabletkami bez kwasoodpornej otoczki na częstość wypróżnień. Preparaty enzymatyczne zawierają trzy enzymy trawienne – lipazę, proteazę i amylazę. Ich działanie polega na ułatwieniu trawienia składników żywności, tj. tłuszczu, białka i węglowodanów. Dawkowanie preparatów zależy od ilości spożywanego tłuszczu, zwykle stosuje się ok. 2000 jednostek lipazy na 1 gram spożytego tłuszczu. Maksymalna dawka dobową to 10 000 jednostek lipazy na 1 kilogram masy ciała. Dawki należy ustalać indywidualnie (*Mielus 2019*).

Leczenie powikłań i chorób towarzyszących

Pacjenci z mukowiscydozą są ponadto w grupie ryzyka rozwoju cukrzycy. Zgodnie z zaleceniami WHO u wszystkich chorych należy wykonać doustny test obciążenia glukozą (OGTT). Rozpoznanie cukrzycy w przebiegu CF ma odmienną patofizjologię od cukrzycy typu I, II i cukrzycy ciążowej. Cukrzyca na podłożu mukowiscydozy może występować aż u połowy dorosłych chorych. Nieleczona cukrzyca pogarsza

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

stan kliniczny i zwiększa częstość zaostrzeń wpływając bezpośrednio na długość przeżycia. Chorzy z rozpoznaniem CFRD (z ang. *cystic fibrosis-related diabetes*) wymagają opieki wielodyscyplinarnej. Leczeniem z wyboru jest insulina, nie zaleca się stosowania leków przeciwcukrzycowych. Podczas zaostrzeń choroby płuc uzyskanie prawidłowej glikemii może być trudne. Zalecana dawka początkowa insuliny wynosi 0,5-1 jednostki szybko działającego analogu na 10 gram spożywanych węglowodanów. Konieczne jest również stosowanie diety cukrzycowej eliminującej lub znacznie ograniczającej produkty zawierające jedynie cukry proste (Mielus 2019).

Częstym powikłaniem choroby występującym u pacjentów z CF jest też zmniejszona gęstość mineralna kości (BMD, z ang. *bone mineral density*). U takich pacjentów należy zminimalizować narażenie na znane czynniki ryzyka utraty BMD oraz zlecić odpowiednie spożycie wapnia i witaminy D. Stosowanie bifosfonianów należy rozważyć indywidualnie (Mielus 2019).

Leczenie przyczynowe

W leczeniu farmakologicznym wyróżnia się także możliwość stosowania modulatorów białka CFTR. Działanie modulatorów polega na zwiększeniu ekspresji białka CFTR na powierzchni komórki lub poprawie jego czynności. Stosowanie leków należących do tej grupy ma działanie modyfikujące przebieg choroby, a nawet może zatrzymać jej postęp (Mielus 2019). Szczegółowo aktualne zalecenia, polskie i światowe, dotyczące leczenia przyczynowego modulatorami CFTR opisano w oparciu o przegląd wytycznych praktyki klinicznej (rozdz. 3.10), a bliższą charakterystykę tej klasy terapii podano w rozdziale definiującym ocenianą interwencję (rozdz. 6).

3.10 Wytyczne praktyki klinicznej

W kolejnych podrozdziałach omówiono aktualne polskie, międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przyczynowego chorych na mukowiscydozę. W przeglądzie uwzględniono wytyczne opublikowane lub zaktualizowane w latach 2017–2021, odnoszące się do chorych dorosłych oraz dzieci w wieku szkolnym i młodzieży. W wyniku przeszukiwania portali internetowych krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych odnaleziono zalecenia następujących towarzystw naukowych i/lub zespołów eksperckich (stan na dzień 26 stycznia 2021 r.):

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Polska:
 - rekomendacje zawarte w raporcie „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy”, opracowanym pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (PTM), z 2019 r. (*Sands 2019*);
 - rekomendacje postępowania w mukowiscydozie dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej (KOMPAS CF), opracowane przez ekspertów PTM, Polskiego Towarzystwa Pneumologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc oraz konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci, z 2017 r. (*Sands 2017a, Sands 2017b*).
- Wytyczne międzynarodowe:
 - europejskie wytyczne *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS) określające standardy opieki medycznej (ang. *best practice guidelines*) nad chorymi na mukowiscydozę – rewizja z 2018 r. (*Castellani 2018*).
- Wytyczne zagraniczne:
 - wytyczne amerykańskiej fundacji (USA) *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), dotyczące stosowania modulatorów CFTR w leczeniu chorych na mukowiscydozę, z 2018 r. (*Ren 2018*);
 - wytyczne brytyjskiej agencji HTA *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), tzw. *NICE Pathways* – z 2020 r. (*NICE Pathways 2020*) oraz wytyczne postępowania klinicznego u chorych na mukowiscydozę – z 2017 r. (*NICE 2017*);
 - wytyczne brytyjskiej sieci szpitali *Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals* (RBH) – z 2020 r. (*RBH 2020*).

3.10.1 Wytyczne krajowe

3.10.1.1 Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy

W wyniku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez polskich ekspertów dotyczących leczenia pacjentów z mukowiscydozą odnaleziono opracowanie z 2019 r. stanowiące raport opracowany pod auspicjami *Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy* (pod patronatem *Polskiego Towarzystwa Walk z Mukowiscydozą*, *MATIO Fundacji Pomocy Rodzinom* i *Chorym na Mukowiscydozę* oraz członków *MukoKoalicji*) pt. „Opieka nad chorym na mukowiscydozę w Polsce – Stan obecny i rekomendacje poprawy”. Publikacja ta nie stanowi typowych rekomendacji praktyki klinicznej, ale z uwagi na brak

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

aktualnych wytycznych polskich towarzystw naukowych oraz poruszenie w raporcie kwestii stosowania modulatorów białka CFTR, zalecenia zawarte w raporcie uwzględniono w przeglądzie wytycznych.

Autorzy dokumentu podkreślają, że zgodnie z zapisami międzynarodowych wytycznych chorzy z CF powinni mieć zapewniony dostęp do leków ukierunkowanych na poszczególne klasy defektów CFTR, produktów leczniczych najnowszej generacji, będących terapiami personalizowanymi i wpływającymi bezpośrednio na mutację białka stanowiącego przyczynę choroby. W dokumencie zwraca się uwagę na iwakaftor, wzmacniacz CFTR wykazujący skuteczność kliniczną u chorych z mutacją bramkującą G551D, który to typ jest stwierdzany u ok. 5% pacjentów. U chorych z mutacją F508del (homozygotycznych), która jest najczęściej występującą aberracją u polskich pacjentów, zastosowanie znajduje lek będący kombinacją **iwakaftoru z lumakaftorem** (korektorem CFTR). Leczenie może być zastosowane już u młodych chorych, zanim rozwinię się pełne spektrum powikłań i zaostrzeń. Autorzy raportu podkreślają, że zgodnie z europejskimi zaleceniami rekomenduje się stosowanie iwakaftoru jako standardu terapii u osób z mutacją bramkującą G551D oraz **iwakaftoru z lumakaftorem** jako opcji terapeutycznej dla homozygotycznych pacjentów z mutacją F508del (*Sands 2019*).

Analizując cytowane wyżej rekomendacje należy mieć na uwadze, że brak odniesienia do najnowszych modulatorów CFTR, tj. tezakaftoru/iwakaftoru oraz wnioskowanej terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor wynika z późniejszej daty rejestracji wspomnianych terapii w Unii Europejskiej (odpowiednio Symkevi – sierpień 2018 r. i Kaftrio – sierpień 2020 r.; *KE Symkevi, KE Kaftrio*) od daty opracowania europejskich zaleceń, na które powołano się w przytoczonym, polskim raporcie (wytyczne ECFS, opublikowane w marcu 2018 r.; *Castellani 2018*).

Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy wydało ponadto zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy w 2009 r (*Walkowiak 2009*). W opracowaniu PTM nie zawarto zaleceń dotyczących zastosowania modulatorów CFTR, a aktualizacja tych zaleceń nie została dotychczas opublikowana. Zalecenia te opublikowano przed rejestracją pierwszego leku przyczynowego opartego na modulacji CFTR, tj. iwakaftoru w UE (*Kalydeco – lipiec 2012 r.; KE Kalydeco*).

3.10.1.2 ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiScydozie (KOMPAS CF)

Wytyczne KOMPAS CF (*ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiScydozie*), opublikowane w 2017 r., zostały opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Płuc oraz konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci. Wytyczne te zawierają zalecenia leczenia pacjentów z mukowiscydozą przeznaczone dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej. Rekomendacje KOMPAS CF w dużej mierze bazują na zaleceniach ECFS (z ang. *European Cystic Fibrosis Society*) z 2014 roku i nie zawierają rekomendacji dotyczących terapii poszczególnymi modulatorami białka CFTR. Eksperti wskazują jednak, że nowe metody leczenia związane z zastosowaniem wspomnianej grupy leków mogą stać się przełomowe i wpłynąć na zmianę przebiegu choroby. Z uwagi na brak finansowania modulatorów CFTR w Polsce w momencie opracowywania cytowanych zaleceń, terapie te nie były wówczas uznawane za rutynową praktykę kliniczną. Stwierdzono natomiast, że leki modulujące określony typ zaburzeń (odpowiednio do defektów związanych z poszczególnymi klasami mutacji *CFTR*) „prowadzą do indywidualizacji terapii i w przyszłości mogą zrewolucjonizować postępowanie i rokowanie w CF” (*Sands 2017a*, s. 432).

3.10.2 Wytyczne międzynarodowe

3.10.2.1 *European Cystic Fibrosis Society*

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez europejskie towarzystwo *European Cystic Fibrosis Society*, określające standardy opieki nad pacjentami z mukowiscydozą, zostały opublikowane w 2018 r. (*Castellani 2018*).

W odniesieniu do stosowania modulatorów białka CFTR autorzy wytycznych podkreślają, że technologie należące do tej podgrupy leków mogą potencjalnie istotnie wpłynąć na przebieg choroby lub nawet doprowadzić do całkowitego zahamowania jej postępu. Na dzień przeprowadzenia wyszukiwania przez autorów wytycznych ECFS dostępne były dwie terapie oparte na modulatorach białka CFTR – iwakaftor oraz lumakaftor/iwakaftor. Iwakaftor stanowi technologię testowaną wśród pacjentów z mutacją G551D. Zastosowanie tego leku doprowadzało do poprawy transportu jonów oraz zmniejszenia stężenia chlorków w pocie, co bezpośrednio przełożyło się na poprawę czynności płuc i redukcję częstości zaostrzeń u pacjentów. Zdaniem ekspertów, u pacjentów z mutacjami bramkującymi, iwakaftor powinien być traktowany jako standard leczenia; lek ten wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami funkcji rezydualnej. Terapia skojarzona **lumakaftorem z iwakaftorem** wiązała się z korzystnym wpływem na czynność płuc oraz redukcją zaostrzeń choroby w podgrupie chorych homozygotycznych pod względem najczęściej występującej mutacji – F508del. Zgodnie z zaleceniami ECFS terapia **lumakaftor/iwakaftor** powinna być dostępna jako opcja terapii u chorych o genotypie F508del/F508del (*Castellani 2018*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Analizując cytowane wyżej rekomendacje należy mieć na uwadze, że brak odniesienia do najnowszych modulatorów CFTR, tj. tezakaftoru/iwakaftoru oraz wnioskowanej terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor wynika z późniejszej daty rejestracji wspomnianych terapii w Unii Europejskiej (odpowiednio Symkevi – sierpień 2018 r. i Kaftrio – sierpień 2020 r.; *KE Symkevi*, *KE Kaftrio*) od daty opracowania cytowanych europejskich zaleceń (tj. marzec 2018 r.; *Castellani 2018*).

3.10.3 Wytyczne zagraniczne

3.10.3.1 Cystic Fibrosis Foundation

W 2018 r. opublikowano wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez amerykańską fundację *Cystic Fibrosis Foundation*, dotyczące zastosowania modulatorów białka CFTR w leczeniu pacjentów z CF (*Ren 2018*). Autorzy wytycznych przeprowadzili przegląd danych dotyczących skuteczności poszczególnych terapii modulatorami CFTR w celu zdefiniowania rekomendowanych wskazań dla ich zastosowania. W okresie opracowywania wytycznych dostępne były terapie: iwakaftor w monoterapii (IVA) oraz iwakaftor w skojarzeniu z lumakaftorem (LUM/IVA).

Wszystkie rekomendacje dotyczące stosowania IVA w monoterapii dotyczyły chorych o genotypach innych, niż populacja docelowa przedmiotowego wniosku o refundację – pacjentów z mutacjami bramkowania lub mutacją przewodzenia i bramkowania – R117H; wobec czego zostaną pominięte w niniejszym przeglądzie.

Zasadność stosowania terapii skojarzonej **lumakaftor/iwakaftor** analizowano w odniesieniu do chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F508del/F508del). U chorych w wieku co najmniej 12 lat o genotypie F508del/F508del leczenie LUM/IVA jest silnie rekomendowane u chorych z ppFEV₁ <40 i 40–90 oraz rekomendowane warunkowo u chorych z ppFEV₁ >90. Zalecenia i siłę dowodów naukowych dla poszczególnych grup zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor u chorych z CF, u chorych w wieku ≥ 12 lat (*Ren 2018*).

Wiek	12-17 lat			18+ lat		
	<40	40-90	>90	<40	40-90	>90
Jakość dowodów	umiarkowana	umiarkowana	niska	umiarkowana	umiarkowana	niska
Rekomendacja	wskazane stosowanie	wskazane stosowanie	wskazane stosowanie	wskazane stosowanie	wskazane stosowanie	wskazane stosowanie

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wiek	12-17 lat			18+ lat		
Klasa rekomendacji†	silna	silna	warunkowa	silna	silna	warunkowa

† Rekomendacje klasyfikowano w systemie GRADE, tj. jako „silne” lub „warunkowe” (tj. „słabe”); szczegółowe definicje wymienionych klas rekomendacji podano w załączniku (załącznik 11.2)

Analizując cytowane wyżej rekomendacje należy mieć na uwadze, że brak odniesienia do najnowszych modulatorów CFTR, tj. tezakaftoru/iwakaftoru oraz wnioskowanej terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor wynika z późniejszej daty rejestracji wspomnianych terapii w USA (odpowiednio Symdeko – luty 2018 r. i Trikafta – październik 2019 r.; *FDA Symdeko, FDA 2019*) od daty opracowania omówionych, amerykańskich zaleceń (podana w wytycznych data ostatniej aktualizacji systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych, na podstawie których sformułowano zalecenia to wrzesień 2017 r.; *Ren 2018*).

3.10.3.2 National Institute for Health and Care Excellence

Na portalu *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) odnaleziono wytyczne z 2020 r. dotyczące leczenia mukowiscydozy zgodnie z rekomendacjami NICE, tzw. *NICE Pathways* (*NICE Pathways 2020*) oraz starsze wytyczne kliniczne (obejmujące diagnostykę i leczenie mukowiscydozy), z 2017 r. (*NICE 2017*).

W wytycznych z 2017 roku, jak i w nowszych zaleceniach *NICE Pathways*, wzmiankowana jest wyłącznie terapia **lumakaftor/iwakaftor** – poprzez odesłanie do (negatywnej, z uwagi na niespełnienie kryterium efektywności kosztów) rekomendacji refundacyjnej NICE z 2016 r. (*NICE 2017, NICE Pathways 2020*). Jednocześnie jednak terapia ta jest (pomimo negatywnej rekomendacji NICE) refundowana przez NHS England (*NICE Pathways 2020*).

Brak odniesienia do innych modulatorów CFTR w wytycznych NICE wynika prawdopodobnie z zawieszenia procesów oceny efektywności kosztów leków z tej grupy, z uwagi na objęcie wszystkich terapii przyczynowych mukowiscydozy tymczasową refundacją w Wielkiej Brytanii. Tymczasowa refundacja leków Kalydeco, Orkambi, Symkevi i Kaftrio w tym kraju, pomimo braku rekomendacji NICE (lub, jak w przypadku Orkambi, pomimo negatywnej oceny efektywności kosztów), ma na celu zgromadzenie dodatkowych danych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wymienionych terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej, u brytyjskich chorych. Pozyskane dane będą podstawą przyszłej oceny modulatorów CFTR przez NICE (*NICE 2020a, NICE 2020b*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

3.10.3.3 *Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals*

W wytycznych postępowania u dzieci chorych na mukowiscydozę, przyjętych w szpitalach *Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals*, z 2020 r (*RBH 2020*), wyróżniono następujące terapie modulatorami CFTR: Kalydeco (iwakaftor), Orkambi (lumakaftor/iwakaftor), Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) oraz Trikafta¹ (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor), z czego w populacji wnioskowanej mogą być stosowane trzy ostatnie (Kalydeco, Orkambi i Trikafta). Poniżej podano zalecenia RBH dotyczące stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor, tezakaftor/iwakaftor oraz eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor.

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem początkowo uzyskał negatywną rekomendację NICE w sprawie objęcia refundacją w leczeniu pacjentów z CF homozygotycznych pod względem mutacji F508del z uwagi na brak efektywności kosztów. Jednak od października 2019 r. *NHS England* refunduje tę terapię dzieciom o genotypie F508del/F508del od 2 r.ż. W praktyce produkt jest stosowany u dzieci w wieku 2-11 lat, z uwagi na możliwość stosowania ≥ 12 lat terapii tezakaftor/iwakaftor, charakteryzującej się lepszym profilem bezpieczeństwa (*RBH 2020*).

Terapia **tezakaftor/iwakaftor** prezentuje podobną skuteczność do lumakaftoru/iwakaftoru, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa. 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. *NHS England* wydało pozytywną decyzję refundacyjną w październiku 2019 r., wobec pacjentów w wieku co najmniej 12 lat – u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G lub 3849+10kbC→T (*RBH 2020*).

Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor to terapia trójskładnikowa, dla której w okresie opracowywania zaleceń dostępne były wyniki badań III fazy (listopad 2019). Wyniki badań są bardzo korzystne (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

¹ Produkt leczniczy zarejestrowany w USA i Australii, odpowiadający składem wnioskowanej terapii Kaftrio + Kalydeco, zarejestrowanej w UE.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

funkcji. FDA zarejestrowała lek Trikafta w listopadzie 2019 r., rejestracja EMA jest w toku². Po rejestracji *NHS England* będzie oczekiwać na ocenę NICE przed podjęciem decyzji o refundacji.³ Program wczesnego dostępu (*Managed Access Programme*) jest prowadzony przez firmę Vertex u chorych z bardzo ciężką chorobą płuc (*RBH 2020*).

3.10.4 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych

Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 12 lat i starszych, o genotypie F508del/F508del i F508del/MF, zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 22). Analizując poszczególne zalecenia należy mieć na uwadze, że większość zidentyfikowanych wytycznych została opracowana przez dopuszczeniem do obrotu w UE dwóch najnowszych terapii modulatorami CFTR, tj. terapii tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) oraz wnioskowanej terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Kaftrio + Kalydeco) lub nie odnoszą się do tych terapii ze względów formalnych (wytyczne NICE – ze względu na brak rekomendacji NICE dotyczących finansowania tych leków). Również najnowsze z uwzględnionych wytycznych (*RBH 2020*) zostały opracowane przed datą rejestracji wnioskowanej terapii w UE.

Tabela 22. Przegląd wytycznych klinicznych (2017–2021) dotyczących leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 12 lat i starszych, o genotypie F508del/F508del i F508del/MF.

Dokument	Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego, u chorych w wieku ≥12 lat	
	F508del/F508del	F508del/MF
Wytyczne krajowe		
PTM 2019 (<i>Sands 2019</i>) Raport „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce”, opracowany pod auspicjami PTM.	Zgodnie z zapisami wytycznych międzynarodowych chorzy z CF powinni mieć zapewniony dostęp do leków ukierunkowanych na najnowszą generację, będących terapiami personalizowanymi i wpływającymi bezpośrednio na mutację białka stanowiącego przyczynę choroby. Aktualnie ECFS rekomenduje stosowanie, CFTR, produktów leczniczych najnowszego typu terapeutycznego dla homozygotycznych pacjentów z mutacją F508del, iwakaftoru z lumakaftorem .	Zgodnie z zapisami wytycznych międzynarodowych chorzy z CF powinni mieć zapewniony dostęp do leków ukierunkowanych na najnowszą generację, będących terapiami personalizowanymi i wpływającymi bezpośrednio na mutację białka stanowiącego przyczynę choroby [zalecenie ogólne, bez względu na genotyp].
KOMPAS 2017+ (<i>Sands 2017a, Sands 2017b</i>) Rekomendacje postępowania w CF dla lekarzy POZ.	Modulatory CFTR prowadzą do indywidualizacji terapii i w przyszłości mogą zrewolucjonizować postępowanie i rokowanie w CF [brak szczegółowych zaleceń].	

² Informacja dotycząca rejestracji nie jest aktualna, terapia iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor została zarejestrowana w UE 8 sierpnia 2020 r (*KE Kaftrio*).

³ Informacja dotycząca refundacji nie jest aktualna. Terapia iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor jest obecnie refundowana w Wielkiej Brytanii, pomimo braku rekomendacji NICE (szczegółowe informacje na ten temat – patrz: rozdz. 7.2).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Dokument	Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego, u chorych w wieku ≥ 12 lat	
	F508del/F508del	F508del/MF
Wytyczne międzynarodowe		
ECFS 2018 (<i>Castellani 2018</i>) Standardy opieki (<i>best practice guidelines</i>) – rewizja z 2018 r.	Leczenie skojarzone lumakaftor/iwakaftor powinno być dostępne jako opcja terapii dla chorych z mukowiscydozą o genotypie 508del/508del.	–
Wytyczne zagraniczne – krajowe		
Royal Brompton Hospital 2020 (<i>RBH 2020</i>) – Wielka Brytania Wytyczne postępowania klinicznego u dzieci chorych na mukowiscydozę, przyjęte w szpitalach <i>Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals</i>	<ul style="list-style-type: none"> Terapia lumakaftor/iwakaftor jest refundowana u dzieci >2 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del (pomimo negatywnej rekomendacji NICE). <u>W praktyce jednak terapia ta będzie stosowana u chorych w wieku 2–11 lat, ponieważ dzieci w wieku 12 lat i powyżej mogą otrzymać terapie tezakaftor/iwakaftor, charakteryzującą się lepszym profilem bezpieczeństwa.</u> Terapia tezakaftor/iwakaftor wykazuje skuteczność zbliżoną do LUM/IWA, lecz przy lepszej tolerancji; ponadto lek ten wykazuje mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii, co umożliwi rozpoczęcie leczenia w warunkach domowych. Terapia refundowana u chorych w wieku 12 lat i powyżej. Terapia trójskładnikowa eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor 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.* 	Terapia trójskładnikowa eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor 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.*
NICE – Anglia i Walia (<i>NICE 2017, NICE Pathways 2020</i>) Wytyczne kliniczne (2017) i podsumowanie rekomendacji NICE wydanych w odniesieniu do technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych na mukowiscydozę (2020)	NICE <u>nie rekomenduje</u> stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor , <u>jest ona jednak refundowana</u> (podobnie jak wszystkie pozostałe zarejestrowane modulatory CFTR) przez <i>NHS England</i> w leczeniu mukowiscydozy.	–
CFR 2018 (<i>Ren 2018</i>) – USA Wytyczne stosowania modulatorów CFTR w leczeniu chorych na mukowiscydozę	Rekomendacje dotyczące stosowania leczenia skojarzonego lumakaftor + iwakaftor (LUM/IWA), w poszczególnych grupach wiekowych i w zależności od ppFEV1: <ul style="list-style-type: none"> wiek 12-17 lat, ppFEV1 <40 lub 40-90% – silna rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, umiarkowana pewność wynikająca z dowodów naukowych; wiek 12-17 lat, ppFEV1 >90 – warunkowa rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, niska pewność; wiek ≥ 18 lat, ppFEV1 <40 lub 40-90% – silna rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, umiarkowana pewność; wiek ≥ 18 lat, ppFEV1 >90 – warunkowa rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, niska pewność. 	–

† wytyczne opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc oraz konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci;

* brak szczegółowych zaleceń stosowania tej terapii, z uwagi na opracowanie cytowanych zaleceń przed rejestracją terapii w Wielkiej Brytanii i przed pozytywną decyzją refundacyjną *NHS England*

Kaftrio® + Kalydeco®
(**eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor**
+ **iwakaftor**)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wszystkie odnalezione wytyczne opracowano przed rejestracją wnioskowanej terapii eleksakaftor/teza-kaftor/iwakaftor + iwakaftor w Unii Europejskiej, wobec czego w większości dokumentów nie została ona uwzględniona (poza wytycznymi RBH, również sformułowanymi przed rejestracją leku Kaftrio).

Autorzy polskich wytycznych z 2017 r. wskazują, że modulatory CFTR prowadzą do indywidualizacji terapii i w przyszłości mogą zrewolucjonizować postępowanie i rokowanie w mukowiscydozie (*Sands 2017a*). W opracowanym pod auspicjami PTM raporcie dotyczącym stanu opieki nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce wskazano z kolei, że pacjenci powinni mieć zapewniony dostęp do leków ukierunkowanych na poszczególne klasy defektów CFTR – powołując się na wytyczne europejskie (*Sands 2019*).

W populacji chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, o genotypie F508del/F508del zalecane opcje terapii przyczynowej obejmują dwie terapie dwuskładnikowe: **lumakaftor/iwakaftor** (*PTM 2019, ECFS 2018, CFF 2018*) i **tezakaftor/iwakaftor** (*RBH 2020*). Brytyjska agencja NICE nie rekomenduje stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor (a do pozostałych terapii modulatorami CFTR nie odnosi się), niemniej obecnie w Wielkiej Brytanii wszystkie zarejestrowane terapie modulatorami CFTR są objęte refundacją (patrz: rozdz. 7.2). Z kolei wytyczne RBH (*RBH 2020*) wskazują, że tezakaftor/iwakaftor jest preferowana względem terapii lumakaftor/iwakaftor, z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Także w wytycznych RBH uwzględniono informacje dotyczące nowej (wówczas niezarejestrowanej ani nierefundowanej) terapii trójskładnikowej **eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor**: dostępne wówczas wyniki badań III fazy określono jako „bardzo korzystne”.

Wobec populacji chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, o genotypie F508del/MF w większości odnalezionych wytycznych nie zawarto żadnych zaleceń dotyczących leczenia modulatorami CFTR (z uwagi na brak zarejestrowanych terapii przyczynowych dla tej grupy chorych w okresie opracowywania wytycznych). Wyłącznie w wytycznych RBH zaznaczono, jak wspomniano powyżej, że wyniki niezarejestrowanej jeszcze (w okresie opracowywania wytycznych) terapii trójskładnikowej **eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor** są „bardzo korzystne” (*RBH 2020*).

3.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Mukowiscydoza jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą powodowaną przez mutacje genów *CFTR*. Chorzy na mukowiscydozę posiadają dwa zmutowane allele genu *CFTR*, co skutkuje ograniczeniem (lub brakiem) aktywności białka CFTR, w wyniku zmniejszenia liczby tych protein, zaburzenia ich czynności lub występowania obu wymienionych defektów (*O'Sullivan 2009; Ratjen 2012*). Patogenne

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

mutacje *CFTR* powodują zaburzenie transportu jonów przez błony komórek, co powoduje powstawanie gęstego śluzu, który akumuluje się w płucach oraz prowadzi do upośledzenia czynności wątroby, trzustki i innych narządów (*Paranjape 2018, Ratjen 2012*). Z biegiem czasu chorzy na mukowiscydozę doświadczają skutków postępującego uszkodzenia wielu narządów i układów, prowadzącego do nasilających się dolegliwości, częstych powikłań, a ostatecznie – do przedwczesnej śmierci (*Castellani 2017, Paranjape 2018*). Przewlekły, postępujący, wielonarządowy charakter tego schorzenia wywiera negatywny wpływ zarówno na życie pacjentów z rozpoznaniem CF, jak i ich rodzin – co wynika z dolegliwości spowodowanych samymi objawami choroby i jej wpływu na zdrowie psychiczne, ograniczeń codziennego funkcjonowania oraz czasochłonności stosowanych terapii.

Posiadanie mutacji F508del, należącej do najczęściej występujących mutacji *CFTR* u chorych na mukowiscydozę, związane jest z najniższymi poziomami aktywności białka *CFTR*, spośród notowanych wśród chorych o znanych mutacjach (*McCague 2019, Taylor-Cousar 2019*). Obecność co najmniej jednej mutacji F508del na ogół prowadzi do strukturalnych zmian w płucach, upośledzonej czynności płuc, nawracających zakażeń i stanów zapalnych w płucach, dysfunkcji trzustki i zaburzeń żołądkowo-jelitowych (*Cutting 2006, O'Sullivan 2009*). Inne schorzenia i powikłania, często występujące u chorych na mukowiscydozę, obejmują niedobory żywieniowe i wzrostu (w tym niską masę ciała), chorobę wątroby, cukrzycę wtórną do mukowiscydozy, przewlekłą chorobę kości (w tym osteopenię i osteoporozę), związaną z mukowiscydozą chorobę zwyrodnieniową stawów oraz zmniejszoną płodność (*Cutting 2006, O'Sullivan 2009*). Niemniej, główną przyczyną zarówno objawów chorobowych, jak i śmiertelności u pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy jest postępująca choroba płuc (*Castellani 2017*). Czynność płuc u chorych na mukowiscydozę, ulega obniżeniu o ok. 1–3% rocznie (odsetek wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej; ppFEV1), przy czym każdy 1% pogorszenia powoduje zwiększenie 5-letniego ryzyka zgonu o 4% (*Castellani 2018, Keating 2017, Konstan 2007, Konstan 2012, Liou 2001*). Niższe wartości ppFEV1 są ponadto związane z wyższą roczną częstością zaostrzeń płucnych (*Goss 2007*). Przyniesione zależności wskazują na kluczową wagę utrzymania czynności płuc na najwyższym możliwym poziomie (*Castellani 2018, Keating 2017, Konstan 2007, Konstan 2012, Liou 2001*). Pacjenci z co najmniej jedną mutacją F508del doświadczają co najmniej jednego zaostrzenia płucnego rocznie, przy czym pojedyncze zaostrzenie płucne u chorych na mukowiscydozę związane jest ze spędzeniem przeciętnie (mediana) 8–10 dni w szpitalu (*CFR 2019, O'Sullivan 2016, Sawicki 2019*).

Kliniczne manifestacje mukowiscydozy prowadzą ponadto do upośledzenia jakości życia, w wymiarze fizycznym i psychicznym, chorych oraz ich opiekunów (*Angelis 2015, Castellani 2018, Chevreur 2015*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Intensywny reżim terapeutyczny, któremu podlegają chorzy (obejmujący m.in. nebulizacje i inhalacje oraz stosowanie technik oczyszczających drogi oddechowe), zajmuje w przybliżeniu 2–3 godziny dziennie, a opiekunowie przeciętnie 75 godzin tygodniowo poświęcają nieformalnej opiece nad pacjentem (*Angelis 2015, Sawicki 2009, Sawicki 2012*). Zarówno sami chorzy, jak i rodzice dzieci chorych na mukowiscydozę są, w porównaniu do innych członków społeczeństwa, od 2 do 3 razy bardziej narażeni na obciążenie lękiem i depresją (*Quittner 2016*).

Miarą skuteczności opieki nad chorymi na mukowiscydozę jest długość życia chorych. W Polsce wartość tego wskaźnika odbiega od wartości notowanych w krajach wysokorozwiniętych. Mimo obserwowanego w ostatnich latach w Polsce wydłużenia życia osób chorych na mukowiscydozę, obecnie mediana wieku w chwili zgonu na mukowiscydozę wynosi blisko 24 lata, podczas gdy w Kanadzie – blisko 39 lat. Podobnie w dalszym ciągu znaczna jest różnica między odsetkiem osób dożywających wieku dorosłego w Polsce, a tą samą wielkością w krajach wysokorozwiniętych (*Sands 2019*).

Całkowite wyleczenie mukowiscydozy nie jest obecnie możliwe. Dostępne terapie obejmują grupę metod leczenia ukierunkowanych na opanowanie określonych objawów i powikłań (leczenie standardowe – objawowe) oraz terapie modulatorami CFTR ukierunkowanymi na przyczynę choroby, tj. defekt czynności białka CFTR (*Paranjape 2018*). Jakkolwiek terapie objawowe pozwalają na uzyskanie poprawy w zakresie wielu istotnych obszarów patologii charakterystycznych dla mukowiscydozy, żadna z nich nie może spowodować poprawy w zakresie nieprawidłowego działania białka CFTR, stanowiącego mechanizm przyczynowy choroby. Terapie oparte na lekach z grupy modulatorów CFTR działają przyczynowo, tj. poprzez zwiększenie ilości białek CFTR i/lub wzmocnienie funkcji tych protein, stanowiąc istotny postęp w terapii mukowiscydozy (*Clancy 2018, Taylor-Cousar 2019*).

Dostępne obecnie (tj. dopuszczone do obrotu przez Europejską Agencję Leków) terapie przyczynowe obejmują trzy dwuskładnikowe leki zarejestrowane dla chorych o genotypie F508del/F508del: Orkambi (lumakaftor/iwakaftor), Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) i wnioskowany lek Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor); dwa ostatnie stosowane w skojarzeniu z jednoskładnikowym Kalydeco (iwakaftor). Natomiast dla pacjentów o genotypie F508del/MF wnioskowana terapia Kaftrio + Kalydeco jest jedyną zarejestrowaną terapią przyczynową. Jednak w Polsce sytuacja obu wyróżnionych grup pacjentów jest jednakowa – z uwagi na brak refundacji dwu- i trójskładnikowych terapii modulatorami CFTR pacjenci ci pozbawieni są obecnie możliwości przyczynowego leczenia mukowiscydozy. Jedynym refundowanym w Polsce modulatorem CFTR jest, od niedawna (tj. od listopada 2020 r.), lek Kalydeco, zawierający

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

iwakaftor w monoterapii. Terapia ta, z uwagi na działanie wyłącznie poprzez wzmocnienie funkcji białek CFTR (bez wpływu na ich ilość), jest skuteczna (i refundowana) wyłącznie u chorych z rzadko występującymi w polskiej populacji chorych mutacjami bramkującymi. Rocznie z terapii przyczynowej w Polsce może zatem skorzystać jedynie ok. 10 osób (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*) – na [REDACTED] [REDACTED] osób z rozpoznaniem mukowiscydozy (patrz: rozdz. 4). Rozpoczęcie refundacji leczenia iwakaftorem, dla niewielkiej grupy chorych, w ramach programu „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)” świadczy o dostrzeżeniu przez płatnika publicznego problemu niezaspokojonych potrzeb w tej grupie pacjentów. Jednak większość chorych w dalszym ciągu nie ma dostępu do leczenia przyczynowego. W niedawno opublikowanej pracy naukowej poświęconej m.in. ocenie dostępności świadczeń opieki zdrowotnej dla chorych na mukowiscydozę w Polsce na podstawie danych uzyskanych od Narodowego Funduszu Zdrowia, stopień wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych, przez polskich pacjentów określono jako „dramatycznie niski”. W analizowanym okresie (tj. w latach 2000–2018), w polskiej populacji chorych nie odnotowano również oczekiwanego, na podstawie trendów w innych krajach rozwiniętych, spadku całkowitej śmiertelności, co autorzy badania przypisują niskiej dostępności świadczeń zdrowotnych (*Rachel 2020*).

W polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę stanowi zatem refundacja terapii przyczynowej skutecznie poprawiającej parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc, częstość zaostrzeń płucnych i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim przebiegiem choroby. Z uwagi na dużą intensywność terapii objawowych, stosowanych standardowo w docelowej grupie chorych, nowa terapia powinna charakteryzować się też szczególnie dobrą tolerancją i łatwością stosowania.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

4 Definicja populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block] Pełne zapisy wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 11.3.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z minimalną wartością funkcji (MF; ChPL Kaftrio). Zatem wnioskowane wskazanie [Redacted text block]

Do programu będą kwalifikowani [Redacted text block]

[Redacted text block]

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

5 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 23.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 24.

[Redacted text]

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

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*



Szczegółowo założenia i oszacowanie liczebności docelowej populacji wnioskowanego programu opisano w analizie wpływu na budżet płatnika.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

6 Opis ocenianej interwencji

6.1 Charakterystyka wnioskowanej terapii

Wnioskowana terapia polega na stosowaniu produktu leczniczego Kaftrio (*Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane*), zawierającego trzy substancje czynne, iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, w skojarzeniu z produktem leczniczym Kalydeco (*Kalydeco 150 mg tabletki powlekane*), zawierającym iwakaftor w dawce 150 mg. Schemat dawkowania leków w programie będzie zgodny z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego, tj.: dwie tabletki leku Kaftrio (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach (*ChPL Kaftrio*).

Leczenie będzie stosowane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]; patrz: Załącznik 11.3).

6.2 Charakterystyka produktów leczniczych

Wnioskowana terapia należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw. modulatorów CFTR. Modulatory CFTR wpływają bezpośrednio na mutację białka stanowiącą przyczynę choroby, poprawiając funkcję bramkującą kanału chlorkowego lub korygując proces kształtowania się i/lub transportu białka CFTR do błony komórkowej (*Sands 2019*).

Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych części z osobna. Iwakaftor zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru,

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

tezakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR (*ChPL Kaftrio*).

Pierwszy raz na świecie trójskładnikowa terapia zawierająca eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor została dopuszczona do obrotu w USA, decyzją Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA) z dnia 21 października 2019 r., w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, posiadających co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*⁴ – pod nazwą Trikafta⁵. Z uwagi na ciężkość schorzenia i przewidywane, bardzo istotne korzyści z leczenia eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor, decyzja FDA została wydana z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu terapii statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierocego (FDA 2019). Na terytorium Unii Europejskiej (UE) produkt leczniczy Kaftrio, zawierający eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor został dopuszczony do obrotu decyzją Komisji Europejskiej (KE) z dnia 8 sierpnia 2020 r. – we wskazaniu wnioskowanym, tj. w terapii skojarzonej z lekiem Kalydeco, zawierającym iwakaftor, u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat o genotypie F508del/F508del lub F508del/MF (*KE Kaftrio*). Rejestracja w UE została poprzedzona nadaniem terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor statusu leku sierocego w leczeniu mukowiscydozy, w grudniu 2018 r. Status leku sierocego przyznano ze względu na ciężkość i rzadkość występowania adresowanego problemu zdrowotnego oraz obecność niezaspokojonych potrzeb w odniesieniu do skutecznych terapii – pomimo obecności innych zarejestrowanych terapii, tj. zróżnicowanych metod leczenia objawowego oraz terapii przyczynowych jedno- i dwuskładnikowych (tj. iwakaftor w monoterapii, lumakaftor/iwakaftor i tezakaftor/iwakaftor). Wg komitetu EMA oceniającego zasadność przyznawania statusu leku sierocego (COMP – *Committee for Orphan Medicinal Products*) sponsor dostarczył przekonujące dane wskazujące, że nowa terapia może wnieść istotną korzyść kliniczną dla pacjentów z mukowiscydozą (EMA 2019). Po rejestracji leku Kaftrio status leku sierocego został zrewidowany i podtrzymany przez EMA. W uzasadnieniu decyzji zaznaczono, że warunki, odnoszące się do ciężkości i rzadkości docelowego

⁴ Rejestracja wnioskowanej terapii w USA jest szersza od rejestracji w UE – poza pacjentami o genotypach F/F i F/MF obejmuje także pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del, z drugą mutacją *CFTR* inną niż MF (mutację bramkowania – F/G lub mutację funkcji rezydualnej – F/RF). Różnica we wskazaniach pomiędzy UE a USA wynika z decyzji EMA o oczekiwaniu na wyniki dodatkowego badania klinicznego, uwzględniającego populację F/G lub F/RF, podczas, gdy FDA uznała za wystarczające do szerokiej rejestracji badania przeprowadzone w populacjach F/F i F/MF (EMA 2020b).

⁵ Opakowanie produktu leczniczego Trikafta, dopuszczonego do obrotu w USA, zawiera zarówno tabletki trójskładnikowe, zawierające iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w dawkach 75 mg/50 mg/100 mg, jak i tabletki jednoskładnikowe, zawierające iwakaftor w dawce 150 mg. Natomiast produkt leczniczy Kaftrio, zarejestrowany w UE, zawiera iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w dawkach 75 mg/50 mg/100 mg i we wnioskowanym wskazaniu musi być stosowany razem z produktem leczniczym Kalydeco, zawierającym iwakaftor w dawce 150 mg.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

schorzenia pozostały utrzymane, dodatkowo potwierdzone zostało wcześniejsze założenie o możliwej istotnej klinicznie korzyści związanej z terapią lekiem Kaftrio (EMA 2020a).

Wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco jest pierwszą trójskładnikową terapią modulującą funkcję białka CFTR, zawierającą nowy składnik – eleksakaftor, będący korektorem CFTR nowej generacji. Wcześniej dopuszczone do obrotu w UE zostały terapie dwuskładnikowe – Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) i Orkambi (lumakaftor/iwakaftor) oraz monoterapia – Kalydeco (iwakaftor); z których tylko terapie dwuskładnikowe miały zastosowanie w części wnioskowanej populacji chorych, tj. u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F; KE Symkevi, KE Orkambi). Pozytywna decyzja rejestracyjna dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco w leczeniu chorych o genotypie F/F była zatem oparta o wykazaną przewagę terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor nad znaną terapią dwuskładnikową – tezakaftor/iwakaftor, w szczególności w zakresie poprawy czynności płuc (ppFEV1), określonej jako „wysoce istotna klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawy jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R) oraz obniżenia stężenia chlorków w pocie, wykazanych w badaniu z randomizacją w okresie obserwacji 4 tygodni i potwierdzonych w obserwacji 24-tygodniowej w ramach badania fazy wydłużonej. Wnioskowana terapia trójskładnikowa jest natomiast pierwszą terapią przyczynową dopuszczoną do stosowania także u chorych heterozygotycznych pod względem mutacji F508del, z drugą mutacją warunkującą minimalną funkcję białka CFTR (F/MF). W tej subpopulacji chorych rejestracja oparta była o wykazane korzyści nad stosowaniem opieki standardowej, obejmującej terapię wyłącznie objawowe; w szczególności wykazano poprawę czynności płuc (ppFEV1), określoną jako „wysoce istotną klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawę jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R), zwiększenie wartości wskaźnika BMI, zmniejszenie częstości zaostrzeń płucnych oraz obniżenie stężenia chlorków w pocie, wykazanych w badaniu z randomizacją w okresie obserwacji 24 tygodni (EMA 2020b).

Opis wnioskowanych produktów leczniczych Kaftrio (*Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane*) i Kalydeco (*Kalydeco 150 mg tabletki powlekane*) przedstawiony w tabeli poniżej opracowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych aktualnych na dzień 26 stycznia 2021 r., ostatnie zmiany w dniu 9 grudnia 2020 r. (*ChPL Kaftrio*) i 22 stycznia 2021 r. (*ChPL Kalydeco*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Tabela 25. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco.

Wnioskowane preparaty:		<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited 28-32 Pembroke Street Upper Dublin 2, D02 EK84 Irlandia	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1468/001	EU/1/12/782/005†
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 sierpnia 2020 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	9 grudnia 2020 r.	22 stycznia 2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego	
Kod ATC		R07AX32	R07AX02
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórki białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Iwakaftor powoduje zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy podobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększa również prawdopodobieństwo otwarcia kanału białka CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, otwarcia kanału przy mutacji R117H genu <i>CFTR</i>, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R pomierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka wodoruje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. <i>in vitro</i> iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania (wymienionych w punkcie 4.1 ChPL) białka CFTR na powierzchni komórki. Iwakaftor powoduje zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy podobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększa również prawdopodobieństwo otwarcia kanału białka CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, otwarcia kanału przy mutacji R117H genu <i>CFTR</i>, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R pomierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka wodoruje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
	<p>CFTR. W odniesieniu do wariantu MF-CFTR (mutacja warunkująca minimalną funkcję genu CFTR) nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru również zwiększa poziom zmutowanego wariantu MF-CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><i>Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie</i></p> <p>W badaniu 445-102 (pacjenci z mutacją F508del w jednym allelu, u których w drugim allelu znajduje się mutacja będąca czynnikiem predykcyjnym braku wytwarzania białka CFTR lub wytwarzania białka CFTR niereagującego na iwakaftor oraz skojarzenie tezakaftoru i iwakaftoru w warunkach <i>in vitro</i>) zaobserwowano zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4., które utrzymywało się przez cały 24-tygodniowy okres leczenia. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą placebo w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie wynosiła -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3; $p < 0,0001$). W badaniu 445-103 (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del) różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą otrzymującą produkt złożony tezakaftoru i iwakaftoru w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. włącznie wynosiła -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).</p> <p><i>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy</i></p> <p><u>Wpływ na odstęp QT</u></p> <p>W dawkach do dwukrotności maksymalnej zalecanej dawki eleksakaftoru i trzykrotności maksymalnej zalecanej dawki tezakaftoru i iwakaftoru odstęp QT/QTc u zdrowych osób nie ulegał klinicznie istotnemu wydłużeniu.</p> <p><u>Częstość akcji serca</u></p> <p>W badaniu 445-102 zaobserwowano średnie zmniejszenie akcji serca o 3,7–5,8 udeżeń na minutę (ang. beats per minute, bpm) względem początku badania (76 bpm) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p>	<p>CFTR na powierzchni komórki. Może to wyjaśniać wyniki obserwowane u pacjentów z tą mutacją w badaniu 5 (patrz „Działanie farmakodynamiczne” i dane na temat skuteczności klinicznej).</p> <p>Odpowiedzi obserwowane <i>in vitro</i> dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję białka CFTR z mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną <i>in vivo</i> (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. 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> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><i>Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor</i></p> <p>U pacjentów z mutacją F508del w jednym allelu, u których w drugim allelu znajduje się mutacja skutkująca brakiem wytwarzania białka CFTR lub wytwarzaniem białka CFTR niereagującego na iwakaftor oraz tezakaftor i iwakaftor w skojarzeniu, różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor i grupą placebo w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie wynosiła -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3).</p> <p>U pacjentów będących homozygotami pod względem mutacji F508del, różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor a grupą otrzymującą tezakaftor i iwakaftor, w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. wynosiła -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1).</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów z mukowiscydozą są podobne. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku średnie (\pmSD) wartości AUC i C_{max} wynosiły odpowiednio 10 600 (5 260) ng*h/ml i 768 (233) ng/ml. Po podawaniu dawek co 12 godzin stężenie iwakaftoru w osoczu osiągało stan stacjonarny w ciągu 3 do 5 dni, ze współczynnikiem kumulacji od 2,2 do 2,9.</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
	<p>Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mukowiscydozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Farmakokinetyka eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. Po rozpoczęciu dawkowania eleksakaftoru i tezakaftoru raz na dobę oraz iwakaftoru dwa razy na dobę stężenia eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w osoczu osiągają stan stacjonarny w ciągu około 7 dni w przypadku eleksakaftoru, w ciągu 8 dni w przypadku tezakaftoru oraz w ciągu 3–5 dni w przypadku iwakaftoru. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego w wyniku podawania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX współczynnik kumulacji wynosi w przybliżeniu 3,6 dla eleksakaftoru, 2,8 dla tezakaftoru i 4,7 dla iwakaftoru. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym u pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat przedstawiono w tabeli 6 w ChPL.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Całkowita biodostępność eleksakaftoru po podaniu doustnym po spożyciu posiłku wynosi około 80%. Wchłanianie eleksakaftoru charakteryzuje mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego (t_{max}) wynosząca około 6 godzin (od 4 do 12 godzin), podczas gdy mediana (zakres) t_{max} tezakaftoru i iwakaftoru wynosi odpowiednio około 3 godzin (od 2 do 4 godzin) i 4 godzin (od 3 do 6 godzin). Ekspozycja na eleksakaftor (AUC) zwiększa się w przybliżeniu od 1,9 do 2,5 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczów w porównaniu z podawaniem na czczo. Ekspozycja na iwakaftor zwiększa się w przybliżeniu od 2,5 do 4 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem zawierającym tłuszcz w porównaniu z podawaniem na czczo, natomiast ekspozycja na tezakaftor nie zależy od posiłków.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Eleksakaftor wiąże się z białkami osocza w >99%, a tezakaftor w około 99%, przy czym obie cząsteczki wiążą się głównie z albuminami. Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z albuminami, ale także z α-1-kwaśną glikoproteiną i ludzką gammaglobuliną. Po podaniu doustnym produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem średnia (\pm SD) wartość pozornej objętości dystrybucji eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła odpowiednio 53,7 (17,7) l, 82,0 (22,3) l i</p>	<p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ekspozycja na iwakaftor zazwyczaj zwiększa się wraz ze wzrostem podawanej dawki w zakresie od 25 mg co 12 godzin do 450 mg co 12 godzin. Jeśli iwakaftor jest podawany z posiłkiem zawierającym tłuszcz, ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2,5- do 4-krotnie. W przypadku jednoczesnego podawania z tezakaftorem i eleksakaftorem zwiększenie wartości AUC było podobne (odpowiednio około trzykrotne lub 2,5- do 4-krotne). Dlatego iwakaftor, w monoterapii lub w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Mediana (zakres) wartości t_{max} po spożyciu posiłku wynosi około 4,0 (3,0; 6,0) godziny.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z α-1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Iwakaftor nie wiąże się z ludzkimi erytrocytami. Po podaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin po posiłku przez 7 dni u zdrowych ochotników średnia wartość (\pmSD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 l (122).</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Iwakaftor jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Dane z badań in vitro i in vivo wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1 i M6. M1 posiada około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. M6 posiada mniej niż 1/50 siły działania iwakaftoru i nie uważa się, aby był farmakologicznie czynny.</p> <p>Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na tezakaftor, iwakaftor, i eleksakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki tezakaftoru, iwakaftoru lub eleksakaftoru. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana była z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowiły około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowił M1, a 43% M6. W nieznacznym stopniu iwakaftor wydalany był z moczem w postaci</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
	<p>293 (89,8) l. W przypadku eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Eleksakaftor jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg eleksakaftoru znakowanego izotopem ¹⁴C zdrowym uczestnikom płci męskiej związek M23-ELX był jedynym głównym metabolitem obecnym w krążeniu. M23-ELX ma podobną siłę działania do eleksakaftoru i jest uważany za farmakologicznie czynny.</p> <p>Tezakaftor jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tezakaftoru znakowanego izotopem ¹⁴C zdrowym uczestnikom płci męskiej związek M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami tezakaftoru obecnymi w krążeniu u ludzi. M1-TEZ ma podobną siłę działania do tezakaftoru i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-TEZ jest dużo mniej czynny farmakologicznie niż tezakaftor lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji tezakaftoru. Iwakaftor także jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań in vitro i in vivo wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5. Dwoma, głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1-IVA i M6-IVA. M1-IVA ma około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. Nie uważa się, aby M6-IVA był farmakologicznie czynny.</p> <p>Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na tezakaftor, iwakaftor, i eleksakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki tezakaftoru, iwakaftoru lub eleksakaftoru. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Po stosowaniu dawek wielokrotnych podawanych po spożyciu posiłku średnia (± SD) wartość pozornego klirensu eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h i 10,2 (3,13) l/h. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru po podaniu produktu złożonego iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru o stałej dawce w postaci tabletek wynosi odpowiednio około 24,7 (4,87) godziny, 60,3 (15,7) godziny i 13,1 (2,98) godziny. Średnia (SD) efektywnego okresu półtrwania tezakaftoru po</p>	<p>niezmienionej. Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki po spożyciu posiłku. Pozorny klirens (CL/F) iwakaftoru był podobny u zdrowych osób i pacjentów z mukowiscydozą. Średni (±SD) pozorny klirens po jednorazowym podaniu dawki 150 mg wyniósł 17,3 (8,4) l/h u zdrowych osób.</p> <p><u>Liniowość lub nieliniowość</u></p> <p>Farmakokinetyka iwakaftoru jest zwykle zależna liniowo od czasu i dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 250 mg.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg iwakaftoru u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów), stężenie C_{max} iwakaftoru było podobne (średnia [±SD] 735 [331] ng/ml), natomiast wartość AUC_{0-∞} zwiększa się w przybliżeniu dwukrotnie (średnia [±SD] 16800 [6140] ng*h/ml), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Symulacje mające na celu prognozę ekspozycji na iwakaftor w stanie stacjonarnym wykazały, że w przypadku zmniejszenia dawkowania ze 150 mg co 12 godzin do 150 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{min} w stanie stacjonarnym są porównywalne z wartościami otrzymanymi u pacjentów dorosłych bez zaburzeń czynności wątroby przyjmujących dawkę 150 mg co 12 godzin. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC iwakaftoru o około 50% po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru albo iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru przez 10 dni.</p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10–15 punktów) na parametry farmakokinetyczne iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Wskazówki dotyczące właściwego stosowania i modyfikacji dawki znajdują się w Tabeli 3 w punkcie 4.2 ChPL.</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
	<p>podaniu produktu złożonego iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru o stałej dawce w postaci tabletek wynosi 11,9 (3,79) godziny.</p> <p>Po podaniu doustnym eleksakaftoru znakowanego izotopem ¹⁴C w monoterapii większość dawki eleksakaftoru (87,3%) była eliminowana z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po podaniu doustnym tezakaftoru znakowanego izotopem ¹⁴C w monoterapii większość dawki (72%) była wydalana z kałem (w postaci niezmienionej lub jako M2-TEZ), a około 14% z moczem (w większości jako M2-TEZ), co dawało całkowity odzysk równy 86% w czasie do 26 dni po podaniu dawki. Po podaniu doustnym iwakaftoru znakowanego izotopem ¹⁴C w monoterapii większość dawki (87,8%) była eliminowana z kałem po uprzedniej przemianie metabolicznej. Eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor były wydalane z moczem w postaci niezmienionej w nieistotnym stopniu.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających stosowanie eleksakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym tezakaftoru i iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, od 10 do 15 punktów). Po podawaniu wielokrotnych dawek eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, od 7 do 9 punktów) stwierdzano większą o około 25% wartość AUC i większą o 12% wartość C_{max} w przypadku eleksakaftoru, większą o 73% wartość AUC i większą o 70% wartość C_{max} dla M23-ELX, większą o 20% wartość AUC, lecz podobną wartość C_{max} w przypadku tezakaftoru, mniejszą o 22% wartość AUC i mniejszą o 20% wartość C_{max} dla M1-TEZ oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC i większą o 10% wartość C_{max} w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby na całkowitą ekspozycję (na podstawie zsumowanych wartości eleksakaftoru i jego metabolitu M23-ELX) był o 36% większy pod względem AUC i o 24% większy pod względem C_{max} w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.</p> <p><u>Tezakaftor i iwakaftor</u></p> <p>Po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano większą o około 36% wartość AUC i większą o 10% wartość C_{max} w przypadku tezakaftoru oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC, lecz podobną wartość C_{max} w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.</p>	<p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub oceniającym farmakokinetykę iwakaftoru stosowanego w monoterapii u ludzi iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu usuwane były z moczem (stwierdzono obecność jedynie 6,6% całkowitej dawki radioaktywności w moczu). Ilość iwakaftoru wydalanego z moczem w postaci niezmienionej była pomijalna (mniej niż 0,01% po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg). W przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).</p> <p><i>Rasa</i></p> <p>Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u pacjentów rasy białej (n = 379) i innej niż biała (n = 29) w analizie populacyjnej farmakokinetyki.</p> <p><i>Płeć</i></p> <p>Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, są podobne u mężczyzn i kobiet.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii nie uczestniczyła wystarczająca liczba pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, by możliwe było określenie, czy w ich przypadku parametry farmakokinetyczne są podobne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych, czy też odmienne.</p> <p>Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem u pacjentów w podeszłym wieku (65–72 lat) są porównywalne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych. Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru nie włączano pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zatem w ich przypadku nie jest możliwe określenie, czy parametry farmakokinetyczne są podobne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych.</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
	<p><u>Iwakaftor</u></p> <p>W badaniu z zastosowaniem iwakaftoru w monoterapii u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość C_{max} iwakaftoru była podobna, jednak wartość $AUC_{0-\infty}$ iwakaftoru była około 2,0 razy większa w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie badano stosowania produktu eleksakaftoru w monoterapii ani w skojarzeniu z tezakafteorem i iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p>W badaniu oceniającym farmakokinetykę eleksakaftoru, tezakafteoru i iwakaftoru u ludzi eleksakaftor, tezakafteor i iwakaftor w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (odpowiednio jedynie 0,23%, 13,7% [0,79% w postaci niezmienionej] i 6,6% całkowitej dawki radioaktywności). W analizie farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja na eleksakaftor była podobna u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (N = 75, eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i u osób z prawidłową czynnością nerek (N = 341, eGFR co najmniej 90 ml/min).</p> <p>Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 817 pacjentów otrzymujących tezakafteor w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach II lub III fazy wskazywały, że łagodne zaburzenia czynności nerek (N = 172; eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N = 8; eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min) nie wpływały istotnie na klirens tezakafteoru.</p> <p><u>Płeć</u></p> <p>Parametry farmakokinetyczne eleksakaftoru (porównanie 244 mężczyzn i 174 kobiet), tezakafteoru i iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.</p> <p><u>Rasa</u></p> <p>Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na eleksakaftor w analizie farmakokinetyki populacyjnej u osób rasy białej (N = 373) i innej niż biała (N = 45). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 30 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów, 1 osobę rasy mieszanej i 14 osób o innym pochodzeniu etnicznym (bez osób rasy azjatyckiej).</p> <p>Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na tezakafteor u osób rasy białej (N = 652) i innej niż biała (N = 8). Grupa osób</p>	<p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Ekspozycję na iwakaftor w skojarzeniu z tezakafteorem oraz z tezakafteorem i eleksakaftorem przedstawiono w tabeli 10 w ChPL.</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafteor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
Wskazania do stosowania	<p>rasy innej niż biała obejmowała 5 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów oraz 3 rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku.</p> <p>Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u osób rasy białej (N = 379) i innej niż biała (N = 29) na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki. Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 27 Afroamerykanów oraz 2 osoby rasy azjatyckiej.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX nie włączano pacjentów w wieku powyżej 59 lat w celu sprawdzenia, czy odpowiedź na leczenie u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Ekspozycję na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor w badaniach III fazy ustaloną na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 7 w ChPL. Ekspozycja na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor u pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat jest podobna do obserwowanej u dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR</i>) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z minimalną wartością funkcji (MF) (patrz punkt 5.1 ChPL).</p>	<p>Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (ang.: <i>Cystic Fibrosis, CF</i>) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu <i>CFTR</i> lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu mukowiscydozowego błonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR</i>): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL); • 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 <i>CFTR</i>: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T; • w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu dorosłych i młodzieży z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>									
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności dwóch mutacji F508del lub obecności jednej mutacji F508del i mutacji z minimalną wartością funkcji (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach (patrz „Sposób podawania”).</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.</p> <p>Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pominięcia dawki porannej, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i nie powinien przyjmować dawki wieczornej. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze. • pominięcia dawki wieczornej, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować jednocześnie dawki porannej i wieczornej. <p><u>Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A</u></p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna) dawkę należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 1 w ChPL (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).</p>	<p>którzy są heterozygotami dla F508del i występuje u nich mutacja warunkująca minimalną funkcję CFTR (MF) w genie <i>CFTR</i> (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <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 <i>CFTR</i> (patrz punkt 4.1 ChPL). Należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją R117H zgodnie z lokalnymi zaleceniami klinicznymi.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych:</p> <table border="1" data-bbox="1220 598 1982 805"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dawka poranna</th> <th>Dawka wieczorna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2">Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem</td> </tr> <tr> <td>12 lat i powyżej</td> <td>Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz: Sposób podawania).</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>Jeśli minęło 6 godzin lub mniej od pominięcia porannej lub wieczornej dawki, pacjenta należy pouczyć, że powinno się przyjąć ją jak najszybciej, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od planowanego czasu przyjęcia dawki, należy poinformować pacjenta, aby poczekał do czasu następnej planowej dawki.</p> <p>Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego nie powinni przyjmować jednocześnie więcej niż jednej dawki któregośkolwiek leku.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A</u></p> <p>W przypadku jednoczesnego podawania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, dawkę należy zmniejszyć</p>		Dawka poranna	Dawka wieczorna		Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		12 lat i powyżej	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru
		Dawka poranna	Dawka wieczorna								
	Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem										
12 lat i powyżej	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru									
<p>Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)</p>	<p>w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i></p>										

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Kaftrio należy rozważyć wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 2 ChPL).

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), należy się jednak spodziewać większej ekspozycji niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem leczniczym Kaftrio.

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 w ChPL) (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 ChPL).

Sposób podawania

Do podania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połyknięciem, ponieważ obecnie nie ma danych klinicznych potwierdzających inne sposoby podawania. Nie należy żuć ani kruszyć tabletek. Tabletki produktu leczniczego Kaftrio należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Przykładowe posiłki i przekąski zawierające tłuszcze to takie, które przygotowano z wykorzystaniem masła, oleju lub zawierają jajka, ser, orzechy,

(patrz zalecana dawka w Tabeli 2 w ChPL). Odstępny między dawkami należy modyfikować zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku leczonych iwakaftorem (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego). Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4. i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) dawkę iwakaftoru podawanego w monoterapii należy zmniejszyć do 150 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) dawkę iwakaftoru podawanego w monoterapii należy zmniejszyć do 150 mg co drugi dzień lub rzadziej. Zalecenia dotyczące stosowania dawki wieczornej w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem podane są w Tabeli 3 w ChPL.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru u dzieci poniżej 4. miesiąca życia w monoterapii, ani w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem u dzieci w wieku poniżej 6 lat ani skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 6 lat z mutacją R117H genu *CFTR*. Dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku 6 lat i starszych przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
<p>Przeciwwskazania</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>pepnotłuste mleko lub mięso (patrz punkt 5.2 ChPL). W trakcie leczenia produktem leczniczym Kaftrio należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</p> <p><u>Wpływ na wyniki testów czynności wątroby</u></p> <p>Przypadki zwiększonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru (IVA+TEZ+ELX). Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) jest zalecana 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. W przypadku aktywności AlAT lub AspAT >5 × GGN [górną granicę normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT >3 × GGN przy stężeniu bilirubiny >2 × 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 ze wznowieniem leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 2 w ChPL).</p> <p>Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem IVA+TEZ+ELX (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p>	<p>Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych klinicznych uzasadniających inne metody podawania.</p> <p>Tabletki iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. W trakcie leczenia należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p>W badaniach 1, 2, 5 i 6 uczestniczyli jedynie pacjenci z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania (klasy III) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, mutacją G970R lub mutacją R117H co najmniej jednego allelu genu <i>CFTR</i> (patrz punkt 5.1 ChPL). Do badania 5 włączono czterech pacjentów z mutacją G970R. U trzech z czterech pacjentów zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie wynosiła <5 mmol/l i u tych pacjentów po 8 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej klinicznie poprawy w zakresie wartości FEV1 (natężona pierwszosekundowa objętość wydechowana, ang. <i>forced expiratory volume exhaled in the first second</i>). Nie możliwe było określenie skuteczności klinicznej u pacjentów z mutacją G970R genu <i>CFTR</i> (patrz punkt 5.1 ChPL). Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV1 w trakcie 16 tygodni stosowania iwakaftoru, w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1 ChPL). Z tego względu nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii u tych pacjentów. W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u pacjentów z mutacją R117H-7T związaną z chorobą o łagodniejszym przebiegu w badaniu 6 (patrz punkt 5.1 ChPL). Iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem, nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę będącym heterozygotami pod względem mutacji F508del i mającym drugą mutację genu <i>CFTR</i> niewymienioną w punkcie 4.1 ChPL.</p> <p><u>Wpływ na wyniki testów czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) występuje często. U niektórych pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii oraz w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor obserwowano zwiększenie aktywności</p>

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
	<p>Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej populacji (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci po przeszczepie narządu</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów po przeszczepie narządu. Interakcje z często stosowanymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.5 ChPL.</p> <p><u>Epizody wysypki</u></p> <p>Częstość występowania epizodów wysypki 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 produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest stosowne. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem nie włączano pacjentów w wieku powyżej 59 lat. Zalecenia dotyczące dawkowania oparto na profilu farmakokinetycznym i wiedzy uzyskanej w badaniach z zastosowaniem produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftoru w monoterapii.</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p><u>Induktory CYP3A</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A powoduje istotne zmniejszenie ekspozycji na iwakaftor i oczekuje się, że powoduje ono zmniejszenie ekspozycji także na eleksakaftor i tezakaftor, co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności</p>	<p>aminotransferaz. Z tego względu przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, 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 AlAT lub AspAT >5 × GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT >3 × GGN przy stężeniu bilirubiny >2 × 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 (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem 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 iwakaftorem w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. (patrz Tabela 3 oraz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. Taki schemat leczenia należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko. W przypadku stosowania produktu leczniczego należy przyjmować ostrożnie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 3 i punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania iwakaftoru, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci po przeszczepie narządu</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań iwakaftoru, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, 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, patrz punkt 4.5 ChPL.</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
	<p>produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u>Inhibitory CYP3A</u></p> <p>Ekspozycja na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru (patrz punkt 4.5 ChPL i tabela 1 w punkcie 4.2 ChPL).</p> <p><u>Zaćma</u></p> <p>Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych schematami zawierającymi iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów, ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem iwakaftorem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3 ChPL).</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>	<p><u>Wysypki</u></p> <p>Częstość występowania wysypki, w związku przyjmowaniem iwakaftoru stosowanego w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, 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 iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest właściwe. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p><u>Induktory CYP3A</u></p> <p>Ekspozycja na iwakaftor znacząco się zmniejsza, oczekuje się również zmniejszenia ekspozycji na eleksakaftor i tezakaftor, podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub tezakaftor, iwakaftor i eleksakaftor) z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u>Inhibitory CYP3A</u></p> <p>Ekspozycja na iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Dawkę iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz Tabela 2 w ChPL i punkty 4.2 i 4.5 ChPL).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci i młodzieży leczonych iwakaftorem, w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego zawierających iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów</p>

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i>
		<p>i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem iwakaftorem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia, czy to w monoterapii, czy w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (patrz punkt 5.3 ChPL).</p> <p><u>Zawartość laktozy</u></p> <p>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.</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy.</p>	<p>Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy.</p>
<p>† do stosowania w terapii skojarzonej z Kaftrio wnioskowany jest produkt leczniczy Kalydeco w opakowaniu zawierającym 28 tabletek o mocy 150 mg (dostępne są także inne opakowania, zawierające 56 tabletek, które mają zastosowanie w monoterapii, w innej populacji chorych)</p>		

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

6.3 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Wnioskowana terapia skojarzona produktami leczniczymi Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) nie jest obecnie objęta finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu. Produkt leczniczy Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) nie jest obecnie objęty finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu.

Natomiast od 1 listopada 2020 r. produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor), w monoterapii, jest objęty refundacją w leczeniu innej grupy chorych na mukowiscydozę, posiadających w co najmniej 1 allelu genu *CFTR* jedną z dziewięciu następujących mutacji bramkujących (mutacji klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Program lekowy „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)” obejmuje chorych w wieku 12 miesięcy i starszych (Załącznik B.112 do wykazu leków refundowanych; *MZ 21/12/2020*)⁶.

⁶ Refundacją są obecnie objęte inne opakowania leku, niż wnioskowany, zawierające 56 tabletek o mocy 150 mg lub 56 saszetek granulatu o mocy 50 mg i 75 mg. W terapii skojarzonej z lekiem Kaftrio zastosowanie będzie miał produkt leczniczy Kalydeco w opakowaniu zawierającym 28 tabletek o mocy 150 mg.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

7 Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Wnioskowana terapia skojarzona produktami leczniczymi Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (stan na dzień 26.01.2021 r.).

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych zagranicznych agencji HTA dotyczących finansowania terapii skojarzonej produktami leczniczymi Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor), lub produktami o innych nazwach handlowych o identycznym składzie (terapia eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor zarejestrowana jest także pod nazwami Trikafta i TBC), u chorych na mukowiscydozę o genotypie F508del/F508del (F/F) lub F508del/MF (F/MF), przeszukano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Walia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja,
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)* – Niemcy,
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Anglia i Walia,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia,
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Szkocja.

Odnaleziono rekomendacje wydane przez 2 agencje, HAS (*HAS 2020*) i IQWiG (*IQWiG 2020a, IQWiG 2020b, IQWiG 2020c, IQWiG 2020d*), wstępne oceny G-BA (*G-BA 2020a, G-BA 2020c*) oraz adnotacje na stronach agencji CADTH (*CADTH 2020*), PBAC (*PBAC 2020*) i NICE (*NICE 2020a, NICE 2020b*) o planowanym/trwającym lub wstrzymanym procesie oceny. Kluczowe informacje z przeprowadzonego przeglądu zestawiono w tabeli (stan na dzień 26.01.2021 r.).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Tabela 26. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
HAS (Francja)	18.11.2020	pozytywna	Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> , z mutacją MF	<p>SMR (korzyść bezwzględna): istotna (<i>important</i>)</p> <p>ASMR (dodatkowa korzyść względem aktualnej praktyki): ASMR II – istotna poprawa</p> <p>Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiarygodnie wykazaną efektywność kliniczną terapii Kaftrio + Kalydeco w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych, ze szczególnym uwzględnieniem wielkości efektu w zakresie bezwzględnej zmiany w ppFEV1 w 4. i 24. tyg. leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ◦ bezwzględną poprawę o +14,3 p.p. w porównaniu do placebo w populacji chorych o genotypie F508del/MF oraz ◦ bezwzględną poprawę o +10,2 p.p. w porównaniu do terapii dwulekowej tezakaftor/iwakaftor, odpowiedniego komparatora w populacji chorych o genotypie F508del/F508del; • wiarygodnie wykazaną, istotną poprawę jakości życia pacjentów w zakresie bezwzględnej zmiany w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, w 4. i 24. tyg. leczenia, ocenianej jako główny punkt końcowy w jednym z 3 badań (bezwzględna poprawa o +16 do +20 punktów, w zależności od badania) i potwierdzonej przez stowarzyszenie pacjentów; • korzyści obserwowane w zakresie innych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak liczba zaostrzeń płucnych i stężenie chlorków w pocie; • profil bezpieczeństwa terapii Kaftrio + Kalydeco, który można uznać za akceptowalny, przy tylko 1% chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w szczególności zdarzeń związanych z wątrobą i skórnymi, raportowanych u ok. 10% pacjentów; <p>oraz pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczonego czasu obserwacji, w zakresie oceny skuteczności (24 tyg.) i bezpieczeństwa (36,5 tyg.); <p>Komisja uznaje, że terapia Kaftrio + Kalydeco zapewnia istotną poprawę w zakresie rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR II) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją MF.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komisja wzywa do przeprowadzenia wyczerpującego badania obejmującego wszystkich francuskich pacjentów poddawanych terapii Kaftrio + Kalydeco w celu zgromadzenia informacji w zakresie charakterystyki pacjentów oraz wpływu leczenia na przebieg choroby i śmiertelność w praktyce klinicznej (w szczególności gromadzeniu powinny podlegać dane dotyczące wpływu terapii trwającej co najmniej ponad rok na zmianę FEV1, liczbę zaostrzeń leczonych antybiotykami i wtórnych zakażeń płucnych powodujących hospitalizację, zmian klinicznych w czynności układu pokarmowego, wskazań do przeszczepu płuc, działań niepożądanych leczenia, liczby i przyczyn przerwanych terapii, czasu trwania leczenia oraz jakości życia). • W szczególności badanie powinno bazować na danych pochodzących z francuskiego rejestru chorych na mukowiscydozę. Komisja oczekuje otrzymania wymienionych danych w okresie do 3 lat i na ich podstawie przeprowadzi ponowną ocenę terapii Kaftrio + Kalydeco.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
IQWiG/ G-BA (Niemcy)	27.11.2020	ocena w toku	Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>	<p>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura oceny leków sierocych: Zgodnie z przepisami obowiązującymi w Niemczech dodatkowa korzyść z ocenianej terapii nad komparatorem w przypadku sieroczych produktów leczniczych jest uznawana za dowiedzioną na mocy dopuszczenia terapii do obrotu (IQWiG ocenia wyłącznie wpływ refundacji terapii na budżet). Dodatkową korzyść z leku Kaftrio (stosowanego w skojarzeniu z lekiem Kalydeco) uznano zatem za dowiedzioną. Wielkość dodatkowej korzyści będzie przedmiotem oceny G-BA (IQWiG 2020a).</p> <p>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa: Ze względu na przekroczenie limitu wydatków w wysokości 50 mln € na lek Kalydeco, ocenę leku Kalydeco (w ramach terapii skojarzonej z Kaftrio) przeprowadzono wg standardowej procedury (jak dla leków nieposiadających statusu sierociego), względem terapii skojarzonej tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) + iwakaftor (Kalydeco). W ocenie wykorzystano wyłącznie badania RCT trwające co najmniej 24 tygodnie, w związku z czym nie uwzględniono dowodów naukowych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny (RCT VX17-445-103, trwające 4 tyg.). Wobec tego IQWiG stwierdził brak dodatkowej korzyści z terapii Kaftrio + Kalydeco. Ostateczną ocenę korzyści przeprowadza G-BA (IQWiG 2020b).</p> <p>Ocena wielkości dodatkowej korzyści (G-BA): Ocena zakresu dodatkowej korzyści przez G-BA jest obecnie w toku. W opublikowanej wstępnej ocenie dodatkowej korzyści ze stosowania leku Kaftrio (w terapii skojarzonej z lekiem Kalydeco, w procedurze oceny leków sierocych) podsumowano następująco, na podstawie badania 103, w zakresie wpływu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność: brak możliwości oceny w oparciu o dane z badania; • przebieg choroby: wykazano korzyści istotne statystycznie i klinicznie, przy niskim ryzyku błędów systematycznych (<i>bias</i>) w zakresie „układ oddechowy” narzędzia CFQ-R; w zakresie „problemy z masą ciała” wynik był istotny statystycznie, ale nie może być uznany za istotny klinicznie; nie wykazano istotnych statystycznie zmian w zakresie „objawy ze strony układu pokarmowego” ani w odniesieniu do zaostreżeń płucnych; ogółem, z uwagi na krótki czas trwania badania, wyniki badania 103 nie umożliwiają wyprowadzenia miarodajnych wniosków odnośnie do długofalowego wpływu rozpatrywanej terapii, w porównaniu do leczenia tezakaftor/iwakaftor, na przebieg choroby; • jakość życia: wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść w 3 domenach CFQ-R na korzyść rozpatrywanej terapii („dobrostan fizyczny”, „witalność”, „subiektywna ocena stanu zdrowia”), przy niskim ryzyku błędów systematycznych (<i>bias</i>); w domenach „pełnienie ról społecznych”, „ograniczenia funkcjonowania społecznego”, „zaburzenia odżywiania” uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść rozpatrywanej terapii, których jednak nie można uznać za klinicznie istotne; nie było istotnych statystycznie różnic w domenach „stan emocjonalny”, „obraz ciała” i „obciążenia związane z leczeniem”; ogółem, z uwagi na krótki czas trwania badania, wyniki badania 103 nie umożliwiają wyprowadzenia miarodajnych wniosków odnośnie do długofalowego wpływu rozpatrywanej terapii, w porównaniu do leczenia tezakaftor/iwakaftor, na jakość życia; • bezpieczeństwo: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania, przy niejasnym ryzyku błędów systematycznych; informacyjna wartość oceny bezpieczeństwa jest ograniczona tym, że objawy chorobowe, które mogą wynikać z choroby podstawowej, były raportowane jako zdarzenia niepożądane; z uwagi na krótki czas trwania badania, wyniki badania 103 nie umożliwiają wyprowadzenia miarodajnych wniosków odnośnie do długofalowego bezpieczeństwa rozpatrywanej terapii, w porównaniu do leczenia tezakaftor/iwakaftor.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				Planowana data opublikowania rozstrzygnięcia dotyczącego wielkości dodatkowej korzyści z terapii Kaftrio (+ Kalydeco; w procedurze oceny leków sierocych) to luty 2021 r. (G-BA 2020a). W tym samym terminie opublikowane zostaną wyniki oceny terapii Kalydeco (w skojarzeniu z Kaftrio; ocena w procedurze standardowej, z uwagi na przekroczenie kryterium kwoty refundacji, wstępna ocena korzyści w tej procedurze nie została jeszcze opublikowana (G-BA 2020b).
	27.11.2020	ocena w toku	Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> , z mutacją MF	<p>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura oceny leków sierocych: Zgodnie z przepisami obowiązującymi w Niemczech dodatkowa korzyść z ocenianej terapii nad komparatorem w przypadku sierocych produktów leczniczych jest uznawana za dowiedzioną na mocy dopuszczenia terapii do obrotu (IQWiG ocenia wyłącznie wpływ refundacji terapii na budżet). Dodatkową korzyść z leku Kaftrio (stosowanego w skojarzeniu z lekiem Kalydeco) uznano zatem za dowiedzioną. Wielkość dodatkowej korzyści będzie przedmiotem oceny G-BA (IQWiG 2020c).</p> <p>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa Ze względu na przekroczenie limitu wydatków w wysokości 50 mln € na lek Kalydeco ocenę leku Kalydeco w ramach terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco przeprowadzono także wg standardowej procedury (jak dla leków nieposiadających statusu sierocego), w porównaniu do „najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), zdefiniowanego jako terapia gwarantująca najlepsze możliwe, specyficzne dla danego pacjenta leczenie wspomagające, prowadzone w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia. W ocenie wykorzystano RCT VX17-445-102. Wg IQWiG ogółem wyniki badania wskazują na wyłącznie pozytywne efekty leczenia. Na znaczną dodatkową korzyść wskazują wyniki dotyczące hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych, a wynik dotyczący zaostrzeń płucnych – na przesłankę znacznej dodatkowej korzyści. Wyniki w kilku domenach oceny jakości życia związanej ze zdrowiem stanowią przesłankę dodatkowej korzyści niewymiernej, choć wpływ ten jest częściowo ograniczony do podgrupy chorych w wieku ≥ 18 lat. Ostatecznie, w wyniku oceny stwierdzono, że „istnieją przesłanki znacznej dodatkowej korzyści”. Ostateczną ocenę korzyści przeprowadza G-BA (IQWiG 2020d).</p> <p>Ocena wielkości dodatkowej korzyści (G-BA) Ocena zakresu dodatkowej korzyści przez G-BA jest obecnie w toku. W opublikowanej wstępnej ocenie dodatkowej korzyści ze stosowania leku Kaftrio (w terapii skojarzonej z lekiem Kalydeco, w procedurze oceny leków sierocych) podsumowano następująco, na podstawie badania 102, w zakresie wpływu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność: brak możliwości oceny w oparciu o dane z badania; • przebieg choroby: wykazano korzyści istotne statystycznie i w większości istotne klinicznie, przy niskim ryzyku błędów systematycznych (<i>bias</i>); w badaniu 102 wykazano istotne statystycznie korzyści z terapii eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor w porównaniu do placebo w odniesieniu do zaostrzeń płucnych, hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych oraz dwóch domen narzędzia CFQ-R związanych z przebiegiem choroby, tj. „układ oddechowy” i „problemy z masą ciała”; nie stwierdzono istotnie statystycznej poprawy w domenie „objawy ze strony układu pokarmowego” CFQ-R; • jakość życia: w zakresie jakości życia związanej z chorobą wykazano istotną statystycznie korzyść w 9 domenach CFQ-R na korzyść rozpatrywanej terapii, przy niskim ryzyku błędów systematycznych (<i>bias</i>); w domenach „dobrostan fizyczny”, „pełnienie ról społecznych”, „witalność”, „ograniczenia funkcjonowania społecznego”, „zaburzenia odżywiania”, „obciążenia związane z leczeniem” oraz „subiektywna ocena stanu zdrowia” poprawa jakości życia była także istotna klinicznie; • bezpieczeństwo: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania, przy niejasnym ryzyku błędów systematycznych, pod względem poważnych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. <i>adverse events</i>; w stopniu ≥ 3 lub 4), ciężkich

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				<p>AEs oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia lub udziału w badaniu; informacyjna wartość oceny bezpieczeństwa jest ograniczona tym, że objawy chorobowe, które mogą wynikać z choroby podstawowej, były raportowane jako zdarzenia niepożądane.</p> <p>Planowana data opublikowania rozstrzygnięcia dotyczącego wielkości dodatkowej korzyści z terapii Kaftrio (+ Kalydeco; w procedurze oceny leków sierocych) to luty 2021 r. (<i>G-BA 2020c</i>). W tym samym terminie opublikowane zostaną wyniki oceny terapii Kalydeco (w skojarzeniu z Kaftrio; ocena w procedurze standardowej, z uwagi na przekroczenie kryterium kwoty refundacji, wstępna ocena korzyści w tej procedurze nie została jeszcze opublikowana (<i>G-BA 2020d</i>)).</p>
CADTH (Kanada)	–	ocena w toku	Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z ≥ 1 mutacją w genie <i>CFTR</i>	W dniu 22 stycznia 2021 r. do CADTH wpłynęły analizy producenta leku i zostały zaakceptowane. Nie określono przewidywanej daty wydania rekomendacji.
NICE (Anglia i Walia)	–	ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa)	We wskazaniu rejestracyjnym	W komunikacie z dnia 2 lipca 2020 r. agencja NICE poinformowała, że ocena terapii eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor została wstrzymana, w związku z wydaniem przez NHS komunikatu, że pacjenci NHS będą wśród pierwszych w Europie beneficjentów tej terapii (tj. zostanie ona objęta refundacją, pomimo braku rekomendacji NICE). Agencja NICE będzie pracować, wraz z podmiotem odpowiedzialnym i NHS, nad dalszym gromadzeniem danych, które posłużą przyszłej ocenie. W komunikacie z dnia 23 października 2020 r. ogłoszono, że umowa z firmą Vertex, dotycząca gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy modulatorami <i>CFTR</i> , została zaktualizowana/poszerzona o uwzględnienie leku Kaftrio. 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 (<i>NICE 2020a</i> , <i>NICE 2020b</i>).
PBAC (Australia)	–	ocena w toku	Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z ≥ 1 mutacją w genie <i>CFTR</i>	Posiedzenie PBAC, na którym będzie rozpatrywany wniosek o refundację terapii eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor odbędzie się w marcu 2021 r. (<i>PBAC 2020</i>).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Do dnia wyszukiwania ostateczna ocena zasadności finansowania terapii lekami Kaftrio i Kalydeco w rozpatrywanej populacji pacjentów została przeprowadzona tylko przez francuską agencję HTA – HAS (*HAS 2020*; rekomendacja dotycząca całego wskazania rejestracyjnego dla terapii Kaftrio + Kalydeco w Unii Europejskiej). W Niemczech ocena tej terapii odbywa się odrębnie dla populacji chorych o genotypie F508del/F508del i chorych o genotypie F508del/MF oraz w ramach dwóch odrębnych procedur – leku Kaftrio (w skojarzeniu z Kalydeco) w procedurze dla leków sierocych (*IQWIG 2020a, IQWIG 2020c*); natomiast ocena leku Kalydeco (w skojarzeniu z Kaftrio), z uwagi na przekroczenie progowej kwoty refundacji (50 mln. €) – w procedurze standardowej (*IQWIG 2020b, IQWIG 2020d*). Dotychczas opublikowano rekomendacje IQWIG (*IQWIG 2020a, IQWIG 2020b, IQWIG 2020c, IQWIG 2020d*), jednak ostateczna ocena korzyści klinicznej należy do G-BA; dotychczas opublikowano wstępne oceny G-BA sformułowane w toku procedury dla leków sierocych (*G-BA 2020a, G-BA 2020c*; ostateczna ocena w toku, rozstrzygnięcia planowane na luty 2021).

W uzasadnieniu pozytywnej rekomendacji HAS wskazano na wiarygodnie wykazaną efektywność kliniczną terapii Kaftrio + Kalydeco w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych, ze szczególnym uwzględnieniem poprawy ppFEV1, jak również wiarygodnie wykazaną, istotną poprawę jakości życia pacjentów w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, korzyści obserwowane w zakresie innych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak liczba zaostrzeń płucnych i stężenie chlorków w pocie oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Korzyść kliniczna z rozpatrywanej terapii, zarówno bezwzględna, jak i dodatkowa (względem aktualnej praktyki) została oceniona jako istotna, pomimo niepewności wynikającej z ograniczonego okresu obserwacji w dostępnych badaniach. Dodatkowo komisja zaleciła gromadzenie danych dotyczących efektywności praktycznej terapii we francuskiej populacji pacjentów i reewaluację terapii Kaftrio + Kalydeco w oparciu o uzyskane wyniki w okresie do 3 lat (*HAS 2020*).

Rekomendacje IQWIG wydane w oparciu o niemieckie przepisy dotyczące leków sierocych są pozytywne (w obu rozpatrywanych populacjach chorych), na mocy przepisów, zgodnie z którymi dodatkowa korzyść z ocenianej terapii nad komparatorem w przypadku sierocych produktów leczniczych jest uznawana za dowiedzioną na mocy dopuszczenia terapii do obrotu (*IQWIG 2020a, IQWIG 2020c*). Rekomendacja wydana dla rozpatrywanej terapii w procedurze standardowej jest pozytywna w odniesieniu do populacji chorych o genotypie F508del/MF: na podstawie badania RCT VX17-445-102, w którym porównano terapię Kaftrio + Kalydeco do najlepszego leczenia wspomagającego uznano, że istnieją „przesłanki

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakaافتor
+ iwakaافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

znacznej dodatkowej korzyści” z tej terapii, w szczególności w odniesieniu do hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych, częstości zaostrzeń płucnych i poprawy jakości życia (*IQWiG 2020d*). Z kolei rekomendacja IQWiG wydana w procedurze standardowej w odniesieniu do populacji chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del była negatywna, z uwagi na brak badania RCT trwającego co najmniej 24 tygodnie (*IQWiG 2020c*). Ostateczna ocena dodatkowej korzyści w Niemczech jest przeprowadzana przez G-BA. Ocena terapii Kaftrio + Kalydeco przez G-BA jest obecnie w toku; z dotychczas opublikowanej dokumentacji (procedura oceny leków sierocych) wynika, że korzyści z rozpatrywanej terapii są wysoko oceniane przez G-BA w odniesieniu do populacji chorych heterozygotycznych pod względem mutacji F508del (z drugą mutacją MF): korzyści kliniczne określono jako istotne statystycznie i w większości istotne klinicznie, przy niskim ryzyku błędów systematycznych, w zakresie punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby, jakością życia i bezpieczeństwem; przy braku możliwości oceny wpływu terapii na śmiertelność). W odniesieniu do korzyści uzyskiwanych w populacji chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del również wykazano istotne statystycznie i klinicznie korzyści w zakresie wpływu na przebieg choroby i jakość życia, przy akceptowalnym bezpieczeństwie, jednak przy ograniczonej możliwości wnioskowania ze względu na krótki czas trwania badania; należy przy tym mieć na uwadze, że ocena G-BA nie była oparta na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych lecz wyłącznie na wybranych badaniach (po jednym RCT III fazy dla populacji F508del/F508del i F508del/MF). Publikacja ostatecznych rozstrzygnięć G-BA w zakresie wielkości dodatkowej korzyści klinicznej, dla obu rozpatrywanych subpopulacji pacjentów, w procedurze oceny leków sierocych oraz w procedurze standardowej, została zaplanowana na luty 2021 r. (*G-BA 2020a*, *G-BA 2020b*, *G-BA 2020c*, *G-BA 2020d*).

Proces oceny terapii Kaftrio + Kalydeco w NICE został wstrzymany po włączeniu leku Kaftrio do umowy uprzednio zawartej pomiędzy *NHS England* i *NHS Improvements* a firmą Vertex w odniesieniu do wcześniej zarejestrowanych leków z grupy modulatorów CFTR tego producenta (tj. Kalydeco, Symkevi i Orkambi). Zgodnie ze wspomnianą umową wszystkie wymienione terapie mukowiscydozy, w tym Kaftrio + Kalydeco, podlegają tymczasowej refundacji w Wielkiej Brytanii dla wszystkich pacjentów spełniających kryteria wskazań rejestracyjnych (obecnych, jak i zaktualizowanych przez EMA w okresie obowiązywania umowy). 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. Zgodnie z przedstawionym harmonogramem, końcową analizę wyników zaplanowano na czerwiec 2023 roku; analiza

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

śródkresowa wyników, która ma dostarczyć danych do pierwszych analiz Vertex, w celu złożenia do NICE, jest planowana na październik 2022 roku (*NICE 2020a*, *NICE 2020b*).

Ponadto w toku są oceny rozpatrywanej terapii w Kanadzie (*CADTH 2020*) i Australii (*PBAC 2020*), w obu tych krajach we wskazaniu szerszym, niż wnioskowane w Polsce – z uwagi na szersze wskazania rejestracyjne dla terapii Kaftrio + Kalydeco we wspomnianych krajach (poza pacjentami o genotypach F508del/F508del i F508del/MF populacja rejestracyjna w Kanadzie, Australii, a także USA, obejmuje także pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z drugą mutacją genu *CFTR* inną niż MF).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem wytycznych klinicznych, u chorych na mukowiscydozę zalecane jest, poza standardowym leczeniem objawowym, prowadzenie leczenia przyczynowego modulatorami CFTR, ukierunkowanymi na odpowiednią klasę defektów (Sands 2019). Terapie przyczynowe zarejestrowane do stosowania u chorych w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del obejmują złożone produkty lecznicze: lumakaftor/iwakaftor (Orkambi), tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) – stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco) oraz wnioskowaną terapię trójskładnikową, tj. eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Kaftrio) + iwakaftor (Kalydeco)⁷. Natomiast u chorych heterozygotycznych pod względem mutacji F508del, z mutacją minimalnej funkcji na drugim allelu genu *CFTR* do czasu rejestracji leku Kaftrio (terapia skojarzona z lekiem Kalydeco) żadne leczenie przyczynowe nie było dostępne; wnioskowana terapia jest zatem obecnie jedyną terapią modulatorami CFTR możliwą w tej grupie chorych.

Obecnie w Polsce refundacja terapii przyczynowej ograniczona jest do programu lekowego dla iwakaftoru w monoterapii (Kalydeco), która wskazana (i refundowana) jest w niewielkiej subpopulacji chorych z określonymi mutacjami bramkującymi (mutacje klasy III; MZ 21/12/2020). Nie są natomiast refundowane żadne terapie modulatorami CFTR wskazane u chorych o genotypie F508del/F508del (mutacja klasy II), tj. dwuskładnikowe terapie lumakaftor/iwakaftor (Orkambi) ani tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Symkevi + Kalydeco; MZ 21/12/2020). U chorych o genotypie F508del/MF, jak wspomniano wyżej, żadna inna terapia modulatorami CFTR niż wnioskowana nie została dotychczas dopuszczona do obrotu,

⁷ Informacje o zarejestrowanych terapiach podano na podst. Unijnego Rejestru Produktów Leczniczych (dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a; data ostatniego dostępu: 12.01.2021 r.).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

w związku z czym również żadna terapia przyczynowa nie jest dla tej populacji chorych obecnie finansowana.

Wobec powyższego, za właściwy komparator dla wnioskowanej terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor uznano leczenie standardowe (SoC; ang *Standard of Care*), tj. zindywidualizowane leczenie objawowe.

Zasady standardowego leczenia objawowego u chorych na mukowiscydozę opisano w rozdziale 3.9. Aktualnie w wykazie leków refundowanych w objawowym leczeniu mukowiscydozy znajdują się antybiotyki doustne (azytromycyna) i wziewne (kolistyna, tobramycyna); leki mukolityczne (dornaza alfa); leki wziewne rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, fenoterol + bromek ipratropium); enzymy trzustkowe; kwas ursodeoksycholowy oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (MZ 21/12/2020). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania poszczególnych produktów leczniczych i dietetycznych zamieszczono w załączniku (Załącznik 11.4).

Terapia skojarzona lekami Kaftrio i Kalydeco będzie stosowana jako leczenie dodane do leczenia standardowego (objawowego). Możliwym długofalowym efektem wdrożenia wnioskowanej terapii przyczynowej jest ograniczenie stosowania terapii objawowych (w zależności od postępu choroby, tj. jeżeli nie doszło do nieodwracalnych zmian w narządach). Niemniej, z punktu widzenia oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii, przed wykazaniem wpływu na ograniczenie terapii objawowych konieczne wydaje się wykazanie efektu dodanego leczenia eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor względem stabilnie prowadzonej terapii objawowej (bez zakłócającego wpływu istotnych zmian dawek, wdrażania nowych leków czy też przerywania stosowania leków na wyniki leczenia). Wobec tego podstawą wniosków w analizie klinicznej powinny być w pierwszym rzędzie badania, w których zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie leczonej modulatorami CFTR, prowadzono ustabilizowane leczenie objawowe (przynajmniej w początkowym okresie badania).

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

9 Dobór i walidacja punktów końcowych

9.1 Wybór punktów końcowych wg wytycznych HTA, rejestracyjnych, ekspertów klinicznych i piśmiennictwa naukowego

Wytyczne HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w celu oceny korzyści zdrowotnych należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: (1) punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności; (2) punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz (3) punkty końcowe odnoszące się do jakości życia; jak również (4) zdarzenia i działania niepożądane. Ocena efektywności klinicznej może być również przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie punktów końcowych „zastępczych” – w takim przypadku wymagane jest wiarygodne wykazanie związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie, w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Ponadto zaznaczono, że punkty końcowe raportowane w analizach powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami oraz mieć zasadnicze („krytyczne”) znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (AOTMiT 2016).

Mukowiscydoza jest chorobą prowadzącą do przedwczesnej śmierci, ostatecznym celem leczenia jest zatem wydłużenie przeżycia. Jednak postępy w diagnostyce oraz leczeniu objawowym tej choroby pozwalają obecnie na uzyskiwanie przeżyć kilkunasto-, a nawet kilkudziesięcioletnich. Jednocześnie oczekuje się, że leczenie przyczynowe, do którego zalicza się wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco, może przynosić największe korzyści, gdy jest rozpoczynane jak najwcześniej, tj. przed zajściem nieodwracalnych zmian w najistotniejszych narządach, przede wszystkim – nieodwracalnych uszkodzeń tkanki płucnej (Sands 2017a, Sands 2019). Oznacza to, że w racjonalnym horyzoncie czasowym nie jest możliwa bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii mukowiscydozy na przeżycie/śmiertelność w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Możliwa jest natomiast ocena skuteczności nowych terapii poprzez badanie wpływu na inne wyniki kliniczne istotne wskazane w wytycznych AOTMiT, tj. punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia, a także zastępcze punkty końcowe o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie niemożliwymi do oceny (w rozpatrywanym przypadku: z przeżyciem/śmiertelnością).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Mukowiscydoza jest chorobą upośledzającą czynność licznych narządów i układów narządowych, stąd odzwierciedlenie wszystkich medycznie istotnych aspektów problemu zdrowotnego wymaga oceny licznych punktów końcowych. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że liczba punktów końcowych możliwych do uwzględnienia w analizie statystycznej wyników w badaniu klinicznym jest ograniczona liczebnością próby (im większa liczba punktów końcowych w analizie statystycznej tym większa wymagana liczebność próby). Mukowiscydoza należy przy tym do chorób rzadkich, a ocena poszczególnych modulatorów CFTR musi być dodatkowo ograniczona do subpopulacji o określonym genotypie (co ma związek z mechanizmem działania tych leków - ukierunkowanych na korekcję lub wzmocnienie określonej nieprawidłowości procesu przebłonowego transportu jonów chlorkowych za pomocą białka CFTR, charakterystycznych dla danej mutacji *CFTR*). Liczebność prób w badaniach klinicznych będzie zatem ograniczona, a co za tym idzie – odpowiednio ograniczona (do najważniejszych parametrów) musi być liczba punktów końcowych ocenianych w badaniach. Należy zatem oczekiwać, że badania kliniczne, potwierdzające efektywność kliniczną nowych terapii modulujących CFTR będą skoncentrowane na ocenie najważniejszych parametrów klinicznych, tj. wyników istotnych klinicznie możliwych do oceny w racjonalnym horyzoncie czasowym oraz zastępczych punktów końcowych odpowiadających funkcjom najbardziej upośledzonym w docelowej populacji chorych (odpowiednio do genotypu).

Docelową populację wnioskowanego programu stanowią chorzy na mukowiscydozę z dwiema mutacjami funkcjonalnej klasy II – F508del (F/F) lub z mutacją F508del i drugą, również warunkującą tylko minimalną funkcję CFTR a zatem klasy I-III (F/MF). Obecność dwóch mutacji z klasy I-III prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego i zazwyczaj do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Docelowa grupa obejmuje zatem chorych z klasyczną, ciężką postacią mukowiscydozy, charakteryzującą się: (1) przewlekłymi, postępującymi zmianami w układzie oddechowym, pod postacią obturacji oskrzeli i przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych; (2) niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki powodującą niedożywienie oraz (3) wysokim stężeniem jonów sodowych i chlorkowych w pocie (przy czym w rozpoznawaniu mukowiscydozy stosowane jest oznaczenie poziomu jonów chlorkowych; *Sands 2017a*). Ocena efektywności klinicznej nowej terapii dla tej grupy chorych powinna zatem obejmować, kluczowe miary wpływu na każdą z grup wymienionych objawów, tj. czynność oddechową, odżywienie oraz stężenie jonów chlorkowych w pocie.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wytyczne Europejskiej Agencji Leków

Aktualnie obowiązujące wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA; *European Medicines Agency*) w zakresie prowadzenia badań klinicznych w toku rozwoju produktów leczniczych, które mają być stosowane w leczeniu mukowiscydozy, obowiązujące od 2009 roku, zostały sformułowane przed opracowaniem terapii opartych na modulacji wytwarzania i funkcji białka CFTR. Wobec braku terapii przyczynowej główny cel leczenia mukowiscydozy określono jako „wspomagający” (*supportive*), w czym zawiera się spowolnienie tempa pogarszania się czynności płuc poprzez oczyszczanie dróg oddechowych z wydzieliny oraz kontrola zakażeń i stanu zapalnego dróg oddechowych – w celu poprawy lub podtrzymania funkcji oddechowej i, co za tym idzie, opóźnienia postępu choroby i poprawy przeżycia. Punktem końcowym rekomendowanym przez EMA jako wynik istotny klinicznie (ang. *clinical endpoint*) jest ocena czynności oddechowej za pomocą parametru natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1; ang. *Forced Expiratory Volume in one second*). Rekomendację oceny FEV1 uzasadniono związkiem z medycznymi aspektami mukowiscydozy (pierwotny defekt czynności płuc w tej chorobie ma charakter niedrożności) oraz łatwością i powtarzalnością pomiaru. Wg EMA wykazano, że wielkość spadku wartości FEV1 koreluje z przeżyciem i stanowi najsilniejszy kliniczny predyktor śmiertelności, przy czym związek ten rośnie z wiekiem, osiągając *plateau* w wieku 15 lat i jest szczególnie silny u chorych z niewydolnością trzustki (EMA 2009). Wśród innych punktów końcowych rekomendowanych przez EMA wymieniono m.in. wyniki fizjologiczne (u dorosłych zmiany masy ciała i beztłuszczowej masy mięśni, a u dzieci – wzrost i masę ciała odpowiednią dla wieku, tj. *z-scores*) oraz jakość życia (zalecane narzędzie oceny jakości życia to poddana walidacji u chorych na mukowiscydozę skala CFQ-R; *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*). W odniesieniu do terapii mających na celu poprawę funkcji CFTR, w tym leczenia modulatorami CFTR, zaznaczono, że terapie genowe nie wchodzą w zakres wytycznych, niemniej w cytowanym dokumencie zawarto ogólne zalecenia dotyczące prowadzenia badań klinicznych dla tej grupy terapii. W odniesieniu do badań potwierdzających efektywność kliniczną terapii (ang. *confirmatory trials*) wskazano, że pierwszorzędowy punkt końcowy powinien być klinicznie istotny i odnosić się do czynności docelowego narządu (ang. *target organ*) oraz, że za akceptowalny mógłby zostać uznany każdy z punktów końcowych odnoszących się do czynności płuc lub trzustki, spośród uprzednio wymienionych w wytycznych (EMA 2009).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Stanowisko polskich konsultantów krajowych i ekspertów klinicznych

Wspólną opinię dotyczącą właściwej oceny nowych terapii mukowiscydozy sformułowali, we wspólnym stanowisku, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc Dzieci a także eksperci Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i licznych organizacji pacjenckich (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*). W cytowanym stanowisku polscy eksperci podkreślają, że wszystkie badania kliniczne leków mających wpływ na stan układu oddechowego chorych na mukowiscydozę opierają się na pomiarach spirometrii. Jako główne kryterium skuteczności eksperci wskazują wskaźnik FEV1, w oparciu o który wykazywano skuteczność obecnie stosowanych terapii, takich jak dornaza alfa, sól hipertoniczna, czy antybiotyki wziewne (kolistyna, tobramycyna, aztreonam, lewofloksacyna, amikacyna).

Publikacje poświęcone ocenie poszczególnych parametrów skuteczności leczenia u chorych na mukowiscydozę

W publikacji naukowej poświęconej przeglądowi punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych z mukowiscydozą jako dostępne (możliwe do oceny) punkty końcowe istotne klinicznie wskazano zaostrzenia płucne i jakość życia. Natomiast wśród stosowanych miar zastępczych jako narzędzie wystandaryzowane i zwalidowane, stanowiące punkt końcowy najczęściej stosowany w badaniach i posiadający obszerną, epidemiologiczną dokumentację związku z przeżyciem, wskazano ocenę spirometryczną (*Rosenfeld 2007*). Z kolei autorzy przeglądu wskaźników progresji choroby podkreślają, że u pacjentów z mukowiscydozą główną przyczynę objawów chorobowych i śmiertelności stanowi postępująca choroba płuc. I, jakkolwiek związek ze zwiększonym ryzykiem zgonu wykazano dla szeregu czynników demograficznych (takich jak płeć i wiek) i klinicznych (powikłania, stan odżywienia, biomarkery choroby i ocena radiologiczna płuc), największą wartość predykcyjną wykazują wyniki testów spirometrycznych. Jako najistotniejsze predyktory śmiertelności u chorych na mukowiscydozę autorzy publikacji wskazują wartość ppFEV1 oraz spadek FEV1 – wnioskując jednocześnie o największej wadze tych parametrów jako punktów końcowych w badaniach klinicznych (*Breuer 2018*). Autorzy pracy poświęconej stosowaniu parametru FEV1 w badaniach epidemiologicznych i klinicznych z perspektywy statystycznej zauważają, że niezależnie od obserwowanej w ostatnim dwudziestolecu znaczącej poprawy przeżycia wśród chorych na mukowiscydozę, główną przyczyną zgonu w tej populacji pozostaje niewydolność oddechow. Silna zależność pomiędzy FEV1 a patofizjologią przewlekłej choroby płuc, w połączeniu z możliwością obiektywnego i rzetelnego pomiaru, powodują, że FEV1 stanowi

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

kluczowy punkt końcowy efektywności klinicznej w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych na mukowiscydozę. W odniesieniu do oceny FEV1 w badaniach klinicznych autorzy badań muszą dokonać wyboru spośród następujących wariantów analitycznych: wyrażenia wyników oceny FEV1 w litrach lub w odsetku wartości należnej (ppFEV1) oraz wyrażenia obserwowanej zmiany jako zmiany względnej lub bezwzględnej. Jak zauważono w cytowanej pracy, nie istnieją oficjalne wytyczne wyboru optymalnego podejścia w tym zakresie. Wynik oceny FEV1 w praktyce klinicznej jest wyrażany w jednostkach wartości należnej, stąd wyniki badania mogą być łatwiejsze do interpretacji przez praktyków klinicznych w przypadku wyrażenia wyników pomiaru w odsetku wartości należnej (ppFEV1); ostatecznie autorzy pracy rekomendują raportowanie wyników badania zarówno w jednostkach naturalnych (litrach), jak i w odsetku wartości należnej. Z kolei wybór jako punktu końcowego względnej vs bezwzględnej zmiany powinien być uzależniony od klasy badanej terapii i charakterystyki badanej populacji pacjentów oraz w oparciu o wyniki badań wczesnych faz; przy czym zwrócono uwagę, że wykazanie, na poziomie populacji badania, kryterium poprawy bezwzględnej na przykładowym poziomie 5 p.p. jest celem trudniejszym niż wykazanie względnej poprawy o 5% (Szczesniak 2017).

W odniesieniu do oceny jakości życia u chorych na mukowiscydozę, w piśmiennictwie naukowym dotyczącym tego zagadnienia jako najczęściej stosowane narzędzia wskazywane są: wspomniany wyżej (rekomendowany przez wytyczne EMA) CFQ-R oraz *Cystic Fibrosis Quality of Life questionnaire* (CFQoL). Oba wymienione kwestionariusze uważane są za narzędzia pozwalające na wiarygodną ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem. Wskazuje się, że obejmują one liczne domeny QoL (z uwzględnieniem fizycznych, społecznych i emocjonalnych funkcjonowania pacjentów) i wykazują się odpowiednimi właściwościami psychometrycznymi, tj. wysoką rzetelnością oraz trafnością wewnętrzną i zewnętrzną, przy czym w badaniach prowadzonych nad chorymi na mukowiscydozę częściej stosowany jest CFQ-R, a wynik w domenie oddechowej tego kwestionariusza został zaakceptowany przez FDA jako punkt końcowy w badaniach klinicznych (Habib 2015, Ratnayake 2020). Inni autorzy zwracają także uwagę na częsty rozwój u chorych na mukowiscydozę zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych – schorzenia o wykazanym, ujemnym wpływie na QoL. W ocenie wpływu wspomnianego schorzenia na jakość życia stosowany jest kwestionariusz *SinoNasal Outcomes Test* – SNOT-22 (Kang 2017).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wnioski

Wobec powyższego, tj. biorąc pod uwagę:

- konieczność oceny w analizie klinicznej punktów końcowych istotnych klinicznie lub punktów końcowych zastępczych, o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie (wytyczne AOTMiT);
- brak realnej możliwości oceny wpływu nowych terapii mukowiscydozy na całkowite przeżycie/śmiertelność (co wynika z przeciętnego czasu przeżycia chorych);
- możliwość oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w postaci częstości zaostrzeń płucnych oraz jakości życia (co wynika z dostępnego piśmiennictwa);
- konieczność odzwierciedlenia wszystkich medycznych aspektów choroby (wytyczne AOTMiT), tj. – w klasycznej (ciężkiej) postaci choroby: funkcji płuc, ryzyka niedożywienia i wysokiego stężenia jonów chlorkowych (*Sands 2017a*);
- rekomendacje EMA, zalecające uwzględnienie jako głównego, istotnego klinicznie punktu końcowego oceny funkcji płuc za pomocą parametru FEV1, stanowiącego, zgodnie z rekomendacją EMA oraz dostępnym piśmiennictwem, najsilniejszy kliniczny predyktor śmiertelności oraz stanowisko polskich konsultantów krajowych i ekspertów klinicznych, wskazujących na FEV1 jako właściwy wskaźnik skuteczności terapii w zakresie stanu układu oddechowego;
- zasadność oceny stanu odżywienia poprzez ocenę wyników fizjologicznych, takich jak masa ciała (wytyczne EMA);
- stosowanie stężenia jonów chlorkowych w pocie jako kryterium diagnostycznego mukowiscydozy, przy jednoczesnym, bezpośrednim związku tego parametru z patomechanizmem tej choroby i jednocześnie – z mechanizmem działania wnioskowanej terapii (tj. poprawa transportu przez błonowy jonów chloru)

– do analizy klinicznej wnioskowanej terapii lekami Kaftrio i Kalydeco u chorych na mukowiscydozę o genotypach F/F i MF wybrano następujące punkty końcowe: przeżywalność/śmiertelność (z uwagi na wymogi AOTMiT), jakość życia (ocena zalecanym narzędziem CFQ-R oraz dodatkowo – inne narzędzia), zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji oraz leczone dożylnie antybiotykami), wydolność płuc (parametry FEV1, ppFEV1), wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała), stężenie chlorków w pocie, zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakaافتor
+ iwakaافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wyniki walidacji punktów końcowych zastępczych (FEV1, BMI/masa ciała, stężenie chlorków w pocie), poprzez ocenę związku z całkowitym przeżyciem lub całkowitą śmiertelnością przedstawiono w kolejnym rozdziale (rozd. 9.2). Pozostałe wybrane miary wyniku stanowią punkty końcowe istotne klinicznie i nie wymagają walidacji; niemniej, z uwagi na przewidywany brak oceny przeżywalności/śmiertelności w badaniach klinicznych oraz w celu pełniejszego scharakteryzowania wybranych miar skuteczności, w przeglądzie walidacyjnym poszukiwano również wyników dotyczących tego punktu końcowego. Wyniki badań dotyczących związku poszczególnych parametrów klinicznych z innym istotnym klinicznie punktem końcowym – jakością życia, zostały przedstawione, na podstawie wyników opublikowanego przeglądu systematycznego, w rozdziale 3.7.

9.2 Związek wybranych punktów końcowych ze śmiertelnością

W celu przeprowadzenia zalecanej wytycznymi AOTMiT walidacji zastępczych punktów końcowych, tj. wskaźnik czynności płuc (FEV1), wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, masa ciała odpowiednia do wieku i wzrostu) i wskaźnik funkcji białka CFTR (stężenie chlorków w pocie) przeprowadzono przegląd badań pierwotnych, w których dokonano statystycznej oceny związku pomiędzy wymienionymi parametrami klinicznymi a śmiertelnością lub przeżywalnością chorych na mukowiscydozę. Z uwagi na charakterystykę docelowej populacji pacjentów (chorzy w wieku ≥ 12 lat) do przeglądu włączano badania przeprowadzone na dużych populacjach pacjentów (≥ 1000 osób), obejmujących łącznie dorosłych i dzieci, starsze dzieci (≥ 12 lat), bądź tylko dorosłych; wykluczano badania przeprowadzone na populacjach obejmujących wyłącznie niemowlęta i małe dzieci, a także ograniczone do szczególnych, niereprezentatywnych subpopulacji pacjentów (np. chorzy z mukowiscydozą rozpoznaną w wieku dorosłym, chorzy z cukrzycą). Szczegółowo metodykę przeglądu opisano w załączniku (Załącznik 11.5).

Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 19 badań pierwotnych (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Espel 2018, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, McKone 2015, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020*), z czego 9 badań przeprowadzono na grupach obejmujących >10 tys. osób. Wszystkie włączone badania były badaniami obserwacyjnymi – kohortowymi, opartymi na dużych, ogólnokrajowych rejestrach chorych na mukowiscydozę (USA, Kanada, Wielka Brytania, Francja), zawierających dane demograficzne i kliniczne z momentu rozpoznania, jak również wyniki rutynowej oceny istotnych parametrów klinicznych dokonywanej podczas regularnych wizyt kontrolnych. We wszystkich badaniach ocenę związku poszczególnych parametrów klinicznych

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

ze zmienną zdefiniowaną jako śmiertelność lub przeżywalność (w określonym czasie od dokonania pomiaru) oceniano z uwzględnieniem innych potencjalnych czynników predykcyjnych, wobec czego przyjmowaną metodą analizy statystycznej była wieloczynnikowa analiza regresji. Wnioski odnoszące się do związku poszczególnych parametrów klinicznych (ocenianych jako „czynniki ryzyka” zgonu) ze śmiertelnością lub przeżywalnością wyprowadzono na podstawie kwalifikacji (lub dyskwalifikacji) danego czynnika do ostatecznego modelu, uwzględniającego tylko najlepsze, istotne statystycznie i niezależne predyktory śmiertelności/przeżywalności.

W tabeli poniżej zestawiono końcowe wnioski odnoszące się do oceny związku w/w parametrów klinicznych ze śmiertelnością/przeżywalnością w badaniach uwzględnionych w przeglądzie. Szczegółowe wyniki każdego z badań włączonych do przeglądu (w zakresie poszukiwanych zależności) przedstawiono w załączniku (Załącznik 11.5).

Tabela 27. Wnioski z badań włączonych do przeglądu w zakresie związku ppFEV1, zaostżeń płucnych, stanu odżywienia lub stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych na mukowiscydozę (wg liczebności badanych kohort – od najliczniejszych).

Badanie	Dane	N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością*			
			ppFEV1+	Zaostżenia płucne	BMI/masa ciała/wskaźnik masy ciała dla wieku	Stężenie chlorków w pocie
<i>Liou 2020</i>	Rejestr, USA	29 251	+	+	+	x
<i>Stephenson 2017</i>	Rejestr, USA i Kanada	29 209	+	x	+	x
<i>McKone 2015</i>	Rejestr, USA	25 753	x	x	x	+/-
<i>Rosenfeld 1997</i>	Rejestr, USA	21 047	+	x	-	-
<i>Dasenbrook 2010</i>	Rejestr, USA	19 833	+	-	-	x
<i>Espel 2018</i>	Rejestr, USA	18 893	x	x	x	+/-
<i>McKone 2006</i>	Rejestr, USA	15 651	+	x	+	x
<i>Mayer-Hamblett 2002</i>	Rejestr, USA	14 572	+	+	-	x
<i>Liou 2001</i>	Rejestr, USA	11 630	+	+	+	-
<i>Taylor-Robinson 2020</i>	Rejestr, UK	9741	+	x	x	x
<i>Keogh 2019</i>	Rejestr, UK	6181	+	+	+	x
<i>Stanojevic 2019</i>	Rejestr, Kanada	4993	+	+	-	x
<i>Chamnan 2010</i>	Rejestr, UK	4234	+	x	+	x
<i>Stephenson 2015</i>	Rejestr, Kanada	4221	+	+	+	x
<i>Corey 1996</i>	Rejestr, Kanada	3795	+	x	+/-	x
<i>Aaron 2015</i>	Rejestr, Kanada	3794	+	+	+	x

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie	Dane	N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością*			
			ppFEV1†	Zaostrzenia płucne	BMI/masa ciała/wskaźnik masy ciała dla wieku	Stężenie chlorków w pocie
<i>Nkam 2017</i>	Rejestr, Francja	2096	+	–	+	x
<i>Fogarty 2012</i>	Rejestr, UK	1517	x	x	+	x
<i>Schechter 2020</i>	Rejestr + badanie przesiewowe, USA	1005	+	+	+	x
PODSUMOWANIE			+: 16/16	+: 8/10 –: 2/10	+: 11/16 –: 4/16 +/-: 1/16	+: 0/4 –: 2/4 +/-: 2/4

* „+” – wykazano związek istotny statystycznie, dany parametr jest niezależnym, istotnym predyktorem śmiertelności/przeżywalności; „–” – nie wykazano istotnego statystycznie związku w modelu wieloczynnikowym (tj. po korekcie wpływu innych czynników ryzyka); „+/-” – wnioski dotyczące związku danego czynnika ze śmiertelnością/przeżywalnością nie są jednoznaczne (np. są zakłócane przez silną korelację z innym czynnikiem ryzyka i/lub ograniczone do określonej subpopulacji pacjentów); „x” – nie badano związku danego parametru klinicznego ze śmiertelnością/przeżywalnością

† w odnalezionych badaniach wynik oceny FEV1 wyrażano jako odsetek wartości należnej, tj. ppFEV1 (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*)

Ocenę związku **wydolności płucnej, mierzonej wartością FEV1**, ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych na mukowiscydozę przeprowadzono w 16 badaniach włączonych do przeglądu (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020*). We wszystkich badaniach (z wyjątkiem pracy *Mayer-Hamblett 2002*, w której nie zostało to jasno opisane) w analizach statystycznych uwzględniano wyniki pomiarów FEV1 wyrażonych jako procent wartości należnej (ppFEV1). We wszystkich włączonych badaniach wartość ppFEV1 (oceniana jako wartość zmienna w czasie, zgodnie z kolejnymi pomiarami w ramach rutynowych wizyt kontrolnych) była istotnym statystycznie, niezależnym predyktorem śmiertelności/przeżywalności; na ogół autorzy badań podkreślali bardzo silny związek tego parametru ze zmienną objaśnianą. W badaniach, w których podano wartości względnego ryzyka lub hazardu zmniejszenie wartości ppFEV1 o 1 punkt procentowy związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka/hazardu zgonu o 3 do 7% (*Chamnan 2010, Corey 1996, McKone 2006, Keogh 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*). Natomiast zmniejszenie ppFEV1 o 10 p.p. związane było z istotnym statystycznie, podnaddwukrotnym zwiększeniem hazardu zgonu; HR = 2,45 (*Dasenbrook 2010*). Ponadto w analizie jednego z badań wyróżniono subpopulację chorych o genotypie F508del/F508del; związek ppFEV1 w tej subpopulacji chorych był podobny do związku obserwowanego w całej populacji chorych na mukowiscydozę; HR przeżycia = 0,94 na każde zmniejszenie ppFEV1 o 1 p.p. vs HR = 0,939 w całej populacji (*Stephenson 2017*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Ocenę związku **zaostreżeń płucnych** ze śmiertelnością/przeżywalnością przeprowadzono w 10 badaniach włączonych do przeglądu (*Aaron 2015, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Nkam 2017, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015*). W 8 na 10 włączonych badań zaostreżenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności (*Aaron 2015, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015*). Istotny związek zaostreżeń ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę był wykazywany w odniesieniu do zróżnicowanych definicji zaostreżeń, jako hospitalizacje ogółem, hospitalizacje z powodu zaostreżenia płucnego, domowa terapia dożylnymi antybiotykami, hospitalizacje w trakcie których stosowano dożylne antybiotyki; przy czym zaostreżenia zdefiniowane przez hospitalizacje stanowiły na ogół silniejszy predyktor przeżycia niż antybiotykoterapia i.v. prowadzona w warunkach domowych (prawdopodobnie ze względu na łagodniejszy charakter zdarzeń leczonych poza szpitalem). Spośród dwóch badań, w których zaostreżenia płucne nie stanowiły niezależnego predyktora przeżywalności/śmiertelności (*Dasenbrook 2010, Nkam 2017*), w jednym z nich, w którym zaostreżenia definiowano poprzez roczną liczbę kursów antybiotykoterapii i.v., wykazano związek tego parametru klinicznego z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu lub przeszczepienia płuc (*Nkam 2017*). W badaniach, w których podano wartości względnego ryzyka lub hazardu, wystąpienie 1–2 i ≥ 3 zaostreżeń rocznie (w porównaniu do braku zaostreżeń) związane było z istotnym statystycznie, odpowiednio prawie 3-krotnym (HR = 2,98) i ponad 4,5-krotnym (HR = 4,53) zwiększeniem ryzyka/hazardu zgonu (*Stephenson 2015*). W innym badaniu uniknięcie każdego dodatkowego zaostreżenia rocznie związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem szansy zgonu, o 37% (OR = 0,63; *Liou 2001*).

Wpływ zmian w zakresie **wskaźników stanu odżywienia** na śmiertelność/przeżywalność chorych na mukowiscydozę oceniono w badaniach, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*). Parametry te były definiowane w badaniach w sposób zróżnicowany: jako wskaźnik BMI, masa ciała i/lub wskaźnik z-score masy ciała dla wieku (oceniane jako zmienne ciągłe lub z kategoryzacją na wagę w normie, niedowagę i nadwagę). Niemniej, pomimo zróżnicowania sposobu oceny, istotny statystycznie związek wskaźnika stanu odżywienia z przeżywalnością/śmiertelnością wykazano w 11 na 16 włączonych badań (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017*), a w jednym badaniu wniosek dotyczący związku tego parametru ze zmienną objaśnianą uznano

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

za niejednoznaczny (Corey 1996). W badaniach, w których podano wartości względnego ryzyka lub hazardu, zmniejszenie wartości BMI o 1 kg/m² związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka/hazardu zgonu o 12% (McKone 2006), a zmniejszenie masy ciała o 1 kg – o 2% (Keogh 2009).

Stężenie jonów chlorkowych w pocie, jako potencjalny predyktor śmiertelności/przeżywalności chorych na mukowiscydozę uwzględniono tylko w czterech badaniach włączonych do przeglądu (Espel 2018, Liou 2001, McKone 2015, Rosenfeld 1997). W dwóch badaniach nie stwierdzono istotnego związku tego parametru z przeżyciem/śmiertelnością (Rosenfeld 1997, Liou 2001), a wyniki dwóch pozostałych (Espel 2018, McKone 2015) nie były jednoznaczne. W badaniu McKone 2015 wpływ stężenia chlorków wchodził w interakcję z czynnikiem genotypu pacjenta: niższe stężenie chlorków w pocie w momencie rozpoznania choroby było związane z korzyścią w przeżyciu w grupie chorych z mutacjami *CFTR* niesklasyfikowanej pod względem ryzyka, natomiast u chorych zaliczonych do grupy „wysokiego” lub „niskiego” ryzyka związek tego parametru z przeżyciem/śmiertelnością nie był statystycznie istotny. Także w badaniu Espel 2015 związek stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością był zróżnicowany w zależności od genotypu i klasy funkcjonalnej mutacji genu *CFTR*. Istotny statystycznie związek pomiędzy wyższym stężeniem chlorków w pocie a śmiertelnością wystąpił m.in. u chorych o genotypach F508del/F508del i I507del/F508del (obie mutacje klasy II). Z uwagi na fakt, że każde z włączonych badań opierało się na danych zaczerpniętych z rejestrów, pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, analizie mogła zostać poddana jedynie wartość określona w ramach ustalania rozpoznania mukowiscydozy. Badania nie analizowały zatem wpływu na przeżywalność/śmiertelność zmian stężenia chlorków u danego pacjenta lecz różnice pomiędzy pacjentami, którzy różnili się wynikiem testu potowego wykonanego w momencie diagnozy – co ogranicza ich przydatność w walidacji zmiany stężenia chlorków w pocie jako punktu końcowego oceny efektywności klinicznej. Walidację zmian w stężeniu jonów chlorkowych w pocie, z uwzględnieniem wielokrotnych pomiarów u tych samych pacjentów, przeprowadzono natomiast w badaniu Fidler 2016 (nie włączonym do przeglądu z uwagi na brak oceny związku ze śmiertelnością/przeżywalnością), poprzez ocenę związku zmian w stężeniu chlorków ze zmianą w zakresie silnego, istotnego predyktora śmiertelności – parametru ppFEV1. W badaniu Fidler 2016 przeprowadzono metaanalizę badań klinicznych, w których chorych na mukowiscydozę przez co najmniej 14 dni stosowano iwakaftor (8 badań klinicznych II i III fazy, obejmujących łącznie 353 pacjentów, z których 338 włączono do metaanalizy; w tym 32% chorych o genotypie F508del/F508del). Stwierdzono, że w ramach żadnego z badań analizowanych odrębnie redukcja stężenia chlorków w pocie nie była istotnie skorelowana z bezwzględną poprawą FEV1 u indywidualnych pacjentów. Natomiast metaanaliza badań wykazała

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

istotną statystycznie korelację stężenia chlorków w pocie z poprawą ppFEV1; $p < 0,0001$. Wykazano zatem, że zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie u chorych na mukowiscydozę, stanowiące odpowiedź na leczenie modulatorem CFTR, mogą stanowić biomarker pozwalający na predykcję zmian w czynności płuc na poziomie populacji badań.

Wnioski wobec związku poszczególnych punktów końcowych ze śmiertelnością/przeżywalnością są zatem następujące:

- FEV1 – wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością parametru FEV1 wyrażanego jako odsetek wartości należnej, tj. ppFEV1 (16/16 badań);
- zaostrzenia płucne – wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (8/10 badań);
- wskaźniki stanu odżywienia (BMI/masa ciała/wskaźnik z-score masy ciała dla wzrostu) – wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (11/16 badań);
- stężenie chlorków w pocie – badania włączone do przeglądu nie są wystarczające do walidacji tego punktu końcowego (badania rejestrowe uwzględniające ten czynnik brały pod uwagę wyłącznie wynik pomiarów dokonanych w ramach rozpoznania mukowiscydozy); odnaleziono badanie walidacyjne, stanowiące metaanalizę badań klinicznych, w których stosowano iwakaftor; w badaniu tym wykazano, że na poziomie populacji badań zmiana stężenia chlorków w pocie związana z otrzymywanym leczeniem jest istotnie skorelowana (pozwala na wiarygodną predykcję) z czynnością płuc, wyrażoną jako zmiana ppFEV1.

9.3 Wartości minimalnych zmian istotnych klinicznie

Danych dotyczących minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID; ang. *Minimal Clinically Important Difference*) poszukiwano, zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTMiT (*AOTMiT 2016*) dla punktów końcowych ocenianych w skalach i kwestionariuszach (ocena jakości życia, inne wyniki oceniane z perspektywy pacjenta). Dodatkowo podjęto próbę określenia wartości MCID dla punktów końcowych „zastępczych”.

W odniesieniu do **oceny jakości życia** narzędziem rekomendowanym u chorych na mukowiscydozę, tj. w kwestionariuszu CFQ-R, wartość MCID określono dla zmiany w domenie oddechowej – na 4,0

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

punktu u chorych w stanie stabilnym, a u chorych z zaostrzeniem płucnym – na 8,5 punktu (*Quittner 2009*). Wnioskowane leczenie stanowi przewlekłą terapię stosowaną w celu uzyskania generalnej poprawy stanu zdrowia pacjentów (a nie – leczenie zaostrzeń), wobec czego MCID dla poprawy jakości życia w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R (CFQ-R RD; ang. *respiratory domain*) ustalono na poziomie 4 punktów. Wartość MCID dla oceny jakości życia związanej z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych w kwestionariuszu SNOT-22 wyznaczono na 8 punktów (*Chowdhury 2019*). Nie zidentyfikowano natomiast wartości MCID dla zmian QoL ocenianych w kwestionariuszu CFQoL.

W odniesieniu do zmian **natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej**, dowody naukowe zgromadzone w ramach przeglądu walidacyjnego (Załącznik 11.5) wskazują, że nawet najmniejsza zmiana wartości ppFEV1, o jeden punkt procentowy, u pacjenta z mukowiscydozą związana jest z istotną statystycznie poprawą (+1 p.p.) lub pogorszeniem (–1 p.p.) całkowitego przeżycia (zmiana ryzyka zgonu o 3–7%; *Chamnan 2010, Corey 1996, McKone 2006, Keogh 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*); a zmiana ppFEV1 o 10 p.p. modyfikuje ryzyko zgonu aż o 145% (HR = 2,45; *Dasenbrook 2010*). Określenie klinicznie istotnej poprawy FEV1 było jednym z problemów dyskutowanych w ramach warsztatów EMA w 2012 r., prowadzonych w oparciu o dostępne dowody naukowe z udziałem ekspertów w dziedzinie leczenia mukowiscydozy, urzędników EMA oraz przedstawicieli producentów leków i pacjentów. W ramach uzgodnionego stanowiska stwierdzono, że – z uwagi na związek FEV1 ze śmiertelnością – potencjalnie istotna klinicznie jest jakakolwiek istotna statystycznie różnica, względem placebo, jak i aktywnej terapii, przy czym ocenie powinna podlegać zarówno uzyskana poprawa, jak i jej utrzymywanie się w czasie. Ostatecznie jako podstawę do określenia wielkości MCID zaproponowano wielkość odpowiadającą wielkości średniego rocznego spadku FEV1 u chorych. Wg danych dostępnych uczestnikom dyskusji wartość ta była oceniana na 5,8% lub 6,3% (*EMA 2012*); bardziej aktualne dane wskazują na niższe wartości (1,5% u chorych z niewydolnością trzustki – Wielka Brytania; *Caley 2020*). W rekomendacjach AOTMiT wydanych dla innych terapii mukowiscydozy modulujących funkcję CFTR, wskazano z kolei na brak zgodności pomiędzy dokumentami zagranicznych agencji HTA w odniesieniu do wartości MCID dla poprawy w ppFEV1 (wg CADTH – $\geq 5\%$; wg PBAC – $\geq 10\%$) oraz brak jednolitego stanowiska ekspertów klinicznych w tej kwestii (*REK AOTMiT Kalydeco 2019, REK AOTMiT Orkambi 2019*). Do wątpliwości AOTMiT względem różnicy w wyniku oceny ppFEV1 stanowiącego zmianę klinicznie istotną odnieśli się jednak, we wspólnym stanowisku, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc Dzieci, a także eksperci Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i licznych organizacji pacjenckich

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

(Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019). We wspomnianym stanowisku wyjaśniono, że w przypadku mukowiscydozy za sukces terapeutyczny uznawane jest utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub przynajmniej zahamowanie tempa spadku wartości spirometrycznych, a poprawa funkcji płuc wyrażona przez co najmniej 10% wzrost wartości wskaźników spirometrycznych świadczy o „wyjątkowo wysokiej skuteczności leku” (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019). Ostatecznie zatem uznano, że wartość MCID dla zmiany w ppFEV1 nie została dotychczas jednoznacznie określona. Interpretując wyniki badań należy jednak mieć na uwadze, że (na co zwracają uwagę cytowani wyżej eksperci i konsultanci) już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie, a nawet zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych może być uznane za sukces w leczeniu chorych na mukowiscydozę, natomiast wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii.

Wartość MCID dla zmiany w zakresie wskaźników odżywienia u chorych na mukowiscydozę zidentyfikowano dla zmiany wartości wskaźnika BMI. Za analizą weryfikacyjną AOTMiT przyjęto MCID dla BMI wielkości 0,3 kg/m² (AWA Orkambi 2019).

W ocenie stężenia jonów chlorkowych w pocie uzasadnionym punktem odniesienia (dla wartości końcowej w populacji leczonej) wydaje się wartość przyjmowana za diagnostyczną dla mukowiscydozy, tj. 60 mmol/l (Sands 2017a). Natomiast wartość MCID dla zmiany tego parametru nie została jeszcze określona.

9.4 Podsumowanie wyboru punktów końcowych

W oparciu o cytowane uprzednio zalecenia wytycznych HTA AOTMiT, wytyczne EMA dotyczące oceny produktów leczniczych u chorych na mukowiscydozę oraz literaturę naukową dotyczącą obrazu klinicznego mukowiscydozy oraz punktów końcowych stosowanych w ocenie terapii u chorych na mukowiscydozę jako punkty końcowe oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii lekami Kaftrio i Kalydeco wybrano:

1. Istotne klinicznie punkty końcowe, dotyczące mukowiscydozy i jej przebiegu:
 - przeżywalność / śmiertelność;
 - jakość życia (domena oddechowa CFQ-R oraz inne raportowane parametry jakości życia);

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- zaostżenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami);
 - zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych).
2. Inne punkty końcowe o wykazanym, istotnym statystycznie związku ze śmiertelnością/przeżywalnością w populacji chorych na mukowiscydozę, odzwierciedlające medycznie istotne aspekty mukowiscydozy:
- wydolność płuc oceniana poprzez zmianę ppFEV1 lub FEV1 (punkt końcowy uznawany przez EMA za istotny klinicznie; dodatkowo – inne raportowane parametry spirometryczne);
 - wskaźniki stanu odżywienia (BMI lub masa ciała; dodatkowo – inne raportowane wskaźniki odżywienia);
 - stężenie jonów chlorkowych w pocie.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 28. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy [MCID – jeśli dotyczy]	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżywalność /śmiertelność	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do śmiertelności	Krytyczny	Mukowiscydoza jest chorobą prowadzącą do przedwczesnego zgonu*
Jakość życia [zmiana ≥ 4 pkt – CFQ-R RD; ≥ 8 pkt – SNOT]	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do jakości życia	Krytyczny	Mukowiscydoza jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych
Zaostrżenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami)	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby (pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru odkrztuszonej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności; możliwe krwioplucie, utrata łąknienia) • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej) • <u>wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością**</u>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

<p>Wydolność płuc w ocenie spirometrycznej (FEV1, ppFEV1) [MCID – nie ustalono***]</p>	<p><u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego</p>	<p>Krytyczny</p>	<ul style="list-style-type: none"> wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen† punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. przewlekłych, postępujących zmian w układzie oddechowym; niewydolność oddechowa stanowi główną przyczynę zgonu chorych na mukowiscydozę bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej) parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej punkt końcowy rekomendowany jako „istotny klinicznie” w wytycznych EMA punkt końcowy wskazywany jako właściwy wskaźnik skuteczności w zakresie stanu układu oddechowego przez konsultantów krajowych, ekspertów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i stowarzyszenia chorych <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością</u>†† wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen†
<p>Wskaźniki stanu odżywienia (masa ciała, BMI) [BMI: zmiana $\geq 0,3$ kg/m²]</p>	<p><u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego</p>	<p>Ważny</p>	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. niedożywienia powodowanego niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (zapobieganie niedożywieniu) parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością</u>^ wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie wybranych domen†
<p>Stężenie chlorków w pocie [cel: <60 mmol/l]</p>	<p>Punkt końcowy odzwierciedlający istotne aspekty problemu zdrowotnego, skorelowany z istotnym predyktorem śmiertelności (ppFEV1)</p>	<p>Ważny</p>	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy odnoszący się do mechanizmu przyczynowego choroby, tj. dysfunkcji białek CFTR transportujących jony chloru przez błonę komórkową; obecność dwóch mutacji z klasy I-III (w tym F508del i MF) prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego podwyższone stężenie chlorków w pocie stanowi jedno z kluczowych kryteriów rozpoznania mukowiscydozy (≥ 60 mmol/l) punkt końcowy umożliwiający ocenę aktywności białka CFTR (jako transportera jonów chlorkowych), a zatem stanowiący bezpośrednią miarę siły przyczynowego działania wnioskowanej terapii parametr poddany walidacji jako punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających skuteczność modulatora CFTR, poprzez istotną korelację z poprawą ppFEV1^^

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Zdarzenia niepożądane	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>	Krytyczny	Wnioskowana terapia będzie prowadzona przewlekłe, jednocześnie z innymi farmakoterapiami, stosowanymi objawowo
*	z uwagi na czas trwania choroby (przeżycia klikunastoletnie i dłuższe) wymagany okres obserwacji przekracza możliwy horyzont badań klinicznych (i obserwacyjnych - dla leku zarejestrowanego w 2019 r.) – punkt końcowy uwzględniono jednak wśród poszukiwanych wyników ze względu na zalecenia AOTMiT dotyczące wyboru punktów końcowych do analizy klinicznej (AOTMiT 2016);		
**	zaostrzenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015);		
***	wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019);		
†	zgodnie z wynikami przeglądu opublikowanego systematycznego Habib 2015 (patrz też rozdz. 3.7);		
††	wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (16/16) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020);		
^	wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 11 na 16 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017);		
^^	duże badania rejestrowe brały pod uwagę wyłącznie wynik pomiarów stężenia chlorków w pocie dokonanych w ramach rozpoznania mukowiscydozy, wobec czego wyniki przeglądu walidacyjnego nie umożliwiają oceny związku tego punktu końcowego ze śmiertelnością/przeżywalnością; niemniej w metaanalizie badań klinicznych (Fidler 2016) wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1		

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor, stosowanej w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR*, z mutacją MF na drugim allelu genu *CFTR*. Ocena efektywności klinicznej zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.0 (Higgins 2019).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań). Ustalone kryteria PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej terapii Kaftrio + Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu – przegląd systematyczny badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat, homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF)	Pacjenci bez mutacji F508del lub heterozygotyczni – z mutacją F508del i mutacją bramkowania (F/G), funkcji rezydualnej (F/RF) lub nieklasyfikowaną; dzieci w wieku < 12 lat
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Terapia skojarzona eleksaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w postaci do stosowania doustnego, w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco* + leczenie standardowe (objawowe)	Inne terapie – dopuszczono leczenie skojarzone eleksaftorem, tezakaftorem iwakaftorem podawanymi w oddzielnych tabletkach, pod warunkiem zgodności dawkowania oraz częstości podawania poszczególnych leków

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Leczenie standardowe (objawowe) +/- placebo Dodatkowo celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego: badania porównujące terapię skojarzoną tezakaftorem i iwakaftorem (schemat podawania zalecany w ChPL Symkevi) + leczenie standardowe (objawowe) z leczeniem standardowym (objawowym) +/- placebo, w populacji F/F	Inne terapie, nie określone jako standardowe leczenie; leczenie przyczynowe
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżywalność / śmiertelność • jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach) • zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami) • wydolność płuc (ppFEV1, FEV1, inne parametry spirometryczne) • wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, inne wskaźniki stanu odżywienia) • stężenie jonów chlorkowych w pocie • zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) 	Parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub oparte na rejestrach chorych; opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań opublikowanych w formie pełnotekstowej; danych z badań nieopublikowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA i rekomendacjach agencji HTA uwzględnionych w APD** <u>W ramach porównania pośredniego zaplanowano włączenie jedynie badań RCT</u>	Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

* Zalecany schemat dawkowania wg ChPL Kaftrio i Kalydeco: dwie tabletki leku trójskładnikowego (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach; do analizy włączano także badania, w których wymienione substancje czynne stosowano w odrębnych tabletkach;

** uwzględniano wszystkie rekomendacje agencji HTA odnalezione w ramach APD Kaftrio 2021, bez względu na język publikacji

W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe. Do przeglądu włączane będą publikacje w języku polskim lub angielskim.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor stosowanej w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

najmniej 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR*, z mutacją MF na drugim allelu genu *CFTR*, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL Kaftrio.

10.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ mukowiscydozy zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną wnioskowanej terapii należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności, gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia mukowiscydozy ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy przeprowadzić przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji wnioskowanej terapii powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych na wnioskowanych

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

warunkach; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu w/w produktów leczniczych w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych oraz historycznych danych dotyczących refundacji leków (w zależności od dostępności danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia mukowiscydozy w docelowej grupie pacjentów, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych i/lub wytycznych klinicznych (w zależności od dostępności danych).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Oszacowane zostaną koszty substancji czynnych i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie leczenia oraz po jego zakończeniu, z perspektywy NFZ. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować RSS, analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakaافتor
+ iwakaافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

11 Załączniki

11.1 Mutacje minimalnej funkcji wg protokołu badania klinicznego w populacji F/MF

Tabela 30. Mutacje kwalifikowane jako mutacje minimalnej funkcji (MF) wg protokołu badania klinicznego VX17-445-102 (Middleton 2019).

Mutacje MF- kategorie		Mutacje					
Mutacje klasy I (białko CFTR nie jest wytwarzane)	Mutacje nonsensowne (ang. <i>nonsense mutations</i>)	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X	
		S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X	
		W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X	
		G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X	
		Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X	
		W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X	
		E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X	
		R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X	
		L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X	
		E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X	
		Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X	
		Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X	
		E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X	
		W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X	
		Mutacje <i>canonical splice</i>	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
			296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
			296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
			405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	3850-1G→A	4005+1G→A
			405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4374+1G→T
406-1G→A	1525-2A→G		1812-1G→A	3120+1G→A			
621+1G→T	1525-1G→A		1898+1G→A	3121-2A→G			
Małe (≤3 nukleotydów) insercje/delekcje (ins/del), przesuwające ramkę odczytu (<i>frameshift mutations</i>)	182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA		
	306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC		
	306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT		
	365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA		
	394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG		

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Mutacje MF- kategorie		Mutacje				
		442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
		444delA	1259insA	2183AA→G (2183delAA→G)	3007delG	4016insT
		457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
		541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
		574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
		663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
		849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
		935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
	Duże (>3 nukleotydów) insercje/delecje (ins/del) przesuujące ramkę odczytu (<i>frameshift mutations</i>)	CFTRdele1	CFTRdele16-17b	1461ins4		
		CFTRdele2	CFTRdele17a,17b	1924del7		
		CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18	2055del9→A		
		CFTRdele2-4	CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA		
		CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2372del8		
		CFTRdele4-7	CFTRdele21	2721del11		
		CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2991del32		
		CFTR50kdel	CFTRdele22,23	3121-977_3499+248del2515		
		CFTRdup6b-10	124del23bp	3667ins4		
		CFTRdele11	602del14	4010del4		
		CFTRdele13,14a	852del22	4209TGTT→AA		
		CFTRdele14b-17b	991del5			
Mutacje zmiany sensu (<i>missense mutations</i>) i delecje bez zmiany ramki odczytu (<i>in-frame deletion mutations</i>)	Mutacje zmiany sensu (<i>missense mutations</i>) nie odpowiadające <i>in vitro</i> na tezakafktor, iwakafktor lub kombinację tezakafktor/iwakafktor, przy PI [^] >50% i stężeniu chlorków w pocie >86 mmol/litr‡	A46D [†]	I507del	R560S	R1066C	
		G85E	V520F	A561E	L1077P [†]	
		R347P	A559T [†]	Y569D [†]	M1101K	
		L467P [†]	R560T	L1065P	N1303K	

[^] %PI – odsetek heterozygot F508del w rejestrze pacjentów CFTR2 (<http://www.cftr2.org/>, stan na dzień 15.02.2016; za: *Middleton 2019*) z niewydolnością trzustki

[†] Dane niepublikowane (za: *Middleton 2019*)

[‡] Mean sweat chloride of F508del-CFTR heterozygous patients in the CFTR2 patient registry (<http://www.cftr2.org/>, stan na dzień 15.02.2016; za: *Middleton 2019*)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakafktor/tezakafktor/iwakafktor
+ iwakafktor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

11.2 Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej (zachowano kolejność prezentacji poszczególnych dokumentów w rozdziale 3.10). Towarzystwa naukowe / panele eksperckie nieujęte w poniższej tabeli nie zdefiniowały kategorii dowodów naukowych ani rekomendacji w cytowanych dokumentach.

Tabela 31. Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych.

<i>European Cystic Fibrosis Society (ECFS)</i>		
Interpretacja siły zaleceń wg kategorii rekomendacji (wg GRADE)		
Implikacje	Rekomendacja silna	Rekomendacja warunkowa
Dla pacjentów	Większość osób w tej sytuacji życzyłaby sobie realizacji rekomendacji, a tylko nieliczne – nie. Kroki formalne prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby umożliwić poszczególnym pacjentom podjęcie decyzji zgodnej z wyznawanymi wartościami i preferencjami.	Wiele osób w tej sytuacji życzyłoby sobie realizacji rekomendacji, ale również liczne osoby – nie.
Dla klinicystów	Większość pacjentów powinna zostać poddana ocenianej interwencji. Postępowanie zgodnie z tym zaleceniem może być traktowane jako kryterium jakości lub prawidłowości świadczonych usług zdrowotnych.	Należy mieć na uwadze, że właściwe postępowanie może być odmienne w stosunku do poszczególnych pacjentów, a klinicysta musi pomóc pacjentowi w podjęciu decyzji w zgodzie z jego wartościami i preferencjami. Specjalnie opracowane „pomocze” mogą być przydatne w podejmowaniu takiej decyzji.
Dla decydentów	Ta rekomendacja może zostać przyjęta jako zasada postępowania w większości przypadków.	Ustalenie zasad postępowania może wymagać gruntownej dyskusji i zaangażowania wielu zainteresowanych stron.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

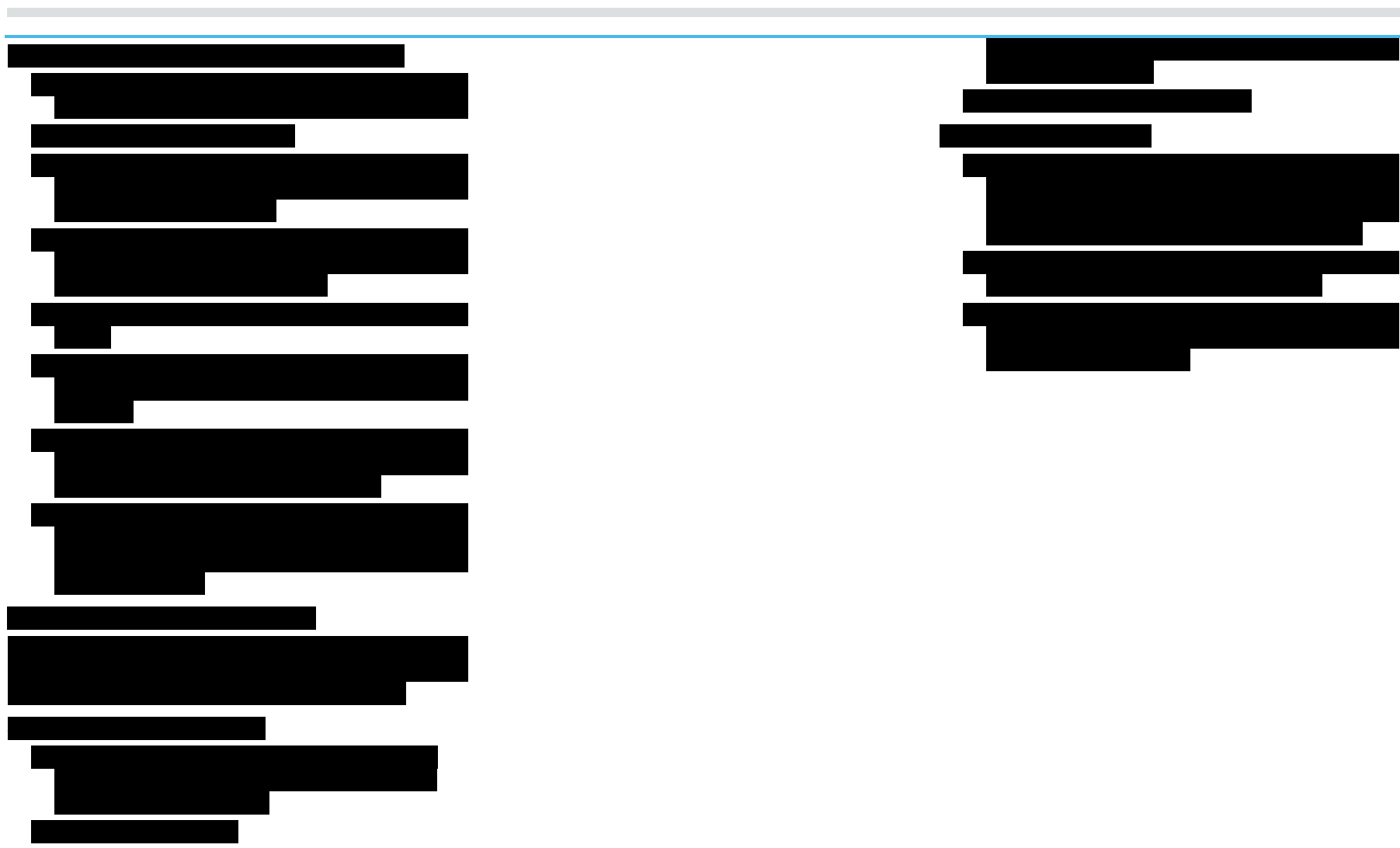
11.3 Wnioskowany program lekowy

Tabela 32. Wnioskowany program lekowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

11.4 Produkty lecznicze i dietetyczne refundowane w docelowej populacji chorych

W tabelach poniżej wykazano leki oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które mogą zostać zastosowane w ramach refundacji w docelowej grupie pacjentów, tj. chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, o genotypie F508del/F508del lub F508del/MF, wraz z określeniem sposobu i poziomu finansowania (stan na dzień 26.01.2021 r.; MZ 21/12/2020). W kolejnych tabelach zamieszczono informacje dotyczące: leków refundowanych na receptę (wykaz A1), środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych na receptę (wykaz A2) oraz leków dostępnych w programie lekowym (wykaz B3).

Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A1. Leki refundowane na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 21/12/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Antybiotyki doustne											
Azithromycinum	Azibiot, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	18,51	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	13,98
Azithromycinum	Azimycin, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,36	19,28	21,91	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	17,38
Azithromycinum	Azimycin, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,25	10,76	13,39	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	8,86

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Azithromycinum	Azithromycin Genoptim, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,53	6,86	9,49	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	4,96
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (400 mg)	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	14,04	14,74	17,08	7,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	13,41
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (800 mg)	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	21,38	22,45	26,40	14,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	19,07
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	24,84	26,08	31,25	22,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	20,25
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml (1500 mg)	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	31,32	32,89	38,84	27,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	25,09
Azithromycinum	AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	13,96	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	9,43
Azithromycinum	AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania	11,34	11,91	14,54	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	10,01

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
doustnego - stałe postacie farmaceutyczne											
Azithromycinum	AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,36	19,28	21,91	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	17,38
Azithromycinum	AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	13,96	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	9,43
Azithromycinum	AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	11,91	14,54	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	10,01
Azithromycinum	AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	18,51	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	13,98
Azithromycinum	Azitrox 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,25	10,76	13,39	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	8,86
Azithromycinum	Azycyna, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,68	17,51	21,46	14,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	14,13
Azithromycinum	Azycyna, granulaty do sporządzania zawiesiny	30 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	19,76	20,75	25,92	22,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	14,92

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	doustnej, 200 mg/5 ml										
Azithromycinum	Azycyna, tabl. powł., 250 mg	6 szt. (2 blist.po 3 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,89	19,83	22,46	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	17,93
Azithromycinum	Azycyna, tabl. powł., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,25	10,76	13,39	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	8,86
Azithromycinum	Macromax, tabletki powlekane, 500 mg	3 tabl.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,01	7,36	9,98	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	5,45
Azithromycinum	Nobaxin, tabl. powł., 500 mg	2 szt. (1 blist.po 2 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,30	12,92	14,82	6,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	11,80
Azithromycinum	Sumamed, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	14,04	14,74	17,08	7,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	13,41
Azithromycinum	Sumamed, tabl. powł., 125 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,41	21,43	22,85	4,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	20,59
Azithromycinum	Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,41	21,43	24,06	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	19,53

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed, tabl. powł., 500 mg	2 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,09	16,89	18,79	6,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	15,77
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,41	21,43	24,06	9,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	19,53
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	25,92	27,22	31,17	14,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	23,84
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	34,56	36,29	41,46	22,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	30,46
Antybiotyki wziewne											
<i>Colistinum</i>	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU	20 fiol.	106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna	324,00	340,20	361,21	361,21	Mukowiscydoza	<1>pierwotna dyskineza rzęsek; <2>zakażenia dolnych dróg oddechowych - profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza	ryczałt	3,20

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Leki mukolityczne											
<i>Dornasum alfa</i>	Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	30 amp.a 2,5 ml	205.2, Leki mukolityczne - dornaza alfa	2374,92	2493,67	2553,34	2553,34	Mukowiscydoza	pierwotna dyskineza rzęsek	ryczałt	3,20
Leki wziewne rozszerzające oskrzela											
<i>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</i>	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,14	19,05	21,78	9,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	15,32
<i>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</i>	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 dawek	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	24,62	25,85	30,33	19,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	30%	16,81
<i>Ipratropii bromidum</i>	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	14,13	14,84	19,31	19,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	3,56
<i>Ipratropii bromidum</i>	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z	11,56	12,14	14,87	9,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	8,41

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
			lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu								
<i>Ipratropii bromidum</i>	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	14,14	14,85	19,32	19,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	3,57
Enzymy trzustkowe											
<i>Enzyma pancreatis</i>	Kreon 25 000, kaps. dojel., 25000 J.Ph.Eur.Lipazy	50 szt. (1 but. po 50 szt.)	13.0, Enzymy trzustkowe	47,41	49,78	57,77	45,35	Mukowiscydoza; Stan po resekcji trzustki	–	bezpłatny do limitu	12,42
<i>Pancreatinum</i>	Lipancrea 16 000, kapsułki, 16000 j.Ph. Eur. Lipazy	60 szt.	13.0, Enzymy trzustkowe	26,77	28,11	34,83	34,83	<1>Mukowiscydoza; Stan po resekcji trzustki	–	bezpłatny do limitu	0,00
Kwas ursodeoksycholowy											
<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	Proursan, kaps., 250 mg	90 szt.	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy	80,89	84,93	95,76	77,26	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby	cholestaza ciężarnych	30%	41,68
<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy	66,96	70,31	81,84	81,84	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość	cholestaza ciężarnych	30%	24,55

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
								wątroby w początkowym stadium choroby			
<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	50 szt.	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy	33,48	35,15	42,92	42,92	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby	cholestaza ciężarnych	30%	12,88

Tabela 34. Produkty dietetyczne refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 21/12/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Dieta	Infatrini, płyn	3000 ml (24 x 125 ml)	250.1, Dieta stosowana w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i dzieci do 6 r.ż.	141,75	148,84	161,71	102,80	Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż. – mukowiscydoza, choroby nowotworowe, wrodzone wady serca	–	ryczałt	62,11
Dieta	Infatrini Powder, proszek	400 g	250.1, Dieta stosowana w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i dzieci do 6 r.ż.	55,44	58,21	68,53	68,53	Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż. – mukowiscydoza, choroby nowotworowe, wrodzone wady serca	–	ryczałt	3,20
Dieta wysokoeenergetyczna	Fortimel Max o smaku truskawkowym, płyn	4 but.po 300 ml (1200 ml)	217.5, Dieta stosowana w mukowiscydozie	48,30	50,72	60,29	60,29	Mukowiscydoza	–	ryczałt	3,20

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Dieta wysokenergetyczna	Fortimel Max o smaku waniliowym, płyn	4 but.po 300 ml (1200 ml)	217.5, Dieta stosowana w mukowiscydozie	48,30	50,72	60,29	60,29	Mukowiscydoza	–	ryczałt	3,20

Tabela 35. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 21/12/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Antybiotyki wziewne									
<i>Tobramycinum</i>	Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml	56 poj.po 4 ml	1081.0, Tobramycinum	6037,20	6339,06	4961,24	B.27.	bezpłatny	0
<i>Tobramycinum</i>	Tobramycin Via pharma, roztwór do nebulizacji, 300 mg/5 ml	56 amp. 5 ml	1081.0, Tobramycinum	4724,99	4961,24	4961,24	B.27.	bezpłatny	0
<i>Tobramycinum</i>	Tobramycyna SUN, roztwór do nebulizacji, 300 mg/5 ml	56 amp. 5 ml	1081.0, Tobramycinum	3024,00	3175,20	3175,20	B.27.	bezpłatny	0

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

11.5 Walidacja punktów końcowych – przegląd badań

Wyszukiwanie: PubMed (w dniu 6.12.2020 r.) oraz referencje w odnalezionych opracowaniach wtórnych i włączonych publikacjach z badań pierwotnych.

Strategia wyszukiwania:

Tabela 36. Walidacja punktów końcowych: strategia wyszukiwania (PubMed).

Lp	Kwerenda	Liczba trafień
#1	cystic fibrosis"[ti] AND (endpoint*[ti] OR "clinical outcome"[ti] OR "clinical outcomes"[ti] OR "clinically relevant"[ti] OR meta-regression[ti] OR metaregression[ti] OR "regression model"[ti] OR "survival model"[ti] OR "mortality model"[ti] OR "survivorship model"[ti] OR "prognostic model"[ti] OR predict*[ti] OR ((pulmonary function[tiab] OR "respiratory function"[tiab] OR FEV1[tiab] OR ppFEV1[tiab] OR "forced expiratory volume"[tiab] OR exacerbation[tiab] OR exacerbations[tiab]) AND (survival[ti] OR mortality[ti] OR death[ti]))	422
#2	"cystic fibrosis"[ti] AND ("mortality"[ti] OR "survival"[ti] OR "risk of death"[ti] OR "clinical outcome"[ti] OR "clinical outcomes"[ti] OR "long-term outcome"[ti] OR "long-term outcomes"[ti])	399
#3	#1 OR #2	638

Kryteria selekcji:

Tabela 37. Walidacja punktów końcowych: kryteria selekcji badań.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> populacja: chorzy na mukowiscydozę badania oceniające metodami statystycznymi związek ze śmiertelnością lub przeżywalnością (zgon, bez względu na przyczynę) co najmniej jednego z następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> FEV1 (w litrach lub w odsetku wartości należnej ppFEV1), zaostrzenia płucne (także zdefiniowane poprzez hospitalizacje związane z zaostrzeniami i leczenie antybiotykami i.v.), BMI (kg/m²), masa ciała lub wskaźnik masy ciała odpowiedniej dla wieku (z-score), 	<ul style="list-style-type: none"> badania obejmujące wyłącznie dzieci badania ograniczone do szczególnych subpopulacji pacjentów (np. chorzy z mukowiscydozą rozpoznaną w wieku dorosłym, pacjenci po transplantacji płuc, oczekujący na transplantację lub z FEV1 <30% wartości należnej, chorzy z cukrzycą, chorzy zakażeni określonym szczepem bakterii, chorzy stosujący określoną interwencję medyczną, pacjenci w stanie zaostrzenia płucnego) badania nie oceniające związku poszukiwanych punktów końcowych ze śmiertelnością lub przeżywalnością, lecz z innymi wynikami, np. z ryzykiem zgonu lub przeszczepu płuc

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie chlorków w pocie; • przeglądy systematyczne badań pierwotnych i badania pierwotne, obejmujące ≥ 1000 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • badania, na podstawie których nie można było stwierdzić, czy związek danego czynnika ze śmiertelnością/przeżywalnością był statystycznie istotny

Włączone badania: Kryteriów włączenia nie spełnił żaden przegląd systematyczny; do przeglądu włączono 19 badań pierwotnych (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Espel 2018, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, McKone 2015, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020*); w tym odnoszące się do następujących punktów końcowych:

- **FEV1:** *Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020*;
- **zaostżenia płucne:** *Aaron 2015, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Nkam 2017, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015*;
- **BMI/masa ciała:** *Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*;
- **stężenie chlorków w pocie:** *Espel 2018, Liou 2001, McKone 2015, Rosenfeld 1997*.

Wyniki: W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące stwierdzonych w badaniach związków pomiędzy poszukiwanymi punktami końcowymi a przeżywalnością/śmiertelnością (zgon bez względu na przyczynę).

Tabela 38. Walidacja punktów końcowych: wyniki badań włączonych do przeglądu (w kolejności od największej liczby pacjentów).

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p>Liou 2020</p> <p><u>Cel:</u> Ocena i modyfikacja modelu 5-letniego przeżycia chorych na CF <i>Liou 2001</i> na kolejnych (nowszych) kohortach pacjentów oraz w oryginalnej kohorcie (z uwagi na możliwość korekty pierwotnych danych).</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥ 6 lat, zarejestrowani w rejestrze CFFPR (USA) w latach 1993–2016.</p> <p>N = 29 251</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia ($p < 0,001$).</p>	<p>Liczba zaostrzeń płucnych w roku poprzedzającym stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor całkowitego przeżycia ($p < 0,001$).</p>	<p>Wskaźnik z-score dla zależności masy ciała od wieku („weight-for-age z-score”) stanowił istotny statystycznie, niezależny predyktor całkowitego przeżycia ($p < 0,001$).</p>	–
<p>Stephenson 2017</p> <p><u>Cel:</u> Obliczenie oszacowań przeżycia w CF za pomocą wystandaryzowanych metod oraz eksploracja różnic pomiędzy populacjami chorych w Kanadzie i USA.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF obserwowani w ramach rejestru CCFR (Kanada) i CFFPR (USA) w latach 1990–2013; ocenę w przeżyciu przeprowadzono w kohorcie „współczesnej”, tj. przy użyciu danych z lat 2009–2013, z uwzględnieniem chorych w wieku ≥ 6 lat.</p> <p>N = 29 209</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia [HR = 0,939 (95% CI: 0,935; 0,943); $p < 0,001$]. Zbliżony wynik uzyskano m.in. w subpopulacji chorych o genotypie F508del/F508del [HR = 0,94 (95% CI: 0,933; 0,945); $p < 0,001$].</p>	–	<p>Niedowaga (percentyl BMI $\leq 12\%$ u dzieci, BMI $< 18,5$ kg/m² u dorosłych) stanowiła istotny, niezależny predyktor przeżycia [vs BMI w normie: HR = 1,48 (95% CI: 1,29; 1,69); $p < 0,001$].</p>	–
<p>Mckone 2015</p> <p><u>Cel:</u> Opis związku pomiędzy stężeniem chlorków w pocie w momencie rozpoznania i genotypu <i>CFTR</i> z wynikami w zakresie śmiertelności, czynności płuc i stanu odżywienia.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CFF (USA) w latach 1996–2009, u których wykonano genotypowanie i pomiar stężenia chlorków w pocie w okresie obserwacji.</p> <p>N = 25 753</p>	–	–	–	<p>W analizie wieloczynnikowej bez kontroli czynnika genotypu niższe stężenie chlorków w pocie (w momencie rozpoznania) było silnie, istotnie statystycznie związane z poprawą przeżycia [< 60 mmol/l: HR = 0,55 (95% CI 0,43; 0,72); 60–< 80 mmol/l: HR = 0,68 (95% CI 0,61; 0,77); $p < 0,001$; vs ≥ 80 mmol/l]. Stężenie chlorków w pocie wykazywało jednak istotną ($p < 0,001$) interakcję z czynnikiem genotypu. W analizie kontrolującej inne zmienne zakłócające, niższe stężenie chlorków w pocie było</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
					związane z korzyścią w przeżyciu w grupie chorych z mutacjami <i>CFTR</i> niesklasyfikowanej pod względem ryzyka [<60 mmol/l: HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,77); $60-80$ mmol/l; HR = 0,51 (95% CI: 0,42; 0,63)], natomiast związek z przeżyciem nie był istotny u chorych o genotypach „niskiego” ani „wysokiego” ryzyka.
<p>Rosenfeld 1997</p> <p><u>Cel:</u> Identyfikacja czynników odpowiadających za różnice w przeżyciu chorych z CF pomiędzy płciami.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Wszyscy pacjenci z CF, którzy odbyli wizytę w jednym z ośrodków zdrowia akredytowanych przez CFF w latach 1988–1992 (tj. uwzględnieni w rejestrze CFF; USA). Do analiz wieloczynnikowych uwzględniających zmienne zależne od czasu (m.in. ppFEV1) włączano chorych obserwowanych przez ≥ 2 lata. Analizy uwzględniające FEV1 i FVC przeprowadzono w subpopulacji chorych w wieku 7–20 lat.</p> <p>N = 21 047</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła silny, istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia [ppFEV1 w zakresie 40-59 vs >80: RR = 11,3 (95% CI: 4,9; 26,3), $p < 0,0001$; ppFEV1 <40 vs >80: RR = 27,5 (95% CI: 11,2; 67,8), $p < 0,0001$].</p>	–	<p>Wskaźnik masy ciała do wieku („z score”) oraz odsetek idealnej masy ciała były istotnie związane z przeżyciem w modelach jedno-czynnikowych, ale nie po uwzględnieniu innych czynników (m.in. wzrostu).</p>	<p>Nie stwierdzono związku pomiędzy przeżyciem a stężeniem chlorku potu, analizowanym jako zmienna niezależna od czasu (tj. oceniana w momencie rozpoznania).</p>
<p>Dasenbrook 2010</p> <p><u>Cel:</u> Określenie, czy wyizolowanie z dróg oddechowych pacjentów z CF opornego na metycylinę szczepu <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) pogarsza ich przeżycie.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CFF (USA) w latach 1996–2008, w wieku 6–45 lat, z wyłączeniem chorych, u których wykryto MRSA w okresie pierwszych 2 lat obserwacji i/lub u których nie przeprowadzono posiewu co najmniej dwukrotnie i/lub obserwowanych krócej niż przez 2 lata.</p> <p>N = 19 833</p>	<p>Spośród wszystkich zmiennych analizowanych w modelu wieloczynnikowym, wartość ppFEV1 (każdy spadek ppFEV1 o 10%) wykazywała najsilniejszy związek z ryzykiem zgonu (HR = 2,45; 95% CI: 2,36; 2,55; $p < 0,001$).</p>	<p>Wyniki modelu uwzględniającego korektę wpływu czynnika zaostrzeń płucnych nie zostały uwzględnione w publikacji, ponieważ nie zmieniały wyników z analizy.</p>	<p>Wyniki modelu uwzględniającego korektę wpływu czynnika masy ciała nie zostały uwzględnione w publikacji, ponieważ nie zmieniały wyników z analizy.</p>	–
<p>Espe1 2018</p> <p><u>Cel:</u> Ocena związków pomiędzy stężeniem chlorków w pocie a</p>	<p>Pacjenci z CF, z mutacją F508del na ≥ 1 allelu genu <i>CFTR</i>, uwzględnieni w rejestrze CFF (USA) w latach</p>	–	–	–	<p>Związek stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością był różnicowany w zależności od</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p>śmiertelnością, specyficznych dla genotypu CF.</p> <p><u>Metodyka</u>: Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>1996–2012, z wyłączeniem chorych z nieudokumentowanym genotypem lub ze stężeniem chlorków w pocie poza zakresem dopuszczalnych wartości (tj. 10–160 mmol/l). Uwzględniono 15 genotypów, podzielonych wg mutacji na 5 klas funkcjonalnych.</p> <p>N = 18 893</p>				<p>genotypu i klasy funkcjonalnej. W modelu z korektą wpływu wieku stężenie chlorków w pocie było istotnie związane ze śmiertelnością; HR = 1,32 (95% CI: 1,12; 1,54) na każde zwiększenie wartości tego parametru o 10 mmol/l; także w analizie wg tercylu stężenia chlorków w pocie pacjenci w najwyższym tercylu wykazywali istotnie wyższą śmiertelność w porównaniu do chorych w tercylu środkowym i najniższym ($p = 0,0117$).</p> <p>W modelu wieloczynnikowym istotny związek pomiędzy stężeniem chlorków w pocie a śmiertelnością wystąpił u chorych z mutacją klasy V o genotypie 2789 + 5G → A/F508del; HR = 1,31 (95% CI: 1,5; 1,62) na każde zwiększenie o 10 mmol/l. U chorych o genotypie <u>F508del/F508del</u> wystąpił istotny statystycznie związek pomiędzy wyższym stężeniem chlorków w pocie a śmiertelnością; HR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,06) na każde zwiększenie stężenia o 10 mmol/l; w analizie wg tercylu w tej subpopulacji chorych stwierdzono trend w kierunku związku pomiędzy stężeniem chlorków a śmiertelnością ($p = 0,064$).</p> <p>Istotny związek ze śmiertelnością poziom chlorków wykazywał też w populacji chorych o genotypie 1507del/F508del (klasa II) [HR = 1,41 (95% CI: 1,01; 1,96)] na</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
					każde zwiększenie stężenia o 10 mmol/l (w analizie wg tercylu p = 0,064) oraz G551D/F508del (klasa III) [HR = 1,1 (95% CI: 1,00; 1,20); p = 0,04]. Wyniki dla pozostałych genotypów uwzględnionych w analizie, w tym wszystkich uwzględnionych mutacji klasy I, nie były istotne statystycznie.
<p>Mckone 2006</p> <p><u>Cel:</u> Ocena wartości prognostycznej genotypu <i>CFTR</i>, w podziale wg kategorii „wysokiego” i „niskiego” ryzyka bazującym na wpływie genotypu <i>CFTR</i> na fenotyp i wytwarzanie białka.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Wszyscy pacjenci z CF włączeni do rejestru CFF (USA) w latach 1993–2002, obserwowani przez >1 rok, z wynikami genotypowania i możliwością klasyfikacji genotypu do klasy funkcjonalnej. Pacjentów, u których na obu allelach genu <i>CFTR</i> występowały mutacje klas I, II lub III zakwalifikowano do grupy „wysokiego ryzyka”, a chorych z co najmniej jedną mutacją w klasie IV lub V – do grupy „niskiego ryzyka”.</p> <p>N = 15 651</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia; HR = 0,96 (95% CI: 0,96; 0,97) na każde zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p.; p <0,001.</p>	–	<p>Wartość BMI stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia; HR = 0,88 (95% CI: 0,86; 0,90) na każde zwiększenie BMI o jeden kg/m²; p <0,001.</p>	–
<p>Mayer-Hamblett 2002</p> <p><u>Cel:</u> Opracowanie modelu przeżycia opartego na najlepszych predyktorach 2-letniej śmiertelności chorych na CF (jako pomocy w kwalifikacji chorych do przeszczepu płuc) oraz porównanie dokładności diagnostycznej modelu własnego z dokładnością szeroko przyjmowanego kryterium ppFEV1 <30%.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CFF (USA), w wieku ≥6 lat w dniu 31.12.1996 r., u których przed tą datą nie przeprowadzono przeszczepienia płuc, którzy odbyli wizytę w ośrodku akredytowanym przez CFF w 1996 r.</p> <p>N = 14 572</p>	<p>Wartość FEV1 w roku poprzedzającym stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor zgonu w ciągu 2 lat; OR = 0,09 (95% CI: 0,07; 0,11) na każde zwiększenie FEV1 o 1 litr (natomiast w uprzednio przeprowadzonych analizach jednoczynnikowych istotnym statystycznie predyktorem 2-letniej śmiertelności była wartość ppFEV1)[^].</p>	<p>Hospitalizacja z powodu zaostrzenia płucnego w roku poprzedzającym stanowiła istotny, niezależny predyktor zgonu w ciągu 2 lat: związek wykazano w porównaniu 1 vs 0 hospitalizacji [OR = 1,60 (95% CI: 1,20; 2,14)] oraz w porównaniu ≥2 vs 0 hospitalizacji [OR = 3,53 (95% CI: 2,73; 4,55)].</p> <p>Domowa terapia antybiotykami i.v. w roku poprzedzającym stanowiła istotny, niezależny predyktor zgonu w ciągu 2 lat w</p>	<p>Percentyl masy ciała w roku poprzedzającym był istotnym predyktorem przeżycia w analizie jednoczynnikowej, jednak nie w modelu wieloczynnikowym (po korekcie wpływu FEV1 i wzrostu).</p>	–

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
			przypadku ≥ 2 kursów takiej terapii (vs 0) [OR = 1,49 (95% CI: 1,18; 1,88)].		
<p>Liou 2001</p> <p><u>Cel:</u> Opracowanie modelu 5-letniej przeżywalności, w celu identyfikacji kluczowych cech klinicznych CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF, żyjący z dnia 1.01.1993 r., w przypadku których w rejestrze CFF (USA) dostępne były dane z obserwacji do dnia 31.12.1997 r., w wieku $\geq 5,5$ roku, nie poddani przeszczepieniu płuc.</p> <p>N = 11 630</p>	<p>Wyższa wartość ppFEV1 stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności ($p < 0,05$); OR = 1,04 na każde zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p.</p>	<p>Wyższa liczba zaostrzeń płucnych stanowiła istotny predyktor zmniejszenia przeżywalności; OR = 0,63 na każde dodatkowe zaostrzenie w roku.</p> <p>Negatywny wpływ każdego dodatkowego zaostrzenia płucnego rocznie był równoważny wpływowi związanemu z obniżeniem ppFEV1 o 12 p.p.</p> <p>Czynnik zaostrzeń wchodził w interakcję z czynnikiem zakażenia <i>B. cepacia</i> (niezależny wpływ zaostrzeń na przeżycie był mniejszy, chociaż nadal się utrzymywał, u chorych zakażonych <i>B. cepacia</i>).</p>	<p>Wyższa masa ciała (wskaźnik z-score dla zależności wzrostu od wieku) stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności; OR = 1,50 na każde zwiększenie masy ciała o jedną jednostkę z-score.</p> <p>Pozytywny wpływ zwiększenia masy ciała o każdą dodatkową jednostkę z-score rocznie był równoważny wpływowi poprawy ppFEV1 o 10 p.p.</p>	<p>Stężenie chlorków w pocie w momencie rozpoznania nie wykazywało istotnego związku z przeżywalnością ($p > 0,05$).</p>
<p>Taylor-Robinson 2020</p> <p><u>Cel:</u> Ocena wielkości wpływu indywidualnego, zmieniającego się w czasie profilu czynności płuc pacjenta z CF na prognozę przeżycia (przeżycie 1 roku) oraz wyodrębnienie wpływu czynnika płci.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CFF (Wielka Brytania), w wieku < 40 lat w dniu ostatniej obserwacji, rasy białej, z co najmniej jednym pomiarem czynności płuc w latach 1996–2015.</p> <p>N = 9741</p>	<p>Ogółem wyższe wartości ppFEV1 oraz wolniejszy spadek ppFEV1 były związane z poprawą przeżycia. Związek pomiędzy czynnością płuc a przeżyciem był przy tym zróżnicowany, z uwagi na zróżnicowanie trajektorii zmian wartości FEV1 u chorych o odmiennych charakterystykach demograficznych i klinicznych. Np. w przypadku 20-letniego pacjenta płci męskiej urodzonego w 1980 r., o genotypie F508del/F508del, różnica ppFEV1 o -10 p.p. związana jest z ponaddwukrotnym zwiększeniem ryzyka zgonu [HR = 2,26</p>	–	–	–

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
		(95% CI: 2,13; 2,41)]. Z kolei pacjentowi, u których następuje coroczny spadek wartości ppFEV1 o 1 p.p., w porównaniu do braku spadku ppFEV1, mają ryzyko zgonu zwiększone ponadtrzykrotnie [HR = 3,67 (95% CI: 3,31; 4,07)]†.			
<p>Keogh 2019</p> <p><u>Cel:</u> Opracowanie dynamicznego modelu przeżycia (2-, 5- i 10-letniego) chorych na CF w oparciu o dane z brytyjskiego rejestru oraz przedstawienie sposobu definiowania i porównywania modeli przeżycia pod względem mocy predykcyjnej.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥ 18 lat, uwzględnieni w rejestrze CFF (Wielka Brytania) w latach 2005–2015.</p> <p>N = 6181</p>	<p>Wyższa wartość ppFEV1 była silnie, istotnie związana ze zmniejszonym hazardem zgonu; HR = 0,97 (95% CI: 0,96; 0,97). Był to najsilniejszy predyktor przeżycia wśród czynników uwzględnionych w badaniu.</p>	<p>Większa liczba dni hospitalizacji, w czasie których stosowano antybiotyki i.v. była silnie, istotnie związana ze zwiększeniem hazardu zgonu, w porównaniach: 15–28 dni vs 0 dni [HR = 1,52 (95% CI: 1,31; 1,76)] oraz ≥ 29 dni vs 0 dni [HR = 2,37 (95% CI: 2,05; 2,74)]. Liczba dni domowej antybiotykoterapii i.v. była słabszym, lecz również istotnym predyktorem zgonu, dla porównania: oraz ≥ 29 dni vs 0 dni [HR = 1,39 (95% CI: 1,20; 1,61)].</p>	<p>Wyższa masa ciała [kg] była silnie, istotnie związana ze zmniejszonym hazardem zgonu; HR = 0,98 (95% CI: 0,97; 0,99).</p>	–
<p>Stanojevic 2019</p> <p><u>Cel:</u> Opracowanie narzędzia klinicznego umożliwiającego dokonanie predykcji rocznego i 2-letniego ryzyka zgonu chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥ 6 lat, uwzględnieni w rejestrze CCFR (Kanada) w latach 1982–2015. Walidację zewnętrzną opracowanego modelu przeżycia przeprowadzono na pacjentach uwzględnionych w rejestrze brytyjskim.</p> <p>N = 4993 (+7450 – walidacja)</p>	<p>Wartość ppFEV1 (uwzględniona w modelu jako $\log_e(ppFEV1/100)$) stanowiła istotny predyktor przeżycia w horyzoncie rocznym i 2-letnim ($p < 0,05$).</p>	<p>Hospitalizacja w trakcie której stosowano antybiotyki i.v. w roku poprzedzającym predykcję stanowiąca istotny predyktor przeżycia w horyzoncie rocznym i 2-letnim ($p < 0,05$).</p> <p>Stosowanie antybiotyków i.v. w warunkach domowych nie zostało uwzględnione w ostatecznym modelu; autorzy badania zwracają uwagę, że zdecydowana większość dożylnych kursów antybiotykoterapii została przeprowadzona w ramach hospitalizacji, a podania domowe</p>	<p>Wartość BMI nie została uwzględniona w ostatecznym modelu (nie stanowiła niezależnego, istotnego predyktora przeżycia).</p>	–

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p>Chamnan 2010</p> <p><u>Cel:</u> Ocena śmiertelności związanej z cukrzycą i wpływu cukrzycy na przeżycie chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku 0–65 lat, uwzględnieni w brytyjskim rejestrze CF w latach 1996–2005, posiadający pełne dane dotyczące wyników klinicznych (ostatecznie, ze względu na brak możliwości oceny spirometrycznej, badana populacja nie objęła małych dzieci; mediana wieku 16 lat, IQR: 10,0–23,3).</p> <p>N = 4234</p>	<p>Wyższa wartość ppFEV1 stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności. Niskie ppFEV1 (<70) związane było ze zwiększonym ryzykiem zgonu vs ppFEV1 ≥70 [HR = 6,14 (95% CI: 3,86; 9,77)] i stanowiło czynnik odpowiadający za największą frakcję (PAF; ang. <i>population attributable fraction</i>) ryzyka zgonu (78%). Pogorszenie ppFEV1 o 1 p.p. związane jest z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu; HR = 1,06 (95% CI: 1,05; 1,07).</p>	<p>–</p> <p>mogą dotyczyć leczenia łagodniejszych zdarzeń.</p>	<p>Wyższa wartość BMI z-score stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności. Niskie BMI (z-score < -0,23) związane było ze zwiększonym ryzykiem zgonu vs BMI z-score > -0,23 [HR = 1,92 (95% CI: 1,43; 2,58)] i stanowiło czynnik odpowiadający za drugą największą (po ppFEV1) frakcję (PAF) ryzyka zgonu (39%). Zmniejszenie wskaźnika BMI z-score o jedną jednostkę związane jest z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu; HR = 1,20 (95% CI: 1,10; 1,31).</p> <p>Wartość BMI w kg/m² nie została uwzględniona w ostatecznym modelu.</p>	<p>–</p>
<p>Stephenson 2015</p> <p><u>Cel:</u> Identyfikacja czynników ryzyka związanych z przeżyciem we współczesnej populacji chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥6 lat, uwzględnieni w kanadyjskim rejestrze w latach 2000–2012, niepoddani przeszczepieniu płuc przed rokiem 2000, posiadających wyniki obserwacji w zakresie poszukiwanych czynników klinicznych.</p> <p>N = 4221</p>	<p>Wartość ppFEV1 była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu; HR = 0,95 (95% CI: 0,94; 0,96) na każde zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p. Niemniej czynnik ten wchodził w istotną statystycznie interakcję z czynnikiem zaostrzeń płucnych: pacjenci z gorszą czynnością płuc byli jednocześnie obciążeni zwiększonym ryzykiem zaostrzeń, w porównaniu do pacjentów z lepszą czynnością płuc.</p>	<p>Roczna częstość zaostrzeń płucnych była najsilniejszym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu; HR = 4,53 (95% CI: 3,19; 6,43) dla ≥3 zaostrzeń w ciągu roku, p < 0,0001; HR = 2,98 (95% CI: 2,14; 4,15) dla 1-2 zaostrzeń w ciągu roku, p < 0,001.</p>	<p>Niedożywienie, zdefiniowane jako niedowaga (BMI poniżej normy dla wieku i wzrostu) była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (w porównaniu z BMI w normie); HR = 2,12 (95% CI: 1,60; 2,82).</p>	<p>–</p>
<p>Corey 1996</p> <p><u>Cel:</u> Ocena częstości, rozpowszechnienia i śmiertelności w kanadyjskiej</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CDPR (Kanada) w latach 1970–1989; analizę czynników ryzyka</p>	<p>Wartość ppFEV1 była najsilniejszym, istotnym, niezależnym predyktorem przeżycia w każdym z testowanych 12 modeli</p>	<p>–</p>	<p>Wskaźnik masy ciała (odsetek wartości należnej dla wieku, płci i wzrostu) stanowił istotny predyktor przeżycia w modelu</p>	<p>–</p>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakftor/iwakftor
+ iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością [†]			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p>populacji chorych na CF w okresie ponad 20 lat oraz ocena względnej istotności poszczególnych czynników demograficznych, diagnostycznych i klinicznych dla przeżywalności.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>przeprowadzono na danych z lat 1985–1989.</p> <p>N = 3795</p>	<p>przeżycia ($p < 0,001$); HR = 2,1 na każdy spadek ppFEV1 o 10 p.p. w modelu jednoczynnikowym; w modelach uwzględniających 2–4 czynników ryzyka zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p. związane było z HR = 0,93 (95% CI: 0,92; 0,94), niezależnie od rodzaju innych uwzględnionych czynników.</p>		<p>jednoczynnikowym; HR = 1,3 na każdy spadek o 5 p.p. W modelach wieloczynnikowych związek masy ciała z przeżyciem był zależny od innych uwzględnionych czynników, zwłaszcza płci i ppFEV1 (brak istotnego związku masy ciała z przeżyciem w modelu uwzględniającym płeć i FEV1, ale istotny związek jeżeli uwzględniono poza wagą wyłącznie płeć, co wg autorów badania wskazuje, że waga stanowi, co najmniej do pewnego stopnia, niezależny predyktor śmiertelności, którego wpływ jest jednak zakłócany czynnikiem płci – chore mają wyższe ryzyko zgonu i są jednocześnie lżejsze, przez co wyodrębnienie wpływu płci od wpływu masy ciała jest trudne).</p>	
<p>Aaron 2015</p> <p><u>Cel:</u> Opracowanie statystycznego modelu, przy użyciu regresji progowej, pozwalającego na szacowanie rocznego ryzyka zgonu chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF, urodzeni po 1970 r, uwzględnieni w kanadyjskim rejestrze; uwzględniono dane do 2010 r.</p> <p>N = 3794</p>	<p>Wartość ppFEV1 (uwzględniona w modelu jako logarytm naturalny z ppFEV1) stanowiła istotny statystycznie predyktor śmiertelności ($p < 0,001$).</p>	<p>Hospitalizacja w roku poprzedzającym (stanowiąca surogat ciężkiego zaostrzenia płucnego; w źródłowym rejestrze hospitalizacje pacjentów z CF były związane prawie wyłącznie z leczeniem zaostrzeń) stanowiła istotny statystycznie predyktor śmiertelności ($p < 0,0001$).</p>	<p>Niedowaga (BMI $< 18,5$ kg/m²) stanowiła istotny statystycznie predyktor śmiertelności ($p < 0,001$).</p>	–
<p>Nkam 2017</p> <p><u>Cel:</u> Reewaluacja czynników prognostycznych w CF i opracowanie punktacji prognostycznej umożliwiającej predykcję zgonu lub przeszczepu płuc w okresie 3 lat u dorosłych</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni we francuskim rejestrze, żyjący i w wieku ≥ 18 lat w dniu 31.12.2010, o znanym statusie przeżycia w dniu 31.12.2013 r., z wyłączeniem chorych poddanych przeszczepieniu</p>	<p>Wartość ppFEV1 była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu 3 lat [OR = 0,97 (95% CI: 0,95; 0,99), $p < 0,001$] a także zgonu lub przeszczepu płuc</p>	<p>Rocznej liczby kursów antybiotykoterapii i.v. nie uwzględniono w wieloczynnikowym modelu przeżywalności (ryzyko zgonu bez przeszczepu), natomiast czynnik ten został zidentyfikowany jako istotny predyktor</p>	<p>Wartość BMI (kg/m²) była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu 3 lat [OR = 0,84 (95% CI: 0,74; 0,96), $p = 0,011$] a także zgonu lub przeszczepu płuc w ciągu 3 lat [OR =</p>	–

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością [†]			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p>chorych (opracowano także model ryzyka zgonu bez przeszczepu).</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>pluc przed 2010 r. i utraconych z obserwacji w latach 2011–2013.</p> <p>N = 2096</p>	<p>w ciągu 3 lat [OR = 0,94 (95% CI: 0,92; 0,95), p < ,0001].</p>	<p>zgonu lub przeszczepienia płuc; OR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), p < 0,001.</p>	<p>0,87 (95% CI: 0,81; 0,93), p < 0,001].</p> <p>Masy ciała (w kg) nie uwzględniono w modelu wieloczynnikowym.</p>	
<p>Fogarty 2012</p> <p><u>Cel:</u> Weryfikacja hipotezy o związku wyższego BMI, wzrostu i stężenia kreatyniny, jako biomarkerów beztłuszczowej masy mięśni, z niższą śmiertelnością oraz ocena, czy różnice w zakresie tych parametrów mogą przyczynić się do różnicy pomiędzy płciami w przeżywalności chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥16 lat, uwzględnieni w brytyjskim rejestrze, którzy odbyli coroczną wizytę w celu oceny stanu zdrowia w 2007 roku i zostali uznani przez lekarza za stabilnych klinicznie. Dane z 2007 r. stanowiły dane wyjściowe; śmiertelność oceniano do końca lipca 2009 r.</p> <p>N = 1517</p>	<p>[Wartość FEV1 została uwzględniona w modelu wieloczynnikowym, jako czynnik modyfikujący związek zmiennych stanowiących główny przedmiot badania (tj. związanych z beztłuszczową masą mięśniową) z przeżywalnością, jednak siły związku FEV1 z przeżyciem nie był przedmiotem oceny, lecz został przyjęty <i>a priori</i>.]</p>		<p>Wartość wskaźnika BMI <20 kg/m² była związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu; OR = 3,94 (95% CI: 2,34; 6,64). Związek ten ulegał osłabieniu, ale po korekcie wpływu czynnika ppFEV1; OR = 2,26 (95% CI: 1,29; 3,98).</p>	
<p>Schechter 2020</p> <p><u>Cel:</u> Ocena pomiędzy dodatnim wynikiem przesiewowego badania w kierunku depresji lub lęku a 5-letnią śmiertelnością chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe, wielośrodkowe.</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥12 lat, poddano przesiewowym testom w kierunku depresji i/lub lęku w ramach badania epidemiologicznego TIDES, podczas rutynowej wizyty kontrolnej w latach 2006–2010, uwzględnieni także w rejestrze CFFPR (USA), niepoddani przeszczepieniu płuc.</p> <p>N = 1005</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny (p < 0,05), niezależny predyktor śmiertelności w analizach dwuczynnikowych (czynnik ten nie był przez autorów badania uwzględniany w modelu wieloczynnikowym z uwagi na potencjalny związek z badanym czynnikiem depresji).</p>	<p>Roczna liczba zaostrzeń leczonych antybiotykami i.v. stanowiła istotny (p < 0,05), niezależny predyktor śmiertelności w analizach dwuczynnikowych (czynnik ten nie był przez autorów badania uwzględniany w modelu wieloczynnikowym z uwagi na potencjalny związek z badanym czynnikiem depresji).</p>	<p>Niedowaga (określana na podst. BMI) stanowiła istotny (p < 0,05), niezależny predyktor śmiertelności w analizach dwuczynnikowych (czynnik ten nie był przez autorów badania uwzględniany w modelu wieloczynnikowym z uwagi na potencjalny związek z badanym czynnikiem depresji).</p>	

* uwzględniano zaostrzenia płucne wg definicji przyjmowanych przez autorów badań, w tym stosowanie antybiotyków i.v. i hospitalizacje związane ze stosowaniem antybiotyków i.v.;

[†] „–” – nie oceniano wpływu tego czynnika na śmiertelność/przeżywalność;

[^] z publikacji nie wynika jasno, czy ocenianym czynnikiem była wartość FEV1 (w litrach), czy ppFEV1 – w analizach jednoczynnikowych wyodrębniono ppFEV1 jako istotny predyktor 2-letniej śmiertelności, a w opisie wyników analizy wieloczynnikowej mowa już o wartości FEV1 w litrach;

[‡] w modelu typu „probit” wartość HR dla zmiany wartości czynnika o jednostkę nie jest stała (zależy od wartości innych czynników), dlatego wyniki HR/RR można podać tylko dla kohorty o zdefiniowanej charakterystyce

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

11.6 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, zakres analizy klinicznej
[REDAKCYJA]	przegląd wytycznych klinicznych, wpływ choroby na jakość życia, niezaspokojone potrzeby medyczne, definicja populacji docelowej, opis ocenianej interwencji, rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji, dobór komparatorów, dobór i walidacja punktów końcowych, zakres analizy klinicznej, załączniki
[REDAKCYJA]	opis problemu zdrowotnego
[REDAKCYJA]	przegląd wytycznych klinicznych
[REDAKCYJA]	liczebność populacji docelowej, zakres analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, kontakt ze Zleceniodawcą analizy

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakakftor/iwakakftor
+ iwakakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Spis Tabel

Tabela 1. Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>)	18
Tabela 2 Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-11 (<i>ICD-11 2019</i>)	18
Tabela 3. Klasy mutacji <i>CFTR</i> , wg sposobu, w jaki zaburzają funkcję białka <i>CFTR</i> (<i>Sands 2017a</i>)	20
Tabela 4. Grupy mutacji <i>CFTR</i> wg stopnia utraty <i>CFTR</i> -zależnego transportu jonów chloru – zmodyfikowana klasyfikacja stosowana w programie badań klinicznych modulatorów <i>CFTR</i> (<i>EMA 2020b</i>)	21
Tabela 5. Normy stężenia chlorków w pocie w zależności od wieku dziecka (<i>Sands 2017a</i>)	24
Tabela 6. Przyczyny wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych testów potowych (<i>Sands 2017a</i>)	24
Tabela 7. Powikłania mukowiscydozy (<i>Mazurek 2020</i>)	26
Tabela 8. Wskaźniki zgonów na mukowiscydozę w Polsce w latach 2000-2016 (<i>Sands 2019</i>)	26
Tabela 9. Objawy mukowiscydozy w momencie rozpoznania w populacji nieobjętej badaniem przesiewowym w zależności od wieku pacjenta (<i>Sands 2017a</i>)	28
Tabela 10. Zakres fenotypów klinicznych związanych z 2 mutacjami genu <i>CFTR</i> (<i>Sands 2017a</i>)	29
Tabela 11. Odsetek osób dorosłych wśród chorych ze zwłóknieniem wielotorbielowatym w Polsce i wybranych krajach wysoko rozwiniętych (<i>Sands 2019</i>)	31
Tabela 12 Liczba zgonów z powodu mukowiscydozy w Polsce w latach 2000-2016 (<i>Sands 2019</i>)	32
Tabela 13. Mutacje genu <i>CFTR</i> występujące najczęściej ($\geq 1\%$ alleli) w populacji europejskiego rejestru (<i>Zolin 2020</i>)	33
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E84 (<i>ZUS 2020</i>)	36
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: E84 (<i>ZUS 2020</i>)	37
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane mukowiscydożą (<i>ZUS 2020</i>)	38
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (<i>ZUS 2020</i>)	39
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu mukowiscydozy (<i>NFZ 2020</i>)	40
Tabela 19. Dane ogólne o kosztach leków w podziale na programy lekowe w Polsce (<i>NFZ 2020</i>)	40
Tabela 20. Roczne koszty mukowiscydozy w Polsce w przeliczeniu na pacjenta (<i>Ameljańczyk 2012</i>)	41
Tabela 21. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor u chorych z CF, u chorych w wieku ≥ 12 lat (<i>Ren 2018</i>)	49
Tabela 22. Przegląd wytycznych klinicznych (2017–2021) dotyczących leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 12 lat i starszych, o genotypie F508del/F508del i F508del/MF	52
Tabela 23. [REDACTED]	59
Tabela 24. [REDACTED]	59

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Tabela 25. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco.	64
Tabela 26. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.	79
Tabela 27. Wnioski z badań włączonych do przeglądu w zakresie związku ppFEV1, zaostrzeń płucnych, stanu odżywienia lub stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych na mukowiscydozę (wg liczebności badanych kohort – od najliczniejszych).	95
Tabela 28. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	102
Tabela 29. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej terapii Kaftrio + Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu – przegląd systematyczny badań pierwotnych.	105
Tabela 30. Mutacje kwalifikowane jako mutacje minimalnej funkcji (MF) wg protokołu badania klinicznego VX17-445-102 (Middleton 2019).	109
Tabela 31. Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych.	111
Tabela 32. Wnioskowany program lekowy [REDACTED] [REDACTED]	112
Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A1. Leki refundowane na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 21/12/2020)	115
Tabela 34. Produkty dietetyczne refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 21/12/2020).	122
Tabela 35. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 21/12/2020)	123
Tabela 36. Walidacja punktów końcowych: strategia wyszukiwania (PubMed)	124
Tabela 37. Walidacja punktów końcowych: kryteria selekcji badań	124
Tabela 38. Walidacja punktów końcowych: wyniki badań włączonych do przeglądu (w kolejności od największej liczby pacjentów)	126

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania mukowiscydozy po badaniu przesiewowym (<i>Sands 2019</i>).	23
---	----

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Piśmiennictwo

- Aaron 2015** Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(11):1336-1345.
- Ameljańczyk 2012** Ameljańczyk T, Czech M, Bator M. Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients-reported data. *jhpor*, 2012, 2, 34-40.
- Angelis 2015** Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res.* 2015 Sep 28;15:428.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online na stronie: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
Data ostatniego dostępu: 17.09.2019 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Kalydeco 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.45.2019. Data ukończenia: 04.10.2019 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6223-176-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2021 r.
- AWA Orkambi 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.36.2019. Data ukończenia: 05.09.2019 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6152-143-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2021 r.
- Breuer 2018** Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Nov;12(11):905-917.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH reimbursement review: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. Last Updated: December 17, 2020. Project Number: SR0673-000. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- Caley 2020** Caley L, Smith L, White H, Peckham DG. Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: Data from the UK CF registry. *J Cyst Fibros.* 2020 May 4:S1569-1993(20)30121-1.
- Castellani 2017** Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Jan;74(1):129-140.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Castellani 2018** Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178.
- CFF 2019** United States Cystic Fibrosis Foundation (CFF). 2018 Patient Registry Annual Report. August 2019. Dostęp online: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
Data ostatniego dostępu: 12.01.2021 r.
- Chamnan 2010** Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010; 33(2):311-316.
- Chevreur 2015** Chevreur K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G; BURQOL-RD Research Network. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros.* 2015 May;14(3):384-91.
- Chevreur 2016** Chevreur K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G, Péntek M, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. *Eur J Health Econ.* 2016 Apr;17 Suppl 1:7-18.
- Chowdhury 2019** Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, Smith TL. Does Medical Therapy Improve SinoNasal Outcomes Test-22 Domain Scores? An Analysis of Clinically Important Differences. *Laryngoscope.* 2019 Jan;129(1):31-36.
- ChPL Kaftrio** Charakterystyka produktu leczniczego Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane, ostatnia zmiana z dnia 9 grudnia 2020 r., dostępna na stronie Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
Data ostatniego dostępu: 26.01.2021 r.
- ChPL Kalydeco** Charakterystyka produktu leczniczego Kalydeco 150 mg tabletki powlekane, ostatnia zmiana z dnia 22 stycznia 2021 r., dostępna na stronie Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
Data ostatniego dostępu: 26.01.2021 r.
- Clancy 2018** Clancy JP. Rapid therapeutic advances in CFTR modulator science. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Nov;53(S3):S4-S11.
- Corey 1996** Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143(10):1007-1017.
- Corriveau 2018** Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Nov;24(6):574-578.
- Cutting 2006** Cutting G, R: Causes of Variation in the Cystic Fibrosis Phenotype. *Ann Nestlé [Engl]* 2006;64:111-117.
- Dasenbrook 2010** Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA* 2010; 303(23):2386-2392.
- Davies 2018** Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1599-1611.
- Davies 2020** Davies G, Rowbotham NJ, Smith S, Elliot ZC, Gathercole K, Rayner O, Leighton PA, Herbert S, Duff AJ, Chandran S, Daniels T, Nash EF, Smyth AR. Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. *J Cyst Fibros.* 2020 May;19(3):499-502.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Dębska 2015** Dębska G, Mazurek H. Factors related to changes in the quality of life among Polish adolescents and adults with cystic fibrosis over a 1-year period. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Dec 15;9:1763-70.
- EMA 2009** European Medicines Agency (EMA). Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. London, 22 October 2009. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis>
Data ostatniego dostępu: 30.12.2020 r.
- EMA 2012** European Medicines Agency (EMA). Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials. European Medicines Agency, London, 27-28 September 2012. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/events/workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials>
Data ostatniego dostępu: 06.01.2021 r.
- EMA 2019** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation: Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 25 February 2019, EMA/828204/2018. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 04.01.2021 r.
- EMA 2020a** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report: Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor), Treatment of cystic fibrosis. 21 August 2020, EMADOC-1700519818-500857, EMA/OD/0000020155. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 04.01.2021 r.
- EMA 2020b** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report – Kaftrio. EMA/385871/2020 Rev.1, 10 July 2020. Dostępny online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio> (plik “Kaftrio: EPAR – Public assessment report”).
Data ostatniego dostępu: 04.01.2021 r.
- Espel 2018** Espel JC, Palac HL, Bharat A, Cullina J, Prickett M, Sala M, McColley SA, Jain M. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. *J Cyst Fibros* 2018; 17(1):34-42.
- FDA 2019** U. S. Food and Drug Administration (FDA). FDA News Release: FDA approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis. For immediate release: October 21, 2019. Dostęp online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-breakthrough-therapy-cystic-fibrosis>
Data ostatniego dostępu: 04.01.2021 r.
- FDA Symdeko** U. S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. New Drug Application (NDA): 210491. Company: VERTEX PHARMS INC. Original Approvals or Tentative Approvals. Dostęp online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- Fidler 2016** Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV(1) in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2017; 16(1):41-44.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Flume 2019** Flume PA, Suthoff ED, Kosinski M, Marigowda G, Quittner AL. Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019 Sep;18(5):737-742.
- Fogarty 2012** Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest* 2012; 142(3):712-717.
- G-BA 2020a** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B). Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2020. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/#nutzenbewertung>
Data ostatniego dostępu: 26.01.2021 r.
- G-BA 2020b** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/586/>
Data ostatniego dostępu: 26.01.2021 r.
- G-BA 2020c** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, heterozygot (AWG A). Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2020. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/#nutzenbewertung>
Data ostatniego dostępu: 26.01.2021 r.
- G-BA 2020d** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/585/>
Data ostatniego dostępu: 26.01.2021 r.
- Goss 2007** Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007 Apr;62(4):360-7.
- Habib 2015** Habib AR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Mar;12(3):420-8.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco.
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Higgins 2019** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 6.0 [aktualizacja 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://training.cochrane.org/handbook/current?fbclid=IwAR3dHq7dt1er5xnEBUN-ZISs8W7Oa3vIBWvsSyT0DwUmH8mpSmR0lvRqoKu0>.
Data ostatniego dostępu: 26.05.2020 r.
- IQWiG 2020a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 999. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-18, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-18-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-homozygous-for-the-f508del-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13389.html>
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- IQWiG 2020b** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1008. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-77, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-77-ivacaftor-combination-with-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-12-years-and-older-f508del-mutation-homozygous-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.13403.html>
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- IQWiG 2020c** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1001. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MFMutation, heterozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-20, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-20-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-heterozygous-for-f508del-and-mf-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13391.html>
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- IQWiG 2020d** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1010. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-83, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-83-ivacaftor-combination-with-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-12-years-and-older-f508del-mutation-heterozygous-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.13404.html>
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- KE Kaftrio** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Kaftrio. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1468.htm>
Data ostatniego dostępu: 04.01.2021 r.
- KE Kalydeco** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Kalydeco. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h782.htm>
Data ostatniego dostępu: 04.01.2021 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- KE Symkevi** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Symkevi. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1306.htm>
Data ostatniego dostępu: 04.01.2021 r.
- Keating 2017** Keating C, Poor AD, Liu X, Chiuhan C, Backenroth D, Zhang Y, DiMango E. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. *J Cyst Fibros.* 2017 Jan;16(1):78-84.
- Keogh 2019** Keogh RH, Seaman SR, Barrett JK, Taylor-Robinson D, Szczesniak R. Dynamic Prediction of Survival in Cystic Fibrosis: A Landmarking Analysis Using UK Patient Registry Data. *Epidemiology* 2019; 30(1):29-37.
- Konstan 2007** Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2007 Aug;151(2):134-9, 139.e1.
- Konstan 2012** Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012 Sep;11(5):405-11.
- Liou 2001** Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153(4):345-352.
- Liou 2020** Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, Adler FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep* 2020; 10(1):6602.
- Mayer-Hamblett 2002** Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(12 Pt 1):1550-1555.
- Mazurek 2020** Mazurek H, Mejza F. Interna. Mukowiscydoza. *Medycyna Praktyczna dla lekarzy.* Dostęp online pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>
Data ostatniego dostępu: 28.12.2020
- McCague 2019** McCague AF, Raraigh KS, Pellicore MJ, Davis-Marcisak EF, Evans TA, Han ST, Lu Z, Joynt AT, Sharma N, Castellani C, Collaco JM, Corey M, Lewis MH, Penland CM, Rommens JM, Stephenson AL, Sosnay PR, Cutting GR. Correlating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function with Clinical Features to Inform Precision Treatment of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 May 1;199(9):1116-1126.
- McKone 2006** McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130(5):1441-1447.
- McKone 2015** McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros* 2015; 14(5):580-586.
- Middleton 2019** Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.
- Mielus 2019** Mielus M, Walicka-Serzysko K, Sands D. Rozpoznawanie i leczenie mukowiscydozy. Podsumowanie wytycznych European Cystic Fibrosis Society 2018. *Medycyna Praktyczna.* Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/inne/210289,rozpoznawanie-i-leczenie-mukowiscydozy-wytyczne2018>

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Data ostatniego dostępu: 30.12.2020 r.

- MZ 08/01/2021** 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).
- MZ 21/12/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
- NFZ 2020** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 28.12.2020 r.
- NHS 2020** National Health Service (NHS) England. Clinical Commissioning Urgent Policy Statement: Cystic fibrosis modulator therapies access agreement for licensed mutations. Document first published: 21 August 2020. Dostępny online: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-urgent-policy-statement-cystic-fibrosis-modulator-therapies-access-agreement-for-licensed-mutations/>
Data ostatniego dostępu: 28.12.2020 r.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cystic fibrosis: diagnosis and management: NICE guideline. Published: 25 October 2017. Dostęp online: www.nice.org.uk/guidance/ng78.
Data ostatniego dostępu: 28.12.2020 r.
- NICE 2020a** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661]. Project information. Informacje dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10566>
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- NICE 2020b** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Data collection agreement. Informacje dostępne online: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- NICE Pathways 2020** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pulmonary management in cystic fibrosis. NICE Pathway last updated: 12 June 2020. Dostępne online: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cystic-fibrosis> [Dostęp w dniu 13.10.2020].
- Nkam 2017** Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocine MN. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16(6):702-708.
- O'Sullivan 2009** O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1891-904.
- Paranjape 2018** Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev.* 2018 Jan;25:64-72.
- PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Agenda: March 2021 PBAC Meeting. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/march-2021-pbac-meeting>
Data ostatniego dostępu: 26.01.2021 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Quittner 2009** Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kiriara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1610-1618.
- Quittner 2014** Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yüksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1090-7.
- Quittner 2016** Quittner AL, Saez-Flores E, Barton JD. The psychological burden of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Mar;22(2):187-91.
- Rachel 2020** Rachel, M., Topolewicz, S., Śliwczyński, A., & Galiniak, S. (2020). Managing Cystic Fibrosis in Polish Healthcare. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7630.
- Ratjen 2012** Ratjen F, Grasemann H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(5):614-27.
- Ratnayake 2020** Ratnayake I, Ahern S, Ruseckaite R. A systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs) in cystic fibrosis. *BMJ Open*. 2020 Oct 1;10(10):e033867.
- RBH 2020** Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. 2020. 8th edition. Available on www.rbht.nhs.uk/childrencf
- REK AOTMiT Kalydeco 2019** Rekomendacja nr 86/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6223-176-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 27.12.2020 r.
- REK AOTMiT Orkambi 2019** Rekomendacja nr 79/2019 z dnia 20 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6152-143-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 27.12.2020 r.
- Ren 2018** Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, DeNagel R, Guill M, Hoag J, Lipton A, Newton T, Peters S, Willey-Courand DB, Naureckas ET. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Mar;15(3):271-280.
- Rosenfeld 1997** Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145(9):794-803.
- Rosenfeld 2007** Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug 1;4(4):299-301.
- Sands 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. *Pediatrics Polska* 92 (2017) 431-445.
- Sands 2017b** Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2. *Pediatrics Polska* Volume 92, Issue 5, September–October 2017, Pages 602-614.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Sands 2019** Sands D. (red.), Kozierekiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. Dostęp online: https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- Sawicki 2012** Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jun;47(6):523-33.
- Sawicki 2019** Sawicki GS & al. Burden of Illness in People ≥ 12 Years of Age With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation. Presented at the 33rd Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Nashville, TN, USA, 31 October-2 November 2019.
- Schechter 2020** Schechter MS, Ostrenga JS, Fink AK, Barker DH, Sawicki GS, Quittner AL. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. *J Cyst Fibros* 2020.
- Scotet 2020** Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6):589. Published 2020 May 26.
- Stanojevic 2019** Stanojevic S, Sykes J, Stephenson AL, Aaron SD, Whitmore GA. Development and external validation of 1- and 2-year mortality prediction models in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
- Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Dzieci oraz organizacji pacjenckich zrzeszonych w MukoKoalicji: Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą, Fundacji MATIO, Fundacji „Podaruj Oddech”, Fundacji MUKOHELP, Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą Oddział w Gdańsku w sprawie Rekomendacji nr 86/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Rabka-Zdrój, Warszawa, Poznań, dn. 04.11.2019 r. Dostęp online: <https://pcfs.pl/wp-content/uploads/2019/11/stanowisko-Kalydeco.pdf>
Data ostatniego dostępu: 03.01.2021 r.
- Stephenson 2015** Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, Stanojevic S. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J* 2015; 45(3):670-679.
- Stephenson 2017** Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, Ostrenga J, Fink AK, Elbert A, Goss CH. Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017; 166(8):537-546.
- Szczesniak 2017** Szczesniak R, Heltshe SL, Stanojevic S, Mayer-Hamblett N. Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros.* 2017 May;16(3):318-326.
- Taylor-Cousar 2019** Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, McKee CM, Waltz D, Moskowitz SM, Savage J, Xuan F, Rowe SM. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019 Jun 17;5(2):00082-2019.
- Taylor-Robinson 2020** Taylor-Robinson D, Schlüter DK, Diggle PJ, Barrett JK. Explaining the Sex Effect on Survival in Cystic Fibrosis: a Joint Modeling Study of UK Registry Data. *Epidemiology* 2020; 31(6):872-879.
- Tomaszek 2019** Tomaszek L, Dębska G, Cepuch G, Kulpa M, Pawlik L, Broniatowska E. Evaluation of quality of life predictors in adolescents and young adults with cystic fibrosis. *Heart Lung.* 2019 Mar-Apr;48(2):159-165.
- Walkowiak 2009** Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D, Skorupa W, Milanowski A, Nowakowska A, Orlik T, Korzeniowska-Eksterowicz A, Lisowska A, Cofta S, Minarowska A, Piotrowski R, Popiel A, Rachel M,

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Sobczyńska-Tomaszewska A, Staszak-Kowalska R, Teisseyre M, Trawińska-Bartnicka M, Walicka-Serzysko K, Witt M, Woś H. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. Standardy medyczne. *Pediatrics* 2009. T. 6. 352-378.

Wojtaszczyk 2017

Wojtaszczyk A, Glajchen M, Portenoy RK, Berdella M, Walker P, Barrett M, Chen J, Plachta A, Balzano J, Fresenius A, Wilder K, Langfelder-Schwind E, Dhingra L. Trajectories of caregiver burden in families of adult cystic fibrosis patients. *Palliat Support Care*. 2018 Dec;16(6):732-740.

Zolin 2020

ECFSPR Annual Report 2018, Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, van Rens J et al, 2020. Dostęp online: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>

Data ostatniego dostępu: 22.01.2021 r.

ZUS 2020

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .

Data ostatniego dostępu: 28.12.2020 r.

**Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*