



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

„Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru
w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.16.2021

Data ukończenia: 26.05.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.) art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

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

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

ppFEV1	ang. percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second, procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RBH NHS	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SoC	ang. standard of care, standard postępowania z pacjentem
SwCl	ang sweat chloride, chlorki w pocie
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEZ	tezakaftor
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	48
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	48
4.2.1.2. Opracowanie wtórne Southern 2020	48
4.2.1.3. Badania pierwotne – populacja heterozygot F/MF	53
4.2.1.4. Populacja homozygotyczna F/F – porównanie pośrednie wnioskodawcy	61

4.2.1.5.	Podsumowanie analizy klinicznej	68
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	69
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	69
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	75
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	76
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	76
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	77
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	77
5.2.1.	Wyniki analizy progowej	77
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	79
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	79
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	79
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	79
5.4.	Komentarz Agencji	79
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	80
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	85
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	89
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	90
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	92
11.	Kluczowe informacje i wnioski	95
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	99
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	100
14.	Źródła.....	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.03.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.211.2021.8.PBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902,
 - Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201.
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75 mg iwakaftor + 50 mg tezakaftor + 100 mg eleksakaftor, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902 - [REDACTED]
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlandia

Wnioskodawca

Vertex Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.
ul. Ludwika Waryńskiego, 3A
00-645, Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.03.2021 r., znak PLR.4500.211.2021.8.PBO (data wpływu do AOTMiT 29.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902,
- Kalydeco 150 mg, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201,

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.04.2021 r., znak OT.4231.16.2021.MKS.15.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 5.05.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leków 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, [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, 04.02.2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leków 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, [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, 04.02.2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leków 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, [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, 12.02.2021 r.
- Analiza wpływu na budżet płatnika dla leków 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, [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, 11.02.2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leków 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, [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, 11.02.2021 r.
- Aneks do analizy. 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, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, 18.02.2021 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Kaftrio

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902
Kod ATC	R07AX32 - inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego
Substancja czynna	iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF)
Dawkowanie	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 co najmniej jednej mutacji F508del zalecana dawka to dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletką zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	ELX i TEZ 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 cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA 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. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

Źródło: ChPL Kaftrio

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Kalydeco

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kalydeco, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201
Kod ATC	R07AX02 - inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego
Substancja czynna	iwakaftor
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF)

Dawkowanie	<p>Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody, w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu CFTR.</p> <p>Dawkowanie iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej:</p> <p><u>Dawka poranna</u> - dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50mg tezakaftoru i 100mg eleksakaftoru</p> <p><u>Dawka wieczorna</u> - jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru</p>
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji brankowania (wymienionych w punkcie 4.1) powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału.</p> <p>Iwakaftor zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji R117H genu CFTR, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki.</p> <p>Odpowiedzi obserwowane in vitro dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję białka CFTR z mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi.</p> <p>Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych, szczególnie chlorkowych istotnych w przebiegu mukowiscydozy nie został dokładnie poznany.</p>

Źródło: ChPL Kalydeco

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Kaftrio

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21 sierpnia 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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 mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).
Status leku sierocego	tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.</p>

Źródło: ChPL Kaftrio

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Kalydeco

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

Źródło: ChPL Kalydeco

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Dodatkowo, w ChPL Kalydeco wspomniano, iż podmiot odpowiedzialny został zobowiązany po wprowadzeniu produktu do obrotu do wykonania następujących czynności zgodnie z określonym harmonogramem: długoterminowe badanie skuteczności porównujące progresję choroby u dzieci z mukowiscydozą, z określoną mutacją bramkowania mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), w wieku od 2 do 5 lat w chwili rozpoczęcia leczenia produktem Kalydeco, z progresją choroby u dzieci z mukowiscydozą, z dopasowanej podgrupy, które nigdy nie otrzymywały produktu Kalydeco (raport końcowy: grudzień 2023). Lek Kalydeco został dopuszczony przez EMA do obrotu w ramach procedury rejestracji przyspieszonej (ang. accelerated approval), oznacza to, że jest to lek o dużym znaczeniu dla zdrowia publicznego.

Zgodnie z art. 16 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008, podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w dniu 26 sierpnia 2020 r. wniosek o rozszerzenie wskazania Kaftrio na pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR, niezależnie od drugiego allelu. Dane dotyczące skuteczności podsumowano z badania 104, które przeprowadzono u pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mutacją bramkującą (G) lub mutacją rezydualną (RF) (genotypy F/G i F/RF). Analogiczną procedurę rozszerzenia wskazania na pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych

z najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR, przeszedł leku Kalydeco w oparciu o tożsame badanie jak w przypadku leku Kaftrio.

Decyzją CHMP (ang. Committee for Orphan Medicinal Products) z 25 marca 2021 r. działającego w ramach EMA, przyjęto rozszerzenie istniejących wskazań produktu leczniczego Kaftrio i Kalydeco, a szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania tych produktów zostały opisane w zaktualizowanych dokumentach ChPL i EPAR¹.

W HPI (Highlights of Prescribing Information) Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) zarejestrowane wskazanie leku Kaftrio dotyczy pacjentów w wieku 12 lat i starszych z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR². Natomiast w przypadku Kalydeco,

FDA dokonała rejestracji leku we wskazaniu uwzględniającym leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych tylko z jedną mutacją w genie CFTR, który reaguje na iwakaftor w badaniach klinicznych i/lub in vitro³.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kaftrio nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Należy podkreślić, że do Agencji wpłynęło zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydania zgody na refundację produktu Kaftrio w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia z mutacją genu F508del w ramach importu docelowego, jednak zlecenie wycofano.

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

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

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące Kaftrio i Kalydeco

Nr i data wydania	Opinia RP
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2019 z 14 października 2019 r.</p> <p>SRP/88/2019/kalydeco</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalydeco (ivacaftorum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606, • Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205, • Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem opracowania programu opieki koordynowanej nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą. Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za konieczne znaczące obniżenie ceny leku.</p> <p>Rada uważa, że stosowanie leku powinno stanowić element kompleksowego programu skoordynowanej opieki nad chorymi z mukowiscydozą.</p>
<p>Rekomendacja nr 86/2019 z 17 października 2019 r.</p> <p>REK/86/2019/kalydeco</p>	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalydeco (iwakaftor), granulaty w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205; • Kalydeco (iwakaftor), granulaty w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103;

¹ Kaftrio: EPAR – Variation, z dnia 25 marzec 2021 r., https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf

Kalydeco: EPAR – Variation z dnia 25 marzec 2021 r., https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0089-epar-assessment-report-variation_en.pdf

² Highlights of Prescribing Information Trifakta FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212273s000lbl.pdf

³ Highlights of Prescribing Information Kalydeco FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

Nr i data wydania	Opinia RP
	<p>• Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606, w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2015 z 22 czerwca 2015 r.</p> <p>SRP/92/2015/kalydeco</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor), tabl. powl., 150 mg, 56 szt., kod EAN 5909991200725, w ramach programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”.</p> <p>Uzasadnienie: Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) dla stosowania produktu Kalydeco wielokrotnie przekracza próg przyjęty w Polsce dla technologii efektywnych kosztowo. Rozpatrywany lek jest finansowany w zaledwie 1 kraju (Grecji) o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita, w pozostałych 6 nie jest finansowany ze środków publicznych. W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.”</p>
<p>Rekomendacja nr 54/2015 z 22 czerwca 2015 r.</p> <p>REK/54/2015/kalydeco</p>	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) tabl. powl.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84".</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz oceny ekonomicznej i potencjalnych kosztów stosowania wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych w ramach proponowanego programu.”</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

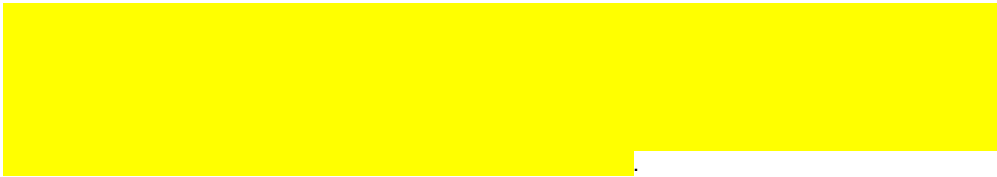
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania Kaftrio

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





























Tabela 7. Wnioskowany sposób finansowania Kalydeco

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	włączenie do obecnie istniejącej grupy limitowej „1216. Iwakaftor”

<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	
---	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 8. Wnioskowane wskazanie

	
	 <ol style="list-style-type: none"> 1)  2)  3)  4)  5)  
	
	 <ol style="list-style-type: none"> 1)  2)  3)  4)  5)  6)  7)  8) 
	 <ol style="list-style-type: none"> 1)  2)  3)  4) 

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania leku Kaftrio jak i jego aktualne rozszerzenie, które tym samym stało się analogicznym wskazaniem jak w przypadku wnioskowanej prezentacji leku Kalydeco, obecnie w Polsce nie jest objęty refundacją żaden produkt leczniczy, który ma to samo wskazanie i przeznaczenie oraz zbliżony mechanizm działania do wnioskowanej terapii. Kalydeco, był już przedmiotem oceny Agencji i pomimo rozbieżnych stanowisk Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości, jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy ICD-10 E84” od listopada 2020.

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

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 E84 –zwłóknienie torbielowate.

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

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

AWA OT.4331.45.2019, Mazurek 2020

Rozpoznanie

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

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

Dodatkowym narzędziem diagnostycznym są badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy (CF NBS), które zostały wprowadzone w 2009 r. w całej Polsce. Badanie to nie zwalnia jednak z czujności diagnostycznej. Istnieje bowiem możliwość wystąpienia przypadków dzieci „ominiętych przez przesiew” (nawet do 5%). Obecnie w Polsce stosowana jest strategia IRT/DNA, polegająca na pobraniu kilku kropel krwi na specjalną bibułę filtracyjną, a następnie w laboratorium badane jest stężenie immunoreaktywnej trypsyny (IRT). Stężenie przekraczające 99,4 centyli jest wskazaniem do badania genetycznego tej samej próbki krwi w kierunku obecności zmutowanych alleli genu CFTR. W przypadku obecności mutacji w jednym lub obu allelach genu CFTR dziecko wzywane jest do ośrodka referencyjnego na konsultację weryfikacyjną. Po potwierdzeniu rozpoznania pacjent zostaje objęty opieką specjalistyczną ośrodka mukowiscydozy. Rodzeństwo nowo rozpoznanych pacjentów powinno być również wezwane do ośrodków referencyjnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia choroby. Obecnie stosowany w Polsce schemat IRT/DNA z rozszerzonym panelem analizy DNA daje możliwość wczesnego rozpoznania CF, nawet u dzieci z prawidłowymi wartościami testów potowych. Wczesne rozpoznanie pozwala na włączenie leczenia żywieniowego i fizjoterapii często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, co korzystnie wpływa na rokowanie.

KOMPAS 2017, Mazurek 2020

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

Ciastkowska 2017

Klasyfikacja

Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 różnych mutacji genu CFTR, jednak tylko 346 z nich jest powiązanych z mukowiscydozą. Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmów prowadzących do zakłócenia funkcji białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych. Castellani i wsp. dokonali podziału mutacji ze względu na konsekwencje kliniczne, gdzie wyróżnia się 6 klas mutacji genu CFTR. Najczęstszą z mutacji genu CFTR w Polsce jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 – F508 del (62% wszystkich zmutowanych alleli). Mutację F508del dziedziczy się od jednego lub obojga rodziców. Osoby homozygotyczne pod względem mutacji F508del, dziedziczą mutację od obojga rodziców. W przypadku heterozygot, mutację przekazano tylko od jednego z rodziców oraz dodatkowo chorzy powinni również mieć inną mutację, określaną jako „minimalna wartość funkcji” od drugiego rodzica. Wystąpienie dwóch mutacji z klasy I–III prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego i zazwyczaj do niewydolności zewnątrz wydzielniczej trzustki. Mutacje z grup IV–VI w większości przypadków wiążą się łagodniejszą ekspresją choroby z zachowaną funkcją trzustki. Klasy mutacji genu CFTR przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Klasa mutacji	Typ defektu białka i jego konsekwencje	Przykładowe mutacje
Klasa I	Zaburzenia syntezy białka, powstawanie wadliwego białka CFTR (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 CFTR (zaburzenia ilościowe)	3849+10kbC>T, A455E
Klasa VI	Defekt oddziaływań pomiędzy kanałami CFTR a innymi kanałami w szczytowej części błony komórkowej (zaburzenia ilościowe)	C.120del23, 1811+1.6kbA>G, Q1412X, N287Y

Mutacje wywołujące CF można podzielić także na 2 grupy w zależności od stopnia utraty transportu chlorków spowodowanej mutacją. Całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków CFTR jest określana jako „minimalna funkcja” CFTR (klasa I, II i III). Niecałkowita utrata transportu chlorków, w której pośredniczy CFTR, jest określana jako „funkcja rezydualna” CFTR (klasa IV i V). W programie badań klinicznych nad modulatorami CFTR stosowano nieco zmodyfikowaną klasyfikację, szczególnie w przypadku definicji minimalnej funkcji”. W zmodyfikowanej klasyfikacji wyróżniono trzy grupy mutacji:

- mutacje bramkowania (G, z ang. gating): skutkują wytwarzaniem białka CFTR z pierwotnym defektem niskiego prawdopodobieństwa otwarcia kanału w porównaniu z normalnym CFTR (porównywalne do klasy III);
- mutacje funkcji rezydualnej (RF, z ang. residual function), powodują mniejszą redukcję transportu chlorków, w którym pośredniczy CFTR, w porównaniu do mutacji klasy I lub MF (porównanie do z klasy IV).
- mutacje minimalnej funkcji (MF, z ang. minimal function): nie dochodzi do wytworzenia białka CFTR lub wytworzone białko CFTR nie odpowiada na iwakaftor lub na kombinację tezakaftor/iwakaftor w badaniu in vitro (porównywalne do klasy I).

Ciastkowska 2017, EMA EPAR-Variation Kaftrio 2021, KOMPAS 2017

Epidemiologia

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

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

AWA OT.4331.45.2019, PTM 2019

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

Na podstawie danych GUS przedstawiono liczbę zgonów w Polsce na mukowiscydozę w latach 2000-2016. Z danych wynika, że średnia roczna liczba zgonów oscyluje między 15 (2003, 2004, 2007, 2009) a 26 osób rocznie (2013). Liczba ta zmienia się z roku na rok, przy czym nie zauważa się żadnego systematycznego trendu.

Przechodząc do średniej wieku zgonu pacjenta, znajduje się ona w przedziale od ok. 11 do 25,5 lat. Należy jednak podkreślić, iż w pomiarze tym odnotowano postęp – wiek zgonu w 2016 wzrósł o 60%–70% w stosunku do 2000 roku (25 lat vs 14,7lat). Zauważalna zmiana zachodzi również w odniesieniu do odsetka zmarłych na mukowiscydozę chorych poniżej 18 r.ż. – na początku XXI wieku, odsetek ten zbliżał się do 60%, podczas gdy w drugiej dekadzie spadł do 20%–30% (z wyjątkiem 2016 roku, kiedy wzrósł jednorazowo do 40%).

PTM 2019

Biorąc pod uwagę wnioskowaną populację,

EMA Orphan Maintenance Assessment Report Kaftrio 2021

Rokowanie

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

Oznacza to występowanie drugiej mutacji CFTR, która nie odpowiada na obecną terapię modulatorem CFTR (iwakaftor lub skojarzone działanie wzmacniające i korygujące dwuskładnikowej kombinacji iwakaftoru z tezakaftorem). W przypadku tych pacjentów nie jest dostępne żadne leczenie pierwotnej przyczyny choroby. Pacjenci homozygotyczni z defektami F508del-CFTR mają niewiele białka CFTR lub nie mają go wcale na powierzchni komórki i dlatego cierpią na ciężką postać choroby mukowiscydozy.

Ciastkowska 2017, Mazurek 2020, Middleton 2019, PTM 2019

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

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

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

Wskazanie	Wiek	2016	2017	2018	2019	2020*
CF (wraz z podkodami)	Razem	2235	2362	2472	2563	1843
	od 6 do <12 r.ż	463	473	480	503	403
	od 12 do <18 r.ż	378	358	362	369	308
	≥18 r.ż	716	704	751	819	639
E84.0	od 6 do <12 r.ż	184	228	191	178	108

Wskazanie	Wiek	2016	2017	2018	2019	2020*
	od 12 do <18 r.ż	187	205	166	283	89
	≥18 r.ż	469	465	509	530	374
E84.1	od 6 do <12 r.ż	10	16	14	16	9
	od 12 do <18 r.ż	16	12	19	29	12
	≥18 r.ż	27	20	24	25	24
E84.8	od 6 do <12 r.ż	115	61	95	110	95
	od 12 do <18 r.ż	95	60	89	158	93
	≥18 r.ż	45	37	47	47	54
E84.9	od 6 do <12 r.ż	154	168	180	199	161
	od 12 do <18 r.ż	80	81	88	242	95
	≥18 r.ż	175	182	171	217	187

*dane pozyskane z pierwszej połowy roku

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

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

Wskazanie	Rodzaj świadczenia	2016	2017	2018	2019	2020*
ŚWIADCZENIA NAJCZĘSTSZE						
E84.0	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE LECZENIA MUKOWISCYDOZY	787	800	788	782	337
	ŻYWIENIE DOJELITOWE W WARUNKACH DOMOWYCH	1446	863	445	413	680
E84.8	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE LECZENIA MUKOWISCYDOZY	898	476	1014	1019	476
	PEDIATRIA – HOSPITALIZACJA	0	987	1151	1386	680
E84.9	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE LECZENIA MUKOWISCYDOZY	1598	1570	1641	1769	1028
	CHOROBY PŁUC DZIECIĘCE – HOSPITALIZACJA	117	700	696	808	390
	ŻYWIENIE DOJELITOWE W WARUNKACH DOMOWYCH	0	1491	465	204	912

TOBRAMYCYNA PRZYJMOWANA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.27						
E84.0	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISYDOŻĄ	195	292	262	332	141
E84.1	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISYDOŻĄ	0	1	4	0	1
E84.8	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISYDOŻĄ	188	25	144	166	98
E84.9	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISYDOŻĄ	119	104	136	188	100
PRZESZCZEP PŁUC						
E84.0	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	6	11	0
E84.0	PODWARIANT B - ZABIEG Z ZASTOSOWANIEM ECMO	0	0	2	1	0
E84.0	ROZLICZENIE ZA ZGODĄ PŁATNIKA - ŚRODKI BUDŻETOWE	0	0	0	1	1
E84.0	WARIANT 1 - PRZESZCZEPIENIE JEDNEGO PŁUCA	0	0	0	1	0
E84.0	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISYDOŻĄ	2	1	9	14	0
E84.8	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	0	0	0
E84.9	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISYDOŻĄ	1	0	0	0	0
E84.9	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	1	0	1
E84.9	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISYDOŻĄ	1	0	1	0	0

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

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

Tabela 13. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla CF

Pytanie z formularza	Ekspert kliniczny	Odpowiedź
Obecna liczba chorych w Polsce	[REDACTED]	2 000 (szacunek)
	[REDACTED]	Szacunkowo populacja chorych na mukowiscydozę to 2 000 osób, w tym około 686 osób mogących spełniać kryteria wyłączeniowe w zakresie wieku i mutacji CFTR
	[REDACTED]	1 500
	prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc	Ok. 2 000
	[REDACTED]	1 500
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	[REDACTED]	70-80
	[REDACTED]	Okolo 80
	[REDACTED]	80
	prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc	Ok. 80
	[REDACTED]	80

Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	[REDACTED]	38%
	[REDACTED]	Okolo 34,3% całej populacji chorych
	[REDACTED]	34% (to pacjenci z genotypem kwalifikującym do leczenia Kaftrio)
	prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc	Ok. 500
	[REDACTED]	34,3%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	[REDACTED]	Dane są szacunkiem własnym Fundacji Oddech Życia. Zostały wyliczone na podstawie danych z nie działającego już rejestru pacjentów z mukowiscydozą oraz danych aktualnie prowadzonych badań przesiewowych, skorygowane o wiek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w omawianym schemacie, posiadane mutacje oraz przeciwwskazania i wykluczenia.
	[REDACTED]	Szacunki własne na podstawie danych z raportu „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy, Warszawa 2019, bazy beneficjentów PTWM oraz częstości występowania mutacji CFTR w populacji polskiej (dane historyczne z rejestru mukowiscydozy 2012 r), dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy
	[REDACTED]	Europejski Rejestr Mukowiscydozy (Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy)
	prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc	PTWM, PTM, Oddech życia
	[REDACTED]	Europejski Rejestr Mukowiscydozy/Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 19-20 maja 2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTM 2019*</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p><u>Polski system opieki nad chorymi na mukowiscydozę, terapia farmakologiczna.</u></p> <p>Obecnie dostępne w Polsce leczenie farmakologiczne chorych na mukowiscydozę ma charakter wyłącznie objawowy. Według danych z Rejestru Mukowiscydozy, obejmuje ono przede wszystkim terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki), suplementację enzymów trzustkowych, doraźne leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne, a także suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, probiotyki, dietę hiperkaloryczną.</p> <p><u>Europejskie standardy leczenia mukowiscydozy, terapia farmakologiczna.</u></p> <p>Pierwotne zakażenie bakteryjne: preferowane opcje terapeutyczne to: trwająca 28 dni terapia tobramycyną w roztworze do inhalacji (polski program terapeutyczny leczenia tobramycyną wziewną nie dopuszcza zastosowania leku w celu eradykacji pierwotnego zakażenia) lub trwające do 3 miesięcy leczenie skojarzone kolistyną w formie nebulizacji oraz ciprofloksacyną podawaną doustnie. Inną opcją jest antybiotykoterapia dożylna.</p> <p>Przewlekłe zakażenie dróg oddechowych: antybiotyków w postaci wziewnej. W Polsce najczęściej stosowana jest kolistyna. Innym leczeniem stanów przewlekłych jest stosowanie tobramycyny w postaci wziewów. Oprócz antybiotykoterapii, stosowane jest farmakologiczne leczenie mukolityczne oraz nawilżające drogi oddechowe, a także dieta, leki i suplementy redukujące niedobory żywieniowe. Mukolityki są lekami pierwszego rzutu w leczeniu chorych na CF, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Lekami o udowodnionej skuteczności są jedynie dornaza alfa i hipertoniczny roztwór NaCl.</p> <p>W ostatnich latach, wraz z odkryciem modulatorów CFTR, intensywnie rozwijane są możliwości personalizowanego leczenia chorych na CF z zastosowaniem leków ukierunkowanych na poszczególne mutacje genu CFTR. Jeden z nich, iwakaftor, wzmacniacz CFTR, wykazał skuteczność kliniczną u chorych z mutacją bramkującą G551D, który to typ mutacji jest stwierdzany u blisko 5% chorych na świecie (w Polsce mutację tą posiada ok 0,5% chorych). Lek ten zwiększa transport jonów, czego odzwierciedleniem jest zmniejszenie stężenia anionów chlorkowych w pocie, a przede wszystkim poprawa wskaźników klinicznych, takich jak czynność płuc i częstość występowania zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. W innym rodzaj mutacji – F508del (która występuje w Polsce najczęściej), jest wycelowany drugi</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>lek, będący kombinacją iwakaftoru z lumakaftorem czyli połączeniem wzmacniacza i korektora CFTR razem. Korzyść kliniczna ze stosowania iwakaftoru/lumakaftoru u chorych na mukowiscydozę z mutacją F508del polega również na ograniczeniu zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej i poprawie czynności płuc. Leczenie może być zastosowane już u młodych pacjentów, zanim rozwinie się pełne spektrum powikłań i zaostrzeń.</p> <p><u>Transplantacje płuc i wątroby.</u></p> <p>Stanowią ważną opcję terapeutyczną chorych na mukowiscydozę w schyłkowym stadium choroby, kiedy wyczerpano już wszystkie możliwości leczenia zachowawczego. Takie postępowanie daje szansę na wydłużenie życia i poprawę jego jakości.</p> <p><u>Kompleksowa opieka koordynowana</u></p> <p>Model opieki, w którym wielu współpracujących ze sobą specjalistów rozstraca planową opiekę nad chorym, kierując się aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego, monitorując na bieżąco jakość opieki i wymieniając informacje na temat chorego. Wśród głównych cech systemu powinno zależeć się stosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego, w tym leczenia wpływającego bezpośrednio na defekty białka, będącego przyczyną choroby.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>KOMPAS 2017**</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><u>Rekomendacje postępowania w CF dla lekarzy POZ.</u></p> <p>W dokumencie przedstawiono obecną strategię przewlekłego leczenia CF. Miejscem stosowania modulatorów białka CFTR (korektory, wzmacniacze) w schemacie terapii jest brak/niedobór/nieprawidłowe białko CFTR.</p> <p>Leki mukolityczne: są lekami pierwszego rzutu w mukowiscydozie, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Preparaty N-acetylo-cysteiny lub ambroksolu stosowane są doustnie lub w nebulizacji. Jednak lekami o udowodnionej skuteczności w CF są jedynie: dornaza alfa (Pulmozyme®) i hipertoniczny roztwór chlorku sodu.</p> <p>Leki rozszerzające oskrzela: u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki). By zapobiec doraźnie skurczowi oskrzeli, najczęściej stosowane są leki krótko działające: przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią, przed wziewnym podaniem antybiotyku, przed nebulizacją hipertonicznego roztworu chlorku sodu.</p> <p>Leki przeciwzapalne: makrolidy (azytromycyna), NLPZ (ibuprofen), czy GKS. Jednakże sGKS i wGKS nie są obecnie stosowane rutynowo jako leki przeciwzapalne w CF, ale mogą być zalecane chorym z towarzyszącą astmą oskrzelową.</p> <p>Antybiotykoterapia: amoksycylina, amoksycylina+kwas klawulanowy, azytromycyna, cyprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna, linezolid, metronidazol, moksyflokscyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol +trimethoprim, tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo, kolistymet sodowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa, aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji, wankomycyna pozajelitowo, gentamycyna pozajelitowo, meropenem pozajelitowo, amikacyna pozajelitowo, ceftazydym pozajelitowo.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: itrakonazol doustnie, worikonazol doustnie, amfoterycynę wziewnie, najczęściej razem z GKS</p> <p>Przeszczepienie płuc i wątroby: w schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby chorzy na CF, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>ECFS 2018</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><u>Modulatory CFTR jako terapia leżąca u podstaw leczenia wadliwego genu w mukowiscydozie.</u></p> <p>Farmakoterapia CFTR ma na celu zwiększenie ekspresji białka na powierzchni komórki lub jego funkcji. Potencjalnie ta strategia leczenia może wpłynąć na zmianę lub nawet zatrzymanie procesu chorobowego. Obecnie badanych jest kilka leków ukierunkowanych na określone klasy defektów CFTR; dotychczas dwa leki wykazały skuteczność kliniczną: iwakaftor - należy rozważyć zastosowanie iwakaftoru w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Iwakaftor wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami związanymi z resztkową czynnością białka CFTR.</p> <p>Iwakaftor/lumakaftor - lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych homozygotycznych z mutacjami f508del.</p> <p>Terapia modulatorami wymaga monitorowania bezpieczeństwa, w tym wykonywania testów czynnościowych jako najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, ale także oceny zaćmy u dzieci, a także monitorowania potencjalnych interakcji lek-lek. Iwakaftor i połączenie lumakaftoru z iwakaftorem mogą powodować zaburzenia czynności wątroby. Interakcje typu lek-lek, zwłaszcza po wprowadzeniu korektorów i modulatorów CFTR, są powikłaniami, o których klinicyści powinni wiedzieć, a jeśli to możliwe, należy im zapobiegać dostosowując dawkę.</p> <p>Antybiotykoterapia: w nowych zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> wytyczne zalecają stosowanie tobramycyny wziewnie w skojarzeniu z kolistyną w nebulizacji i cyprofloksacyną doustnie. W zakażeniach przewlekłych stosowana jest wziewna tobramycyna, aztreonam w postaci lizyny oraz kolistyna.</p> <p>Leki mukolityczne: zaleca się stosowanie dornazy alfa, ze względu na jej udowodnioną skuteczność w terapii chorych na CF.</p> <p>Terapia nawilżająca drogi oddechowe: stosuje się inhalacje hipertonicznym roztworem chlorku sodu i mannitolem.</p> <p>Leczenie przeciwzapalne: stosowane są NLPZ. GKS nie wykazały skuteczności u chorych na CF, za wyjątkiem osób ze współistniejącą astmą.</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Makrolidy (azytromycyna): stosowane są ze względu na ich działanie przeciwwzapalne i zwalczające zakażenie.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: zaleca się ich stosowanie z/bez GKS w alergicznej aspergilozie oskrzelowo-płucnej.</p> <p>Przeszczep: stanowi metodę stosowaną w terapii schyłkowej choroby płuc i wątroby u chorych z mukowiscydozą.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>CFF 2018</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy i dwiema kopiami mutacji F508del.</u></p> <p>Sformułowano silne zalecenia dotyczące leczenia IVA/LUM u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z FEV1 <90% (umiarkowana jakość dowodów) oraz warunkowe rekomendacje leczenia IVA/LUM u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat lub starszych z FEV1 > 90% (niska jakość dowodów).</p> <p>Uwagi: Decyzje o przepisaniu IVA/LUM mogą się różnić w zależności od kilku czynników. Jednym z czynników jest to, czy pacjenci z prawidłową czynnością płuc odniosą korzyści z leczenia dzięki zapobieganiu pogorszeniu, a nie poprawie PPFV1. Kolejnym czynnikiem jest zrównoważenie potencjalnych korzyści dla populacji z dobrze udokumentowaną nietolerancją IVA/LUM u pacjentów z zaburzoną czynnością płuc. Dodatkowo rozważania obejmują możliwe interakcje między lekami, ubezpieczenie i koszty dla pacjenta.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Dowody naukowe zostały ocenione przy użyciu podejścia Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) i na podstawie tej analizy sformułowano zalecenia.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniem interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p>
<p>NICE 2020</p> <p>(Pathways)***</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p><u>Leczenie i planowanie opieki nad chorymi z mukowiscydozą podczas pandemii COVID-19.</u></p> <p>Zaleca się kontynuację stosowania terapii modulatorami CFTR. Rekomenduje się przeprowadzanie testów czynności wątroby i monitorowania oczu, jeśli jest to konieczne z klinicznego punktu widzenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>NICE 2017</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p><u>Diagnostyka i postępowanie w mukowiscydozie.</u></p> <p>Leki mukolityczne: zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na CF z towarzyszącą chorobą płuc. Lekiem pierwszego wyboru jest dornaza alfa. W przypadku nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, należy rozważyć terapię skojarzoną z hipertonicznym roztworem chlorku sodu lub monoterapię hipertonicznym roztworem chlorku sodu. U dzieci i młodzieży, którzy nie mogą stosować dornazy alfa i hipertonicznego roztworu chlorku sodu z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie mannitolu w proszku do inhalacji. U dorosłych chorych, mannitol można także zastosować w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, i u których obserwuje się gwałtowny spadek czynności płuc (spadek FEV1 >2% rocznie) i u których inne środki osmotyczne nie są uważane za odpowiednie.</p> <p>Antybiotykoterapia: w przypadku profilaktyki i zakażenia <i>S. aureus</i> zalecana jest flukloksacylina lub inny antybiotyk doustny w ramach leczenia profilaktycznego. W przewlekłych zakażeniach lub zakażeniach szczepami opornymi rozważyć zastosowanie długoterminowej antybiotykoterapii (w tym dożylniej). W przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i>, zalecana jest eradykacja doustnym/dożylnym antybiotykiem łącznie z antybiotykiem wziewnym. W przewlekłym zakażeniu zalecane jest stosowanie antybiotyku wziewnego. Należy rozważyć nebulizację kolistyną jako terapię I rzutu. W pozostałych przypadkach można zastosować nebulizację aztreonamem, czy tobramycyną. W leczeniu <i>B. cepacia complex</i> w ramach eradykacji i leczenia przewlekłego zaleca się antybiotykoterapię złożoną z dożylnych postaci leków. Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, czy <i>Mycobacteria</i>.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych w zakażeniu układu oddechowego <i>Aspergillus fumigatus complex</i> u stabilnych chorych na CF. Leczenie należy podjąć u chorych z pogarszającym się stanem zdrowia.</p> <p>Leki przeciwwzapalne: u chorych z mukowiscydozą i pogarszającą się funkcją płuc lub powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w obrębie płuc, należy stosować długoterminowe leczenie azytromycyną w dawce immunomodulującej.</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku chorych, u których utrzymuje się pogorszenie czynności płuc lub nie ustępują zaostrzenia płucne podczas długotrwałego leczenia azytromycyną, należy przerwać stosowanie leku i rozważyć doustne podanie kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania wGKS w ramach leczenia immunomodulującego u chorych na mukowiscydozę.</p> <p><u>Modulatory CFTR:</u></p> <p>Lumakaftor/iwakaftor: odesłanie do negatywnej (z uwagi na niespełnienie kryterium efektywności kosztów) rekomendacji refundacyjnej NICE z 2016 r.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>W dokumencie NICE zalecenia opatrzone są słowem „offer”. Według przyjętej metodyki, NICE używa słowa „offer”, kiedy jest pewne, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja czyni więcej pożytku niż zła i jest kosztowo-efektywna</i></p>
<p>RBH NHS 2020</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p>Terapia lumakaftor/iwakaftor (Orkambi) jest refundowana u dzieci >2 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del (pomimo negatywnej rekomendacji NICE). W praktyce jednak terapia ta będzie stosowana u chorych w wieku 2–11 lat, ponieważ dzieci w wieku 12 lat i powyżej mogą otrzymywać terapię tezakaftor/iwakaftor (Symkevi), charakteryzującą się lepszym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Terapia tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) wykazuje skuteczność zbliżoną do LUM/IVA, lecz przy lepszej tolerancji; ponadto lek ten wykazuje mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii, co umożliwi rozpoczęcie leczenia w warunkach domowych. Terapia refundowana u chorych w wieku 12 lat i powyżej z genotypami homozygotycznymi pod względem mutacji f508del oraz heterozygotycznymi: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272 26A → G oraz 3849 + 10kbc → T.</p> <p>Terapia trójskładnikowa eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Tr kafta) posiada bardzo korzystne wyniki badań III fazy (korzyść w zakresie porównywalnym do efektu iwakaftoru u chorych z mutacjami bramkowania), u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.</p> <p>Leki mukolityczne: w leczeniu zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, przede wszystkim dornaza alfa oraz – w celu nawilżenia dróg oddechowych – hipertoniczny roztwór chlorku sodu, czy mannitol.</p> <p>Antybiotykoterapia: w zakażeniach <i>S. aureus</i> zaleca się profilaktykę z zastosowaniem flukloksacyliny/amoksycyliny + kwasu klawulanowego lub innego leku, np. z grupy makrolidów. W zakażeniach również stosowana jest flukloksacylina lub antybiotykoterapia złożona (np. przy pierwszym rozpoznaniu zakażenia: meropenem + tobramycyna + teikoplanina; przy ponownej wznowie: ryfampicyna + kwas fusydowy). W leczeniu przewlekłego zakażenia stosowana jest flukloksacylina, amoksycyлина + kwas klawulanowy, kwas fusydowy, ryfampicynę (w terapiach złożonych), kotrimoksazol, lub wankomocyna w nebulizacji. W zakażeniu <i>P. aeruginosa</i> zaleca się eradykację z zastosowaniem cyprofloksacyny doustnie (lub dożylnie w terapii złożonej) + tobramycyny w nebulizacji. W przypadku niepowodzenia eradykacji stosowane są ceftazydym + tobramycyna (leki I rzutu), cyprofloksacyna + kolistyna + tobramycyna. W przewlekłych zakażeniach można także stosować antybiotykoterapię w nebulizacji, aztreonam w postaci lizyny, kolistynę (także w terapii złożonej z tobramycyną). Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, <i>B. cepacia</i>, czy innymi szczepami bakterii. W leczeniu zakażeń, przede wszystkim <i>Mycoplasma</i> i <i>Chlamydia</i> można również zastosować azytromycynę.</p> <p>Leki przeciwzapalne: sGKS zalecane są w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej, ciężkich niepodatnych na leczenie skurczach oskrzeli / schorzeniach małych dróg oddechowych. Stosowanie długotrwałe nie jest zalecane. wGKS zaleca się w przypadku występowania objawowego, świszczącego oddechu, który wymaga regularnego stosowania leków rozszerzających oskrzela. Nie zaleca się długotrwałego stosowania wGKS jako leków przeciwzapalnych u dzieci bezobjawowych. Jako lek przeciwzapalny można również zastosować azytromycynę.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: stosowane głównie w leczeniu zakażenia <i>Aspergillus fumigatus</i>, najczęściej itrakonazol łącznie z sGKS. Leki rozszerzające oskrzela – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

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

** 1 część dokumentu

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

CF – mukowiscydoza (ang. cystics fibrosis); CFF – Cystic Fibrosis Foundation; CFTR – mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); ECFS – European Cystic Fibrosis Society; FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second); GKS – glikokortykosteroid; IVA – iwakaftor; KOMPAS – Rekomendacji postępowania w mukowiscydozie dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej; LUM – lumakaftor; NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; POZ – podstawowa opieka zdrowotna; ppFEV1 – procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej; PTM – Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy; RBH NHS – Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals

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

Wnioskowana technologia wymieniona jest w wytycznych klinicznych RBH NHS 2020 jako opcja terapeutyczna u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji (wnioskowane wskazanie).

Analizując zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 12 lat i starszych, o genotypie F508del/F508del i F508del/MF, należy mieć na uwadze, że większość zidentyfikowanych wytycznych została opracowana przez dopuszczeniem do obrotu wnioskowanej terapii Kaftrio+Kalydeco. W wytycznych RBH NHS 2020 wskazano, iż terapia tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) refundowana jest u chorych w wieku 12 lat i powyżej z genotypami homozygotycznymi pod względem mutacji f508del. W CFF 2018 zalecenia dotyczące dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z rozpoznaniem mukowiscydozy, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del obejmują stosowanie iwakaftoru i lumakaftoru. Wytyczne ECFS 2018 również podkreślają, iż lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami f508del. W polskich rekomendacjach PTM 2019 w przypadku mutacji F508del, która występuje w Polsce najczęściej, należy stosować kombinację iwakaftoru z lumakaftorem, ze względu na korzyść kliniczną w postaci ograniczenia zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej i poprawie czynności płuc. W wytycznych ECFS 2018 dodatkowo zwrócono uwagę, że terapia modulatorami wymaga monitorowania bezpieczeństwa, w tym wykonywania testów czynnościowych jako najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, ale także oceny zaćmy u dzieci, a także monitorowania potencjalnych interakcji lek-lek. Wytyczne KOMPAS 2017 i NICE 2020 Pathways nie zawierają rekomendacji dotyczących terapii poszczególnymi modulatorami białka CFTR.

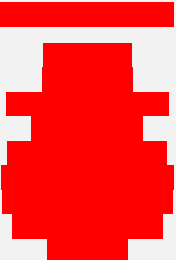
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych i 2 stowarzyszeń pacjenckich. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie od ekspertów klinicznych oraz 2 opinie stowarzyszenia pacjenckiego. W powyższej analizie wzięto również pod uwagę opinię [REDAKTOWANE] uzyskaną w ramach prac analitycznych nad lekiem Kaftrio we wnioskowanym wskazaniu (nr OT.4211.11.2021) w ramach importu docelowego, jednak pismem PLD.45340.14.2021.4.SG z dnia 08.04.2021 zlecenie zostało wycofanie. Szczegóły opinii ekspertów przedstawiono poniżej.

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

Ekspert kliniczny	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
[REDAKTOWANE]	Symkevi + Kalydeco Orkambi	Symkevi + Kalydeco: 0,1% Orkambi: 0,2%	Symkevi + Kalydeco: 31% Orkambi: 21%	-	Symkevi + Kalydeco: Terapia o węższym zakresie stosowania. Lek Symkevi w połączeniu z Kalydeco jest stosowany u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del CFTR. Lek jest także stosowany u pacjentów, którzy odziedziczyli mutację F508del od jednego z rodziców i mają również jedną z następujących mutacji

Ekspert kliniczny	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
					<p>genu CFTR. P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G lub 3849+10kbC→T. Dane szacunkowe Fundacji Oddech Życia.</p> <p>Orkambi: Preparat o węższym zakresie stosowania u pacjentów w wieku w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del CFTR. Dane szacunkowe Fundacji Oddech Życia.</p>
	<p>Dornaza alfa</p> <p>Colistin</p> <p>Tobramycin</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum</p> <p>Azithromycinum</p> <p>Enzyma pancreatis</p> <p>Sól hipertoniczna</p> <p>Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb)</p>	<p>Dornaza alfa: Ok. 90%</p> <p>Colistin: Ok. 60%</p> <p>Tobramycin: Ok. 3%</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum: ok. 10%</p> <p>Azithromycinum: Ok 40%</p> <p>Enzyma pancreatis: Ok. 99%</p> <p>Sól hipertoniczna: Ok. 70%</p> <p>Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb): Ok 90%</p>	<p>Dornaza alfa: Ok. 90%</p> <p>Colistin: Ok. 60%</p> <p>Tobramycin: Ok. 3%</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum: ok. 10%</p> <p>Azithromycinum: Ok 40%</p> <p>Enzyma pancreatis: Ok. 99%</p> <p>Sól hipertoniczna: Ok. 70%</p> <p>Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb): Ok 90%</p>	<p>Acidum ursodeoxycholicum</p> <p>Enzyma pancreatis</p> <p>Sól hipertoniczna</p>	<p>Dornaza alfa: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – lek mukolityczny pozwala na leczenie objawowe i podtrzymujące zmian w obrębie układu oddechowego</p> <p>Colistin: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe bakteryjnych zakażeń płuc</p> <p>Tobramycin: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe bakteryjnych zakażeń płuc</p> <p>Acidum ursodeoxycholicum: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe marskości wątroby w przebiegu mukowiscydozy</p> <p>Azithromycinum: Technologia ta nie jest ani najtańszą ani najskuteczniejszą – pozwala na leczenie objawowe stanu zapalnego w obrębie układu oddechowego</p> <p>Enzyma pancreatis: Technologia jest najtańszą w leczeniu objawowym</p>

Ekspert kliniczny	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
					wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki Sól hipertoniczna: Lek mukolityczny pozwala na leczenie objawowe i podtrzymujące zmian w obrębie układu oddechowego – technologia jest najtańszą opcją, jednak nie jest objęta refundacją Preparaty witaminy ADEK (Cystisorb): Pozwala na leczenie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach – technologia nie jest objęta refundacją
Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc	Iwakaftor Iwakaftor+ Lumakaftor	Iwakaftor: 0,5% Iwakaftor+ lumakaftor: 0,1%	Iwakaftor: 0,5% Iwakaftor+ lumakaftor: 40%	-	Iwakaftor: Wskazania molekularne zawężają populację mogącą skorzystać z tej formy leczenia Iwakaftor+ lumakaftor: Brak refundacji
	Brak alternatywy dla leczenia przyczynowego	-	-	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

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

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu w ramach ocenianego programu lekowego wskazał standardowe leczenie objawowe realizowane z wykorzystaniem substancji czynnych, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
standardowe (SoC; ang. Standard of Care), tj. zindywidualizowane leczenie objawowe.	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, w związku z czym również żadna terapia przyczynowa nie jest dla tej populacji chorych obecnie finansowana.	wybór komparatora jest prawidłowy

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat (≥ 12 l.) homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF)	pacjenci bez mutacji F508del lub heterozygotyczni: z mutacją F508del i mutacją bramkowania (F/G), funkcji rezydualnej (F/RF) lub niesklasyfikowaną; dzieci w wieku <12 lat	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz przedłożonym projektem programu lekowego
Interwencja	stosowanie terapii skojarzonej eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w postaciach do stosowania doustnego, w schemacie podawania i dawkach zalecanych w ChPL Kaftrio i Kalydeco ⁴ + leczenie standardowe (objawowe)	inne terapie dopuszczono leczenie skojarzone eleksakaftorem, tezakaftorem iwakaftorem podawanymi w oddzielnych tabletkach, pod warunkiem zgodności dawkowania oraz częstości podawania poszczególnych leków	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym uwagi dotyczące założeń przedstawiono poniżej
Komparatory	leczenie standardowe +/- placebo celem wykonania porównania pośredniego: badania porównujące terapię skojarzoną tezakaftor z iwakaftorem (schemat podawania zalecany w ChPL Symkevi) + leczenie standardowe z leczeniem standardowym +/- placebo, w populacji F/F	inne terapie, nie określone jako standardowe lub objawowe leczenie; leczenie przyczynowe	komparatory zdefiniowane poprawnie, spójne z analizą problemu decyzyjnego
Punkty końcowe	przeżywalność / śmiertelność jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach) zaostżenia 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	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów Nie zostały wykorzystane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazach głównych

⁴ dwie tabletki leku trójskładnikowego (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletką zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach;

do analizy wnioskodawcy włączano także badania, w których wymienione substancje czynne stosowano w odrębnych tabletkach (bez wykorzystania leków wieloskładnikowych) – uwaga oceniającego – porównywanie schematu leczenia wykorzystującego cztery tabletki do schematu wykorzystującego łącznie dwie tabletki może wiązać się z ograniczeniem wnioskowania

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>badania kliniczne z randomizacją oraz grupą kontrolną,</p> <p>badania bez randomizacji,</p> <p>badania pragmatyczne,</p> <p>postmarketingowe lub oparte na rejestrach chorych;</p> <p>opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań opublikowanych w formie pełnotekstowej;</p> <p>danych z badań nieopublikowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA i rekomendacjach agencji HTA uwzględnionych w APD</p> <p>w ramach porównania pośredniego: badania RCT</p>	<p>badania na zwierzętach,</p> <p>badania in vitro,</p> <p>serie przypadków i analizy ekonomiczne;</p> <p>abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej.</p>	<p>metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie</p>
Inne kryteria	<p>publikacje w językach polskim i angielskim</p> <p>brak ograniczeń czasowych publikacji</p>	<p>publ kacje w językach innych niż polski lub angielski</p>	<p>kryteria zdefiniowane poprawnie</p>

CFTR – ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regulator przewodnictwa przez błonowego w mukowiscydozie, F/F – homozygota, F/MF – heterozygota z zachowaniem minimalnej funkcji białka, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CFQ-R – ang. Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised, zwalidowany kwestionariusz oceny jakości życia w mukowiscydozie, ppFEV1 – ang. percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second, procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy; FEV1 – ang. forced expiratory volume in 1 second, wymuszona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy; BMI – ang. Body Mass Index, wskaźnik masy ciała; EMA – ang. European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków; HTA – ang. Health technology assesment, ocena technologii medycznych; APD – analiza problemu decyzyjnego; RCT – ang. randomized clinical trials, randomizowane badania kliniczne

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- MEDLINE przez PubMed,
- EMBASE przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments),
- rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Ponadto przeszukano:

- strony konferencji, kongresów i zagranicznych towarzystw i zajmujących się mukowiscydozą
 - European Cystic Fibrosis Conference,
 - Australasian Cystic Fibrosis Conference,
 - Italian Congress of Cystic Fibrosis and National Congress of Cystic Fibrosis Italian Society,
 - Annual North American Cystic Fibrosis Conference,
 - European Respiratory Society International Congress,
 - American Thoracic Society International Conference,
- strony internetowe wybranych agencji HTA,

Jako datę wyszukiwania w analizie podano 1 lutego 2021 roku. Wnioskodawca w piśmie z dnia 13 kwietnia 2021 r. w ramach własnego uzupełnienia (przed pismem Agencji) przedstawił wyniki badania Burgel 2021 opublikowanego po terminie złożenia wniosku w ramach informacji dodatkowych, w związku z czym uznano aktualność przeglądu na kwiecień 2021 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone przez Agencję 21 kwietnia 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych prac, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono:

- w ramach porównania bezpośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (Kaftrio) i PLC+SoC (populacja F/MF):
 - 1 badanie RCT (Middleton 2019 – publikacja główna, Griese 2020 – faza wydłużona badania),
 - 1 badanie RCT (Keating 2018) porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PLC+SoC (w populacji F/MF) oraz z terapią dwuskładnikową TEZ/IVA+SoC (Symkevi) (w populacji F/F – podgrupa wykorzystana w porównaniu pośrednim);
- w ramach porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PBO+SoC (populacja F/F):
 - 2 badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PLC+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, VX18-445-109),
 - 1 badanie RCT (Keating 2018) porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z terapią dwuskładnikową TEZ/IVA+SoC,
 - 3 badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii TEZ/IVA+SoC z PLC+SoC w populacji F/F: Donaldson 2018, Schwarz 2020 i badanie EVOLVE (Taylor-Cousar 2017);
- 5 przeglądów systematycznych: Bailey 2020 (ocena wpływu na parametry antropometryczne pacjentów), Dagenais 2020 (ocena bezpieczeństwa terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej), Gramegna 2020 i Guerra 2020 (informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa) oraz Southern 2020 (przegląd systematyczny Cochrane).
- 4 badania rzeczywistej praktyki klinicznej DiMango 2020, Douglas 2020, O'Shea 2020, CFFPR 2020.

W niniejszej analizie w części głównej zostaną przedstawione wyniki przeglądu Southern 2020 z opracowań wtórnych, z uwagi na najwyższą ocenę wiarygodności – spełnienie większości kluczowych kryteriów oceny, wyniki badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze standardem postępowania z pacjentami w populacji heterozygot (F/F) z delecją F508 oraz wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę dla oceny skuteczności zastosowania wnioskowanej technologii w populacji homozygot (F/MF) z delecją F508 oraz z mutacją o minimalnej wartości funkcji.

Charakterystyka badania EVOLVE opisanego w publikacji Taylor-Cousar 2017 została przedstawiona w ramach raportu oceniającego produkt leczniczy Symkevi AWA nr OT.4231.17.2021.

Szczegółowe wyniki oraz pełna charakterystyka badań zawartych w pozostałych publikacjach, prawidłowo włączonych przez wnioskodawcę do przeglądu została przedstawiona w AKL wnioskodawcy, skrót kluczowych informacji w ramach rozdziału 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.*

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Opracowania wtórne			
<p>Southern 2020 Źródło finansowania: National Institute for Health Research</p>	<p>Typ: Przegląd Cochrane mający na celu ocenę terapii korektorami CFTR u chorych z mukowiscydozą i wariantami genetycznymi genu CFTR (najczęściej mutacją F508del)</p> <p>Uwzględniono dane z badań RCT (opublikowane lub nieopublikowane).</p> <p>Nie włączano quasi-RCT oraz badań krzyżowych, ponieważ, taki projekt badania nie jest właściwy, biorąc pod uwagę, że interwencja ma na celu skorygowanie podstawowej wady mukowiscydozy i będzie miała istotny wpływ na przebieg choroby.</p> <p>Interwencja Korektory CFTR (leki, których działanie polega na zwiększeniu ilości CFTR w błonie szczytowej komórek nabłonka poprzez zmniejszenie lub zapobieganie degradacji przez mechanizmy wewnątrzkomórkowe).</p> <p>badania RCT porównujące korektory CFTR z placebo lub inną interwencją, stosowanie korektora CFTR razem z inną klasą leków, która ma również na celu poprawę funkcji</p> <p>Nie uwzględniono interwencji ukierunkowanych na korektę DNA (np. technologia antysensowna).</p>	<p>RCT z udziałem dzieci lub dorosłych z mukowiscydozą, potwierdzoną obecnością dwóch wariantów mutacji powodujących chorobę (co najmniej jeden wariant klasy II) lub kombinacją dodatniego wyniku testu potowego i rozpoznanych cech klinicznych mukowiscydozy.</p> <p>RCT, które obejmują uczestników z dowolnym stopniem nasilenia choroby.</p> <p>RCT ograniczone do pacjentów, którzy są homozygotyczni pod względem wariantu klasy II, analizowano oddzielnie.</p> <p>Przeszukane bazy danych: Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register (na bieżąco aktualizowany rejestr obejmujący dane dotyczące badań odnośnie mukowiscydozy z Cochrane, MEDLINE, EMBASE oraz dane z czasopism Pediatric Pulmonology oraz Journal of Cystic Fibrosis)</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono do 14 października 2020 roku</p>	<p>Pierwszorzędowe: przeżycie całkowite, jakość życia mierzona za pomocą zwalidowanych skal ilościowych lub punktacji CFQ-R,</p> <ul style="list-style-type: none"> o łączny wynik QoL oraz różne subdomeny, które mogą być raportowane, <p>fizjologiczne miary czynności płuc (L lub procent (%) przewidywane dla wieku, płci i wzrostu),</p> <ul style="list-style-type: none"> o wymuszony przepływ wydechowy po jednej sekundzie (FEV1) (względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej), o wartości bezwzględne FEV1 (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej), o natężona pojemność życiowa (FVC) (wartości bezwzględne i zmiana w stosunku wartości wyjściowej), o wskaźnik klirensu płucnego (LCI) (zmiana post hoc), o inne istotne fizjologiczne miary czynności płuc. <p>Drugorzędowe: zdarzenia niepożądane (w zależności od stopnia ciężkości), hospitalizacja (jako liczba dni pobytu, liczba epizodów hospitalizacji, czas do następnej hospitalizacji), absenteizm w szkole lub miejscu pracy, konieczność wdrożenia antybiotykoterapii, chlorki w pocie, radiologiczna ocena zaawansowania zmian płucnych (MRI, CT) zakażenia układu oddechowego lub eradykacji (P. aeruginosa, S. aureus, H. influenzae) stan odżywienia, parametry antropometryczne</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
Populacja F/MF – ocena bezpośrednia			
<p>VX17-445-102</p> <p>Middleton 2019</p> <p>Griese 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated,</p> <p>The National Institutes of Health</p>	<p>Typ:</p> <p>wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie fazy 3 kontrolowane placebo</p> <p>Liczba ośrodków:</p> <p>115 ośrodków w 13 krajach</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja:</p> <p>randomizacja 1:1 metodą bloków permutowanych, ze stratyfikacją pacjentów ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> o FEV-1 z punktem odcięcia 70%, o wiek, z punktem odcięcia 18 lat, o płeć <p>Zaślepienie:</p> <p>podwójne</p> <p>Typ hipotezy:</p> <p>superiority</p> <p>Interwencja</p> <p>ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC</p> <p>Komparator</p> <p>PLC+SoC</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>4 tyg. screeningu, 24 tyg. leczenia</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci powinni być zdolni do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badania, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych, • wiek 12 lat lub starszy w dniu wyrażenia świadomej zgody, • potwierdzona diagnoza mukowiscydozy określona przez badacza, • heterozygoty względem F508del i mutacji MF. Jeżeli wynik badania przesiewowego genotypu CFTR nie zostanie otrzymany przed randomizacją, do ustalenia kwalifikowalności wykorzystano poprzedni wynik laboratoryjny genotypu CFTR. Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani i których genotyp przesiewowy nie potwierdza kwalifikowalności do badania, zostali wykluczeni z dalszego badania, • ppFEV1 $\geq 40\%$ i $\leq 90\%$ • stabilna choroba CF w ocenie badacza. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów): <ul style="list-style-type: none"> o istotna klinicznie marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez, o przeszczep narządu łitego lub przeszczep hematologiczny. o nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopie indyjskie, kokaina i opiaty, o rak, z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry i raka szyjki macicy w stadium 0, • którekolwiek z nieprawidłowych wyników laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> o HGB < 10 g/dl, o bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN, o AST, ALT, GGT, ALP $\geq 3 \times$ GGN, 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna zmiana ppFEV1 • liczba zaostrzeń płucnych (PEx) • bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl) odpowiednio po 4 i 24 tyg. • bezwzględna zmiana w skorygowanym kwestionariuszu CF (CFQ-R) w skali dla układu oddechowego dla 4 i 24 tyg. • bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego PEx • bezwzględna zmiana wskaźnika Z-score BMI • bezwzględna zmiana masy ciała • oceny bezpieczeństwa i tolerancji na podstawie zdarzeń niepożądanych (AE), klinicznych wartości laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych i pulsoksymetrii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako GFR ≤ 50 ml/min/1,73 m², 11,12 dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat, ≤ 45 dla osób w wieku od 12 do 17 lat (włącznie), • ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEx lub zmiana terapii (w tym antybiotyków) choroby zatok i płuc w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1), • infekcja płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym spadkiem wydolności płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus), • ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1), • bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leczenia w ciągu 28 dni lub 5 końcowych okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed badaniem przesiewowym. Czas, który upłynął, może być dłuższy, jeśli wymagają tego lokalne przepisy, • kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wyn k testu ciążowego podczas badania przesiewowego (badanie surowicy) i pierwszego dnia (badanie moczu). • pacjent lub bliskim krewny jest badaczem lub podbadaczem, asystentem naukowym, farmaceutą, koordynatorem badania lub inny, personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku. Osoba dorosła (w wieku 18 lat lub starsza) będąca krewnym członka personelu badawczego może zostać losowo przydzielona do badania pod warunkiem, że <ul style="list-style-type: none"> ○ mieszka niezależnie od członka personelu badawczego i nie mieszka z nim lub przebywa w innym miejscu, niż członek personelu jest zatrudniony <p>Liczba pacjentów: 403 ELX/TEZ/IVA+IVA: 200 PLC: 203</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>VX16-445-001 Keating 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy; części D, E F projektu badawczego</p> <p>Liczba ośrodków: 38 ośrodków w USA, Niderlandach, Belgii i Australii</p> <p>Liczba ramion: 8</p> <p>Randomizacja: dla każdej części zapewniona przez Vertex Biostatistics lub firmę zewnętrzną. Tylko pacjenci, którzy przeszli screening i kwalifikują się do udziału w badaniu, zostaną zrandomizowani do otrzymywania aktywnego leczenia lub placebo.</p> <p>W przypadku części D, E i F zostanie zastosowany interaktywny system odpowiedzi sieciowej (IWRS) w celu przypisania pacjentów do leczenia</p> <p>Zaślepienie: wszyscy badani, personel ośrodka (w tym badacz, monitorujący ośrodek i zespół badawczy) oraz zespół Vertex zostali zaślepieni</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencje TC low: ELX 50mg / TEZ 100mg / IVA 150mg (co 12h) TC mid: ELX 100mg / TEZ 100mg / IVA 150mg (co 12h) TC1 high: ELX 200mg / TEZ 100mg / IVA 150mg (co 12h) TC2 high: ELX 200mg / TEZ 100mg / IVA 150mg⁵ TEZ/IVA: TEZ 100mg / IVA 150mg</p> <p>Komparator PLC x3 PLC + TEZ/IVA</p> <p>Okres obserwacji: D1 F/MF: 4+4+1+4 tyg. D2 F/MF: 4+4+1+4 tyg. E F/F: 4+4+4+4+4 tyg. F F/F: 4+4+4 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku ≥ 18 lat; genotyp CFTR heterozygotyczny F508del / MF lub homozygotyczny F508del / F508del; ppFEV1 między 40 a 90 procent w badaniu przesiewowym; stabilna postać choroby; możliwość podpisania i opatrzenia datą formularza świadomej zgody; pacjenci chętni i zdolni do przestrzegania wizyt, planu leczenia, ograniczeń badania, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych; masa ciała ≥ 35 kg; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> infekcja układu oddechowego do 28 dni przed pierwszą dawką; infekcja płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym spadkiem wydolności płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus); choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów); marskość wątroby, transplantacja organów mięszszowych lub komórek hematologicznych, hemoliza uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; którekolwiek z nieprawidłowych wyników laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> HGB < 10 g/dl; bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN; AST, ALT, GGT, ALP $\geq 3 \times$ GGN; GFR ≤ 50 ml/min/1,73 m²; ryzyko wystąpienia baletu serca (Torsade de Pointes), G-6PDH; ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1); wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnym z wykorzystaniem modulatorów CFTR; kobiety w ciąży lub karmiące 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 do 29 dnia <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl) - 29 d. względna zmiana ppFEV1 bezwzględna zmiana w CFQ-R parametry farmakokinetyczne AE parametry biochemiczne 12 odprowadzeniowy EKG pulsoksymetria spirometria

⁵ iwakaftor deuterowany, przyjmowany przez pacjentów raz na dobę

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów: 74 F/MF TC low: 10 TC mid: 22 TC2 high: 21 PLC x3: 12 F/F TC1 high: 21 PLC + TEZ/IVA: 7	
Populacja F/F – ocena pośrednia			
Hejerman 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy z aktywną grupą kontrolną Liczba ośrodków: 44 ośrodki w Belgii, Niderlandach, Wielkiej Brytanii i USA Liczba ramion: 2 Randomizacja: po 4 tyg. (TEZ/IVA) randomizacja w stosunku 1:1 za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej do 4 tygodni leczenia Zaślepienie: uczestnicy, badacze i personel zostali zamaskowani podczas prowadzenia tego badania Typ hipotezy: superiority, Interwencja ELX/TEZ/IVA Komparator TEZ/IVA Okres obserwacji: dni -56 do -29 screening dni -28 do -1 okres run-in 4 tyg. leczenia 28 dni follow-up	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (CF) homozygoty F508del; • wiek ≥ 12 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody; • uczestnik (lub jego prawnie wyznaczony i upoważniony przedstawiciel) podpisze i opatrzy datą formularz świadomej zgody oraz, w stosownych przypadkach, formularz zgody; • chętni i zdolnych do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń próbnych, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych; • ppFEV1 $\geq 40\%$ i $\leq 90\%$; • stabilna choroba wg badacza; Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • choroby lub stan, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku(ów): <ul style="list-style-type: none"> ○ istotna klinicznie marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub bez, ○ przeszczep narządu litego lub przeszczep hematologiczny. ○ nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym między innymi konopie indyjskie, kokaina i opiaty, ○ rak, z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry i raka szyjki macicy w stadium 0, • którekolwiek z nieprawidłowych wyników laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ HGB < 10 g/dl, ○ bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN, ○ AST, ALT, GGT, ALP $\geq 3 \times$ GGN, 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ppFEV1 w 4 tyg. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl) • bezwzględna zmiana w CFQ-R • stężenie metabolitów – farmakodynamika

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ nieprawidłowa czynność nerek definiowana jako GFR ≤ 50 ml/min/1,73 m², 11,12 dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat, ≤ 45 dla osób w wieku od 12 do 17 lat (włącznie), • ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEX, choroby zatok i płuc w ciągu 28 dni przed randomizacją, • infekcja płuc drobnoustrojami związanymi z szybszym spadkiem wydolności płuc (w tym między innymi Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus), • ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką okresu run-in TEZ/IVA • bieżący lub wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leczenia innym niż Vertex, • kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wyn k testu ciążowego podczas badania przesiewowego (badanie surowicy) i run-in (badanie moczu). • pacjent lub bliskim krewny jest badaczem lub podbadaczem, asystentem naukowym, farmaceutą, koordynatorem badania lub inny, personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku. Osoba dorosła (w wieku 18 lat lub starsza) będąca krewnym członka personelu badawczego może zostać losowo przydzielona do badania pod warunkiem, że <ul style="list-style-type: none"> ○ mieszka niezależnie od członka personelu badawczego i nie mieszka z nim lub przebywa w innym miejscu, niż członek personelu jest zatrudniony <p>Liczba pacjentów: 107 ELX/TEZ/IVA: 55 TEZ/IVA: 52</p>	
<p>VX18-445-109</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3b z aktywną grupą kontrolną;</p> <p>Liczba ośrodków: 35 ośrodków w Australii, Belgii, Niemczech i Wielkiej Brytanii</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: tak</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (CF) homozygoty F508del; • wiek ≥ 12 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody; • uczestnik (lub jego prawnie wyznaczony i upoważniony przedstawiciel) podpisze i opatrzy datą formularz świadomej zgody oraz, w stosownych przypadkach, formularz zgody; • chętni i zdolnych do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna zmiana w CFQ R od wizyty początkowej do 24 tyg. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna zmiana ppFEV1 • bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl) • bezpieczeństwo, AE, parametry biochemiczne, EKG, pulsoksymetria

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority,</p> <p>Interwencja ELX/TEZ/IVA</p> <p>Komparator TEZ/IVA</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<p>leczenia, ograniczeń próbnych, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badawczych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ppFEV1 $\geq 40\%$ i $\leq 90\%$; • stabilna choroba wg badacza <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyn ki oceny: marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłach wrotnej, transplantacje; uzależnienia, rak, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry, oraz raka szyjki macicy in situ • zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEX, 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA • zakażenia z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. B. cenocepacia, B. dolosa, M. abscessus); • ostre stany nie związane z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA; • udział w innym badaniu poza firmą Vertex, w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) • kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wyn k testu ciążowego podczas badania przesiewowego (badanie surowicy) i run-in (badanie moczu). • pacjent lub bliskim krewny jest badaczem lub podbadaczem, asystentem naukowym, farmaceutą, koordynatorem badania lub inny, personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku. Osoba dorosła (w wieku 18 lat lub starsza) będąca krewnym członka personelu badawczego może zostać losowo przydzielona do badania pod warunkiem, że <ul style="list-style-type: none"> o mieszka niezależnie od członka personelu badawczego i nie mieszka z nim lub przebywa w innym miejscu, niż członek personelu jest zatrudniony <p>Liczba pacjentów: 175</p> <p>ELX/TEZ/IVA: 87</p> <p>TEZ/IVA: 88</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Donaldson 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Typ: randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe badanie fazy 2 z zastosowaniem wielu rosnących dawek i równoległych ramion;</p> <p>Liczba ośrodków: 35 ośrodków w USA, Kanadzie, Niemczech i Wielkiej Brytanii</p> <p>Liczba ramion: 14 (2)</p> <p>Randomizacja: 4:1</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority,</p> <p>Interwencja TEZ/IVA TEZ</p> <p>Komparator PLC</p> <p>Okres obserwacji: 28 d. leczenia 28 d. obserwacji (washout)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku >12 lat potwierdzona diagnoza CF (chlorki w pocie >60 mmol/l lub potwierdzenie obecności dwóch mutacji związanych z CF wraz z przewlekłą chorobą płuc lub przewodu pokarmowego ppFEV1 40–90% >40 kg, BMI >18,5 kg/m² kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny, transplantacje organów lub komórek; uzależnienia rok przed przystąpieniem do badania, zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, PEx, 4 tyg. przed pierwszą dawką TEZ/IVA udział w innym badaniu poza firmą Vertex, w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed kobiety w ciąży lub karmiące które nie stosują skutecznej antykoncepcji <p>Liczba pacjentów: 100</p> <p>TEZ/IVA: 53 PLC: 14 TEZ (tylko faza eskalacji dawki) 34</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo, AE zmiana w SwCl do 28 dnia <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ppFEV1 zmiana w CFQ-R farmakokinetyka
<p>Schwartz 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3b w grupach równoległych;</p> <p>Liczba ośrodków: 53 ośrodki w USA, Francji i Niemczech</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: uczestników stratifikowano według wieku (<18 vs ≥18 lat), płci i ppFEV1 (<40% vs ≥40%) podczas badania przesiewowego, a następnie randomizowano 1:1.</p> <p>Zaślepienie: podwójne,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku >12 lat homozygotyczna mutacja F508 ppFEV1 25-90% pacjenci którzy zaprzestali przyjmowania preparatu Orkambi z powodu wystąpienia co najmniej jednego objawu związanego z leczeniem: dyskomfort w kłp, duszność, ucisk w klatce piersiowej, astma, nadreaktywność pęcherzykowa, spazmy pęcherzykowe, świszczący oddech, ppFEV1 >12% <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny; 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapadalność na 7 predefiniowanych AE ze strony układu oddechowego o szczególnym znaczeniu (RAESI) - dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, zaburzenia oddychania, astma, skurcz oskrzeli, nadreaktywność oskrzeli i świszczący oddech. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezwzględna zmiana ppFEV1 parametry biochemiczne, pulsoksymetria

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Typ hipotezy: superiority,</p> <p>Interwencja TEZ/IVA</p> <p>Komparator PLC</p> <p>Okres obserwacji: okres screening (dni -28 do -1), okres leczenia (dni od 1 do 56 ± 5) okres obserwacji (28 ± 7 dni po ostatniej dawce badanego leku)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • szybkie lub progresywne pogarszanie się stanu układu oddechowego • tlenoterapia >2l/min przez maskę • AST, ALT, GGTP ≥3 GGN, bilirubina ≥2 GGN • GFR ≤50 ml/min/1,73 m² dla pacjentów w wieku ≥18 lat, ≤45 dla osób w wieku od 12 do 17 lat (włącznie); • klasa B lub C wg Child-Pugh • infekcja układu oddechowego do 28 dni przed pierwszą dawką • zakażenia z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. Burkholderia cenocepacia, B. dolosa, Mycobacterium abscessus); • przeszczep płuc przed Orkambi • udział w innym badaniu poza firmą Vertex, w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania przed • używanie niedozwolonych leków lub jedzenia na każdym etapie • kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wyn k testu ciążowego podczas badania przesiewowego • pacjent lub bliskim krewny jest badaczem lub podbadaczem, asystentem naukowym, farmaceutą, koordynatorem badania lub inny, personelem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania w tym ośrodku. Osoba dorosła (w wieku 18 lat lub starsza) będąca krewnym członka personelu badawczego może zostać losowo przydzielona do badania pod warunkiem, że <ul style="list-style-type: none"> ○ mieszka niezależnie od członka personelu badawczego i nie mieszka z nim lub przebywa w innym miejscu, niż członek personelu jest zatrudniony <p>Liczba pacjentów: 97</p> <p>TEZ/IVA: 50</p> <p>PLC: 47</p>	

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

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

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonych badań wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Middleton 2019	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Keating 2018	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Heijerman 2019	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
VX18-445-109	średnie	niskie	niskie	niskie	niskie	średnie
EVOLVE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Donaldson 2018	średnie	wysokie	niskie	niskie	niskie	wysokie
Schwarz 2020	średnie	niskie	niskie	niskie	niskie	średnie

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono skali AMSTAR 2, wyniki oceny zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena jakości opracowań wtórnych uwzględnionych w AWA wg wnioskodawcy

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
Southern 2020	+/-	+	+	+	+	+	+	umiarkowana wiarygodność

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- liczebność pacjentów w części badań włączonych do analizy była ograniczona; w szczególności w większości badań obserwacyjnych (O'Shea 2020 – 14; Douglas 2020 – 25; DiMango 2020 – 43);
- w żadnym z badań włączonych do analizy nie oceniono wpływu terapii na przeżycie całkowite;
- w badaniu Middleton 2019 wynik oceny pierwszorzędnego punktu końcowego określono jako wynik analizy interim, nie są obecnie dostępne końcowe wyniki przedłużonej fazy badań Middleton 2019 i Heijerman 2019 (publikacja Griese 2020 opisuje wyniki analizy śródkresowej);
- Middleton 2019, Heijerman 2019, VX18-445-109 i Keating 2018 - analizy skuteczności przeprowadzono w populacji mITT, którą zdefiniowano jako chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej dawkę leku/placebo, we wszystkich tych próbach co najmniej jedną dawkę leku otrzymało przynajmniej około 99% pacjentów;
- większość wyników oceny jakości życia przeprowadzonej w badaniach Middleton 2019 i Heijerman 2019 pochodzi z doniesień konferencyjnych, wyniki domeny oddechowej w kwestionariuszu CFQ-R, dla której wyznaczono wartość MCID, prezentowano w pełnotekstowych artykułach;
- w badaniach RCT (faza podstawowa, podwójnie zaślepiona, kontrolowana placebo) oceniających efektywność kliniczną ELX/TEZ/IVA+IVA okres obserwacji był stosunkowo krótki – 4 lub 24 tygodnie, w badaniu fazy wydłużonej, bez grupy kontrolnej i zaślepienia (open-label extension) Griese 2020, ocena

efektywności klinicznej terapii trójskładnikowej obejmowała okres obserwacji 48 tyg. w populacji F/MF i 40 tyg. w populacji F/F;

- do badania Middleton 2019 zakwalifikowano pacjentów niespełniających kryteriów włączenia w zakresie wyjściowej wartości ppFEV₁: 34 (8,4%) osoby z FEV₁ < 40% wartości należnej oraz 7 osób (1,7%) z FEV₁ > 90% wartości należnej (łącznie 10,2% populacji badania niespełniającej kryterium włączenia); podobnie było w przypadku próby Heijerman 2019, gdzie włączono 10 (9,3%) osób z FEV₁ < 40% wartości należnej;
- w badaniach Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109 wszyscy pacjenci przechodzili okres wstępny (run-in), w którym byli poddawani terapii tezakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, wobec czego oszacowania zmian ocenianych parametrów względem wartości wyjściowych nie można bezpośrednio odnieść do polskiej praktyki klinicznej, w której pacjenci nie otrzymują żadnego leczenia przyczynowego;
- Keating 2018 było najmniej liczną próbą RCT włączoną do analizy, uwzględniono w nim tylko dorosłych;
- VX18-445-109 nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu – informacje dotyczące metodyki dostępne w rekomendacji agencji HAS (HAS 2020) oraz w rejestrach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu;
- wyniki dużego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej zaczerpnięto ze sprawozdania oceniającego (EPAR) produkt leczniczy Kaftrio (EPAR Kaftrio 2020) – CFFPR 2020. Badanie to nie zostało opublikowane w żadnym czasopiśmie naukowym, ponieważ zostało przeprowadzone na potrzeby procesu rejestracyjnego w UE, a jego zakres był ograniczony (do jednego punktu końcowego – ppFEV₁), dane i wyniki nie były recenzowane.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- włączony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny wykonany przez bibliotekę Cochrane Southern 2020 pozornie stanowi dowód wysokiej jakości, jednak weryfikacja raportowanych w opracowaniu danych oraz przeprowadzona metaanaliza budzą wątpliwości. Należy zwrócić uwagę, że autorzy kumulowali w przypadku populacji F/MF; infekcyjne zaostrzenia płucne – nieprawidłowe wyniki, badanie Heijerman 2019 dotyczyło populacji homozygotycznej (F/F → wyniki nie mogły być kumulowane z wynikami dla populacji F/MF, jak zamieszczono w publikacji, ponadto w badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójskładnikowej z terapią dwuskładnikową – TEZ/IVA, w związku z czym brak wyników dla grup placebo,
- odnotowano różny odsetek kobiet – 52,0% w grupie interwencyjnej vs 17,0% w grupie PLC w badaniu Keating 2018, wpływ ten może być istotny i stanowi organicznie wnioskowania – błąd związany z alokacją pacjentów zgodnie z klasyfikacją Cochrane,
- analiza badania Keating 2018 wykazała również, że wyjściowe wyniki jakości życia włączonych pacjentów, ocenionej z wykorzystaniem kwestionariusza CFQ-R dla domeny związanej z układem oddechowym były o 8,5 pkt. niższe w grupie PLC x3 niż w grupach aktywnego leczenia wśród pacjentów F/MF, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA wpływ ten może być istotny i stanowi organicznie wnioskowania – błąd związany z alokacją pacjentów zgodnie z klasyfikacją Cochrane,
- w badaniu EVOLVE zarejestrowano szereg wyników zgodnych z protokołem badania, które nie zostały przedstawione w publikacjach. Wyniki te obejmowały dziennik objawów ze strony układu oddechowego, czas trwania codziennej aktywności fizycznej (liczba minut), Wskaźnik jakości snu (PSQI), badanie stanu zdrowia SF-12, mikrobiologia płwociny, czas do pierwszego i liczba dni z zaostrzeniem płucnym, czas do pierwszej hospitalizacji i liczba dni hospitalizacji z zaostrzeniem płucnym, liczba zaostrzeń wymagających terapii dożylniej, czas do pierwszej terapii dożylniej oraz liczbę dni terapii dożylniej,
- nie we wszystkich projektach badawczych precyzowano, czym mogą być choroby lub stany, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku,
- dyskusyjnym z punktu widzenia analityków Agencji wydaje się być definicja jednego z powtarzających się w niemal wszystkich projektach badań kryterium włączenia pacjentów, określonym jako gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur. Stwierdzenie tego typu może być trudne do dalszej weryfikacji, z uwagi na wyłącznie subiektywne znaczenie czym wspomniana gotowość miałyby być. Współpraca z pacjentem podczas badania klinicznego jest elementem niezbędnym, jednak wymaganie deklaracji do przestrzegania protokołu badania pacjentów przed rozpoczęciem terapii może być metodologicznie trudne do przeprowadzenia. Brak współpracy z pacjentem powinien stanowić kryterium wyłączone z protokołu badawczego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- interwencja stosowana w grupach kontrolnych badań Heijerman 2019, VX18-445-109 i Keating 2018, populacji F/F, tj. terapia tezakaftor + iwakaftor, nie stanowi komparatora adekwatnego do warunków polskich, w których aktualnie nie ma refundacji leczenia przyczynowego modulatorami CFTR, stąd konieczne było przeprowadzenie w tej populacji porównania pośredniego (z samym leczeniem objawowym – SoC); wnioski z porównania pośredniego cechuje niższa wiarygodność niż porównania bezpośredniego (możliwego w populacji F/MF);
- badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się liczebnością pacjentów w poszczególnych ramionach. Do grup ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, uwzględnionych w 3 badaniach, zakwalifikowano 55 chorych w próbie Heijerman 2019, połowę mniej w próbie Keating 2018 (n = 28), a w badaniu VX18-445-109 87 chorych. W przypadku badań oceniających terapię dwulekową w porównaniu do placebo również obserwowano duże zróżnicowanie liczebności pacjentów – dla ramienia TEZ/IVA od 248 w badaniu EVOLVE, do 17 w badaniu Donaldson 2018 oraz dla ramienia PLC od 256 w próbie EVOLVE do 24 w próbie Donaldson 2018 (grupa placebo licząca 14 osób nie była uwzględniana w ocenie skuteczności, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono obie grupy placebo);
- badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się okresem obserwacji, co wynikało głównie z różnicy w okresie leczenia – ogółem, pacjentów poddawano analizie w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu. W badaniach Heijerman 2019 oraz Keating 2018 po stronie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC leczenie trwało 4 tygodnie, podobnie w próbie Donaldson 2018. Wśród badań oceniających terapię trójlekową najdłużej leczono pacjentów badania VX18-445-109, gdzie okres leczenia wynosił 24 tygodnie. Okresy leczenia w pozostałych badaniach po stronie terapii dwulekowej były dłuższe: 8 tygodni w próbie Schwarz 2020 oraz 24 tygodnie w próbie EVOLVE;
- Do części badań włączonych do analizy kwalifikowano wyłącznie dorosłych pacjentów (≥ 18 roku życia), co może ograniczać zewnętrzną wiarygodność analizy ([redacted] uczestniczyli w badaniach RCT o największych liczebnościach prób i stanowili 29% populacji (Heijerman 2019, Middleton 2019, VX18-445-109);
- w RCT Heijerman 2019, Middleton 2019, Keating 2018, VX18-445-109 badane próby obejmowały pacjentów z wyjściową wartością FEV1 w zakresie 40–90% wartości należnej – [redacted];
- w dwóch badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w USA – DiMango 2020 i Douglas 2020, uwzględniano populację pacjentów nieco szerszą od zdefiniowanej pod względem genotypów – pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del (poza chorymi o genotypach F/F i F/MF badania mogły obejmować także pacjentów z genotypami F/G i F/RF, co wynika z szerszej rejestracji wnioskowanej terapii trójskładnikowej w USA niż w Unii Europejskiej); badania te miały jednak populacje o niewielkich liczebnościach (odpowiednio 43 i 25 chorych);
- nie ma obecnie zgodności pomiędzy urzędami rejestracji leków i agencjami HTA co do wartości MCID dla poprawy parametru ppFEV1, w związku z czym w ramach APD przeprowadzono szczegółową analizę dotyczącą zaleceń poszczególnych gremiów naukowych w tym zakresie; w wyniku przeglądu walidacyjnego, opartego na dużych badaniach rejestrowych stwierdzono, 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%); a pogorszenie ppFEV1 o 10 p.p. związane jest z ponad dwukrotnym wzrostem ryzyka zgonu; zalecenia opracowane w ramach dyskusji grup eksperckich, zorganizowanych przez EMA sugerują przyjęcie MCID odpowiadającą wielkości średniego rocznego spadku FEV1 u chorych (1,5-6,3% wg różnych źródeł); natomiast agencje NICE i PBAC wartości MCID dla zmiany FEV1 określały na poziomie, odpowiednio, ≥ 5 i $\geq 10\%$ (APD Kaftrio 2021). Natomiast Z kolei we wspólnym stanowisku polskich konsultantów krajowych i ekspertów klinicznych wartość poprawy ppFEV1 o 10 p.p. jest określona jako świadcząca o „wyjątkowo wysokiej skuteczności leku” (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wiele wyników dla zakładanych punktów końcowych nie było zaraportowanych w publikacji dla każdego z ramion badań włączonych do porównania pośredniego wnioskodawcy. Niektóre wyniki zaprezentowano jako wynik różnicy bez danych umożliwiających ocenę efektu osiąganego dla interwencji;
- analizując charakterystykę pacjentów pod względem regionu pochodzenia w badaniu Keating 2018 nie zamieszczono informacji na temat regionu, w pozostałych badaniach odnotowano odsetek populacji europejskiej w odsetku między 40% a 50%, wyjątek stanowiły badania VX18-445-109 oraz EVOLVE, w których odsetek ten wyniósł odpowiednio 83% oraz 75% badanych. Należy zauważyć, że leczenie standardowe stosowane u pacjentów z mukowiscydozą w istotny sposób różni się między krajami, szczególnie różnice zauważalne są między warunkami Polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki w Wielkiej Brytanii, Belgii, Niemczech czy Zjednoczonych Stanów Ameryki, w których znajdowały się ośrodki badawcze kwalifikujące i prowadzące pacjentów w omawianych badaniach klinicznych. Zgodnie z opinią przedstawioną przez prof. D. Sands w trakcie spotkania na wniosek wnioskodawcy w niniejszym procesie, w Polsce brakuje refundowanych opcji terapeutycznych w obszarze wsparcia żywieniowego pacjentów czy enzymów trzustkowych, węższy zakres dostępnych antybiotyków wziewnych, stosowanie tobramycyny ograniczone programem lekowym, kolejnym problemem jest ograniczenie dostępności dla pacjentów do leczenia w warunkach domowych poza żywieniem enteralnym/parenteralnym, zauważalne jest też rzadsze hospitalizowanie pacjentów w krajach zachodnich. Mając na uwadze przekazane informacje oraz treść Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny leku Orkambi, w którym zaznaczono, że w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata (we włączonych badaniach pacjenci w momencie randomizacji mieli średnio 25-30 lat) należy uznać, że mimo poprawy sytuacji polskich pacjentów nadal stanowią oni populację różną od populacji krajów zachodnich, przez co ocena efektu terapeutycznego oraz kierunek różnic jest nie możliwy do oceny na obecnym etapie;
- dla podobnych okresów obserwacji terapia TEZ/IVA w zależności od schematu badania – porównanie z ELX/TEZ/IVA lub PLC – osiągała rozbieżne wyniki. W badaniach EVOLVE i Donaldson 2018 zmiana w stężeniu chlorków w pocie wyniosła odpowiednio -10 mmol/l oraz -7 mmol/l, z kolei w badaniach oceniających skuteczność terapii trójskładnikowej Heijerman 2019 i Keating 2018 wynik dla tego punktu końcowego wyniósł odpowiednio +1,7 mmol/l oraz +0,8 mmol/l. Nie odnaleziono żadnych informacji, mogących stanowić uzasadnienie zaobserwowanego zjawiska, dla którego efekt terapeutyczny jest tak zróżnicowany między próbami klinicznymi. Podobne rozbieżności występują dla parametru ppFEV1, który w badaniach z grupą PLC wzrósł o 2,2-3,9%, z kolei w badaniach z interwencją trójskładnikową wzrósł o 0,4-1,0% co stanowi znacznie mniej korzystny wynik dla terapii dwuskładnikowej między badaniami;
- badania Keating 2018 oraz Donaldson 2018 przeprowadzono wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów, przez co próba badawcza złożona z dorosłych chorych, nie obejmując pacjentów w wieku 12–17 lat nie jest w pełni reprezentatywna dla populacji wnioskowanego programu;
- w badaniu Heijerman 2019 pacjenci włączani do badania byli uprzednio poddani terapią modulatorem CFTR 58% w grupie ELX/TEZ/IVA oraz 65% w grupie TEZ/IVA – analizowana populacja istotnie różna od pozostałych;
- badanie Schwarz 2020 – analizie poddano pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (terapia produktem leczniczym Orkambi) z powodu wystąpienia co najmniej jednego z objawów ze strony układu oddechowego lub uznawanych za wynikających bezpośrednio z leczenia, w związku z czym należy uznać, że jest to populacja istotnie różna od pozostałych;
- w badaniu Schwarz 2020 zgodnie z programem kwalifikowano pacjentów z wartością ppFEV1 w zakresie 25–90%, z kolei badania Heijerman 2019, Middleton 2019, Keating 2018 obejmowały pacjentów z wyjściową wartością ppFEV1 w zakresie 40–90%, stanowi to ograniczenie jednorodności włączanej populacji do porównań pośrednich;
- badaniu Donaldson 2018 w ramach badania oceny skuteczności schematu leczenia testowano inny schemat terapii TEZ/IVA niż w pozostałych badaniach → 50 mg TEZ + 150 mg IVA dwa razy na dobę vs 100 mg TEZ rano + 150 mg IVA rano i wieczorem, wyniki dla zakładanego w pozostałych badaniach schematu pochodzą z fazy zwiększania dawki;
- z uwagi na zidentyfikowane w trakcie analizy nieprawidłowości w porównaniu pośrednim wnioskodawcy analitycy Agencji celem przedstawienia porównania skuteczności między populacją heterozygotyczną a homozygotyczną pacjentów z mukowiscydozą przeprowadzili obliczenia własne, w których zgodnie z metodologią HTA uwzględniono dla populacji heterozygotycznej z zachowaniem minimalnej funkcji

wyłącznie wyniki pochodzące z jednej próby klinicznej, po stronie populacji homozygotycznej uwzględniono dwa badania spełniające warunki jednorodności metodologicznej i klinicznej;

- we włączonych badaniach zastosowano dodatkowe kryteria uwzględniające masę ciała/BMI, gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy. W badaniu Schwarz 2020 wyróżniono ponadto kryteria dotyczące występowania ≥ 1 objawu podczas wcześniejszego leczenia skojarzeniem lumakaftor/iwakaftor, które ustąpiły przed skryningiem oraz zakończenia leczenia powyższą terapią przed kwalifikacją. Dodatkowe kryteria przedstawione we wnioskowanym programie lekowym [redacted];
- stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi [redacted], w ChPL podano sposób postępowania z pacjentami, którzy stosują induktory w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem, w żadnym z projektów badań nie odnaleziono odniesienia do pacjentów, u których konieczne było stosowanie induktorów, nie precyzowano, czy tacy pacjenci powinni być włączeni czy wykluczeni z badania, nie raportowano również czy pacjenci przyjmujący induktory brali udział w badaniu;
- w badaniu Donaldson 2018 nie przedstawiono kryteriów wykluczenia dotyczących kategorii dopuszczalnych odchyłań od normy parametrów prób wątrobowych AspAT, AlAT oraz bilirubiny całkowitej, pozostałe projekty badawcze precyzowały kryteria pod tym względem.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

4.2.1.2. Opracowanie wtórne Southern 2020

Autorzy opracowania w ramach oceny niejednorodności wyniku przyjęli, że statystyka I^2 odzwierciedla prawdopodobieństwo, zgodnie z którym zmienność wyników w różnych badaniach jest wynikiem niejednorodności niż jako wynik przypadku. Zaproponowano interpretację, zgodnie z którą przyjęto następującą klasyfikację: 0-40%: niejednorodność uznana za nieistotną; 30-60%: może oznaczać umiarkowaną niejednorodność; 50-90%: może oznaczać znaczną niejednorodność; 75-100%: znaczna niejednorodność.

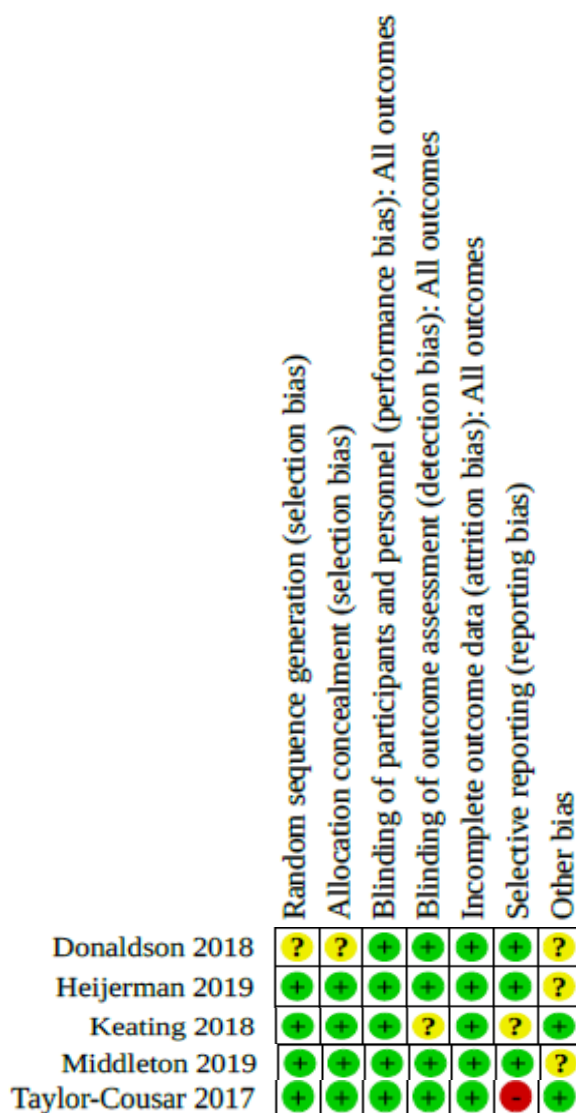
W trakcie przeglądu autorzy odnaleźli 190 unikalnych odniesień odpowiadających 75 badaniom. Nie zidentyfikowano żadnych dalszych badań po skontaktowaniu się z badaczami CF ani na podstawie badań przesiewowych odpowiednich źródeł. Po weryfikacji 19 badań (97 odniesień), spełniło kryteria włączenia do tego przeglądu (Boyle 2014; Clancy 2012; Davies 2018a; Davies 2018b; Donaldson 2014; Donaldson 2017; Donaldson 2018; Heijerman 2019; Horsley 2017; Keating 2018; McCarty 2002; Middleton 2019; PROGRESS 2017; Ratjen 2017; Rubenstein 1998; EVOLVE; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015; Zeitlin 2002). Wyniki dwóch zostały przedstawione łącznie w 20 artykułach (TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015); kolejny artykuł opisuje dwa oddzielne badania tej samej interwencji - badanie fazy 1 (Davies 2018a) i badanie fazy II (Davies 2018b).

Należy zauważyć, że opracowanie nie uwzględnia badania Schwarz 2020, które na moment sporządzania pracy było niepublikowanym doniesieniem, zostało uznane przez autorów za warte uwagi do włączenia w raporcie aktualizującym przeprowadzony przegląd.

W jednym badaniu zrekrutowano pacjentów heterozygotycznych z mutacją F508del oraz funkcją resztkową (F/Rf) Donaldson 2018. W trzech badaniach zrekrutowano pacjentów homozygotycznych (F/F) i heterozygotycznych z zachowaniem funkcji minimalnej (F/Mf) (Davies 2018a; Davies 2018b; Keating 2018). W jednym badaniu zrekrutowano tylko dorosłych z genotypami F/Mf (Middleton 2019). W pozostałych 15 badaniach rekrutowano uczestników z genotypami F/F. W jednym badaniu rekrutowano dzieci w wieku od

6 do 11 lat (Ratjen 2017), w pięciu badaniach rekrutowano młodzież i dorosłych (PROGRESS 2017; Rubenstein 1998; EVOLVE; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015), a w pozostałych 13 badaniach rekrutowano osoby dorosłe.

Ocena jakości badań wykonana przez Cochrane wykazała rozbieżności z oceną zaproponowaną przez wnioskodawcę. Różnice dotyczyły oceny badań Hijerman 2019, Keating 2018, Middleton 2019 oraz EVOLVE (Taylor-Cousar 2017). Głównie zwrócono uwagę na wystarczający poziom szczegółów dotyczących charakterystyk wyjściowych lub pozornego braku równowagi w charakterystyce wyjściowej, co prowadziło do niejasnego ryzyka błędu systematycznego. W badaniu EVOLVE zarejestrowano szereg wyników zgodnych z protokołem badania, które nie zostały przedstawione w publikacjach. Wyniki te obejmowały dziennik objawów ze strony układu oddechowego, czas trwania codziennej aktywności fizycznej (liczba minut), Wskaźnik jakości snu (PSQI), badanie stanu zdrowia SF-12, mikrobiologia płwociny, czas do pierwszego i liczba dni z zaostrzeniem płucnym, czas do pierwszej hospitalizacji i liczba dni hospitalizacji z zaostrzeniem płucnym, liczba zaostrzeń wymagających terapii dożylnych, czas do pierwszej terapii dożylnych oraz liczbę dni terapii dożylnych.

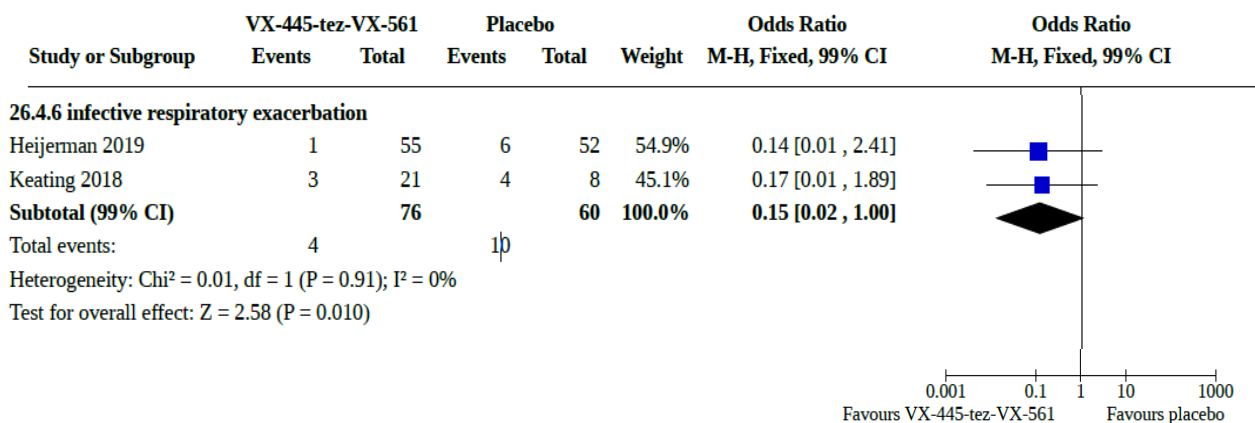


Rysunek 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w publikacjach uwzględnionych w niniejszej AWA (na podstawie Southern 2020)

Z uwagi na różne projekty badawcze, definicje punktów końcowych oraz rozbieżności metodologiczne w opracowaniu kumulowanie wyników ograniczono do wybranych punktów końcowych. W związku z faktem, że zlecenie dotyczy terapii trójskładnikowej w raporcie przedstawiono wyniki dla których możliwa była metaanaliza danych źródłowych.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA kumulowanie wyników było możliwe dla infekcyjnych zaostrzeń płucnych, zmianie stężenia chlorków w pocie i zmiany w ocenie jakości życia pacjentów w populacji F/MF (wyniki publikacji: Middleton 2019, Keating 2018) oraz dla umiarkowanych i ciężkich zdarzeń nieporządaných, niektórych poszczególnych zdarzeń nieporządaných, zmianie stężenia chlorków w pocie oraz jakości życia w populacji F/F (Hijerman 2019, Keating 2018).

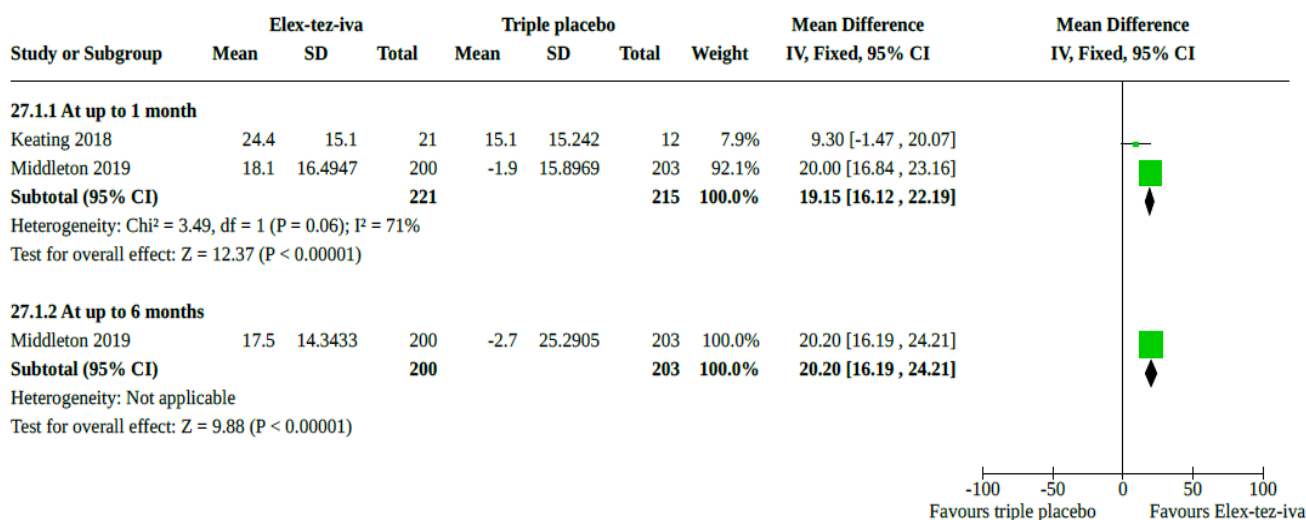
Wybrane wyniki przedstawiono poniżej.



Rysunek 2. Porównanie ELX/TEZ/IVA deuterowany vs PLC; populacja F/MF; infekcyjne zaostrzenia płucne

W populacji heterozygotycznej kumulację wyników przeprowadzono dla punktu końcowego – infekcyjne zaostrzenia oddechowe (płucne – zgodnie z protokołami badań), miarą efektu był iloraz szans obliczony modelem efektów stałych Mantela-Henszla. Analiza wykazała, że zastosowanie trójskładnikowej terapii u pacjentów heterozygotycznych może przyczynić się do zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych OR 0,15 (99% CI 0,02; 1,00) *interpretacja: terapia trójskładnikowa zmniejsza szansę na wystąpienie infekcyjnych zaostrzeń płucnych niemal 7-krotnie (6,67) w porównaniu do grupy placebo, zważywszy na przedział ufności zawierający wartość neutralną wynik należy uznać za nieistotny statystycznie, test Chi² wykazał jednorodność wyników z obu badań.* Łączna grupa pacjentów wyniosła 76 w grupach interwencyjnych oraz 60 w grupach kontrolnych placebo, liczba zdarzeń 4 vs 10.

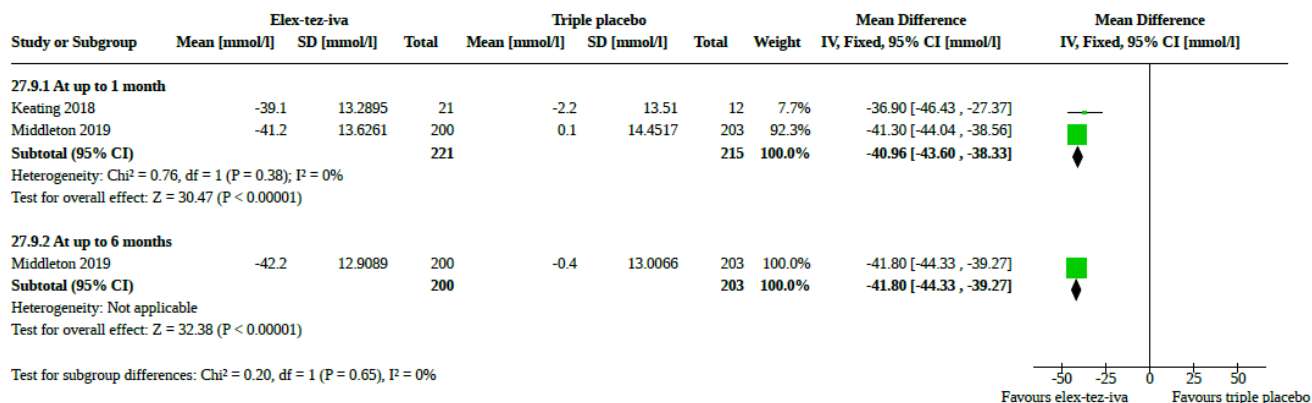
Należy zwrócić uwagę, że autorzy kumulowali w tym przypadki nieprawidłowe wyniki, badanie Heijerman 2019 dotyczyło populacji homozygotycznej (F/F → wyniki nie mogły być kumulowane z wynikami dla populacji F/MF, jak zamieszczono w publikacji Southern 2020), ponadto w badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapi trójskładnikowej z terapią dwuskładnikową – TEZ/IVA, w związku z czym brak wyników dla grupy placebo).



Rysunek 3. Porównanie ELX/TEZ/IVA vs PLC; populacja F/MF; jakość życia

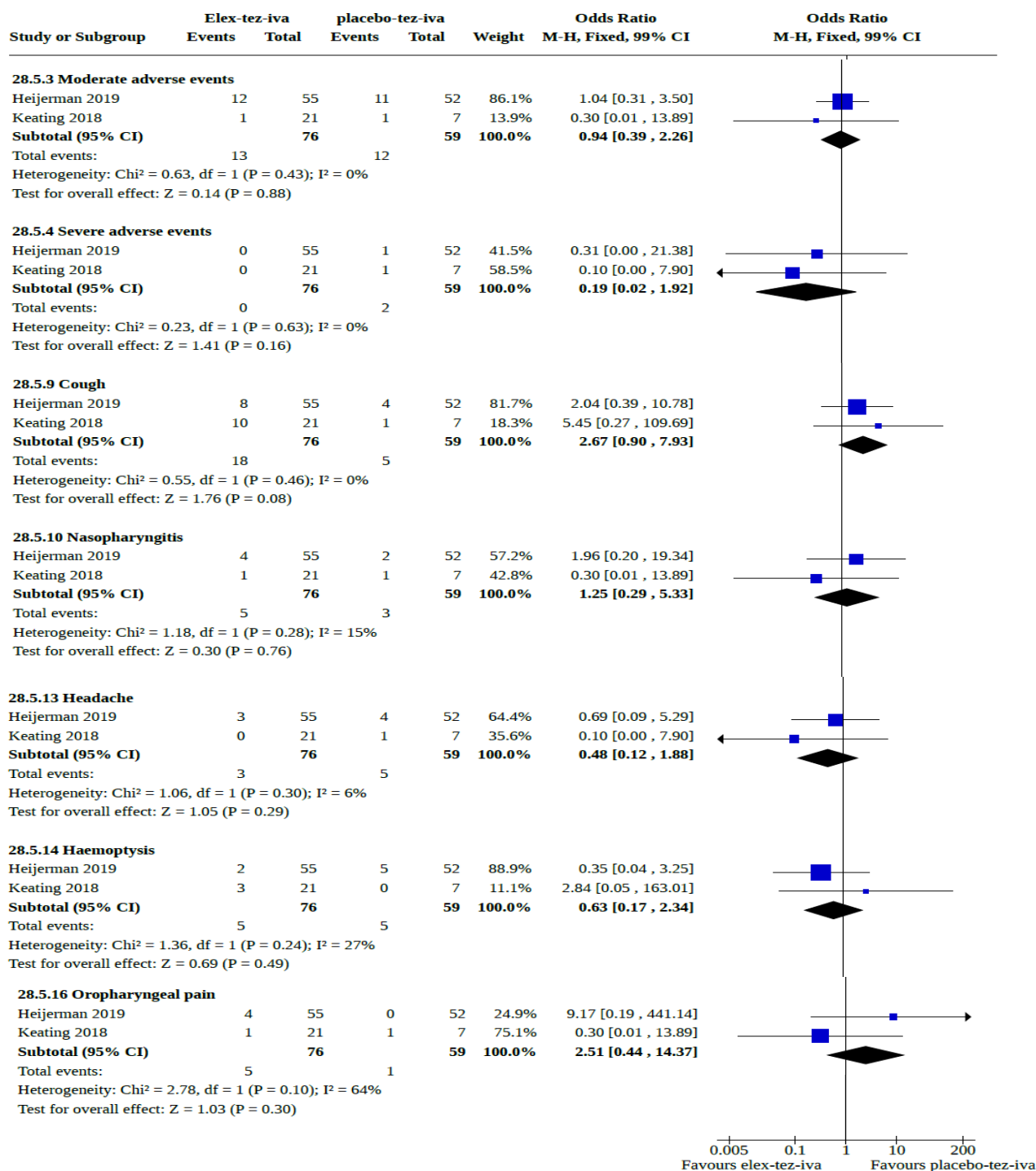
Jakość życia pacjentów była oceniana z wykorzystaniem kwestionariusza CFQ-R, miarą efektu była średnia różnica oszacowana modelem efektów stałych inverse-variance. Kumulowany wynik był możliwy dla okresu jednego miesiąca, średnia różnica wyniosła 19,15 pkt (95% CI: 16,12; 22,19) na korzyść terapii skojarzonej. Zważywszy na przedział ufności wynik był istotny statystycznie, test χ^2 wykazał znaczną niejednorodność wyników z obu badań, w związku z czym szacowanie wyniku powinno być przeprowadzone w modelu efektów losowych. Łączna grupa pacjentów wyniosła 221 w grupach interwencyjnych oraz 215 w grupach kontrolnych placebo. Dla sześciomiesięcznego okresu obserwacji dane pochodziły wyłącznie z badania Middleton 2019, w związku z czym nie zidentyfikowano żadnych innych dowodów umożliwiających kumulację wyników.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu Keating 2018 wykorzystywano iwakaftor deuterowany u pacjentów z minimalną wartością funkcji, w badaniu Middleton 2019 nie zawarto tego typu informacji.



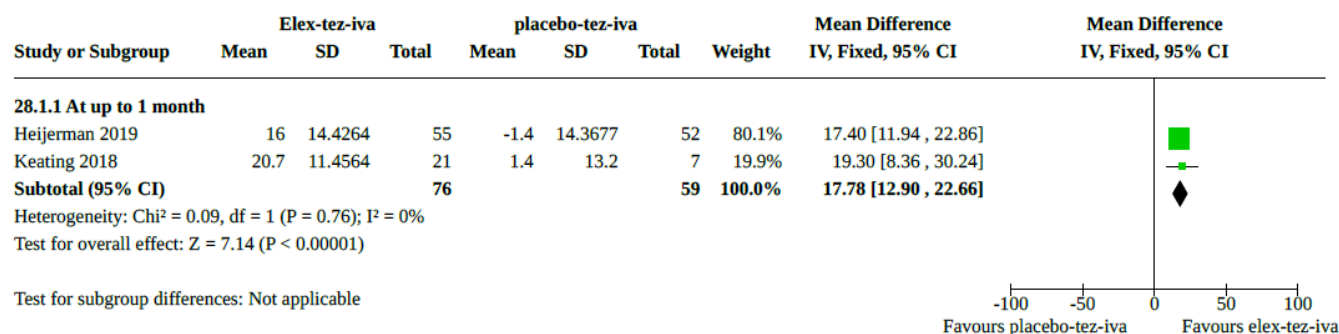
Rysunek 4. Porównanie ELX/TEZ/IVA vs PLC; populacja F/MF; SwCI

Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie była jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych, miarą efektu była średnia różnica oszacowana modelem efektów stałych inverse-variance. Kumulacja wyników była możliwa dla pierwszego okresu analizy – do pierwszego miesiąca obserwacji (4 tyg. zgodnie z protokołami badań). Średnia różnica wyniosła -40,96 (95% CI: -43,60; -38,33) mmol/l, przedział ufności wskazuje na istotność statystyczną wyniku, test χ^2 wykazał niejednorodność uznaną za nieistotną. Łączna grupa pacjentów wyniosła 221 w grupach interwencyjnych oraz 215 w grupach kontrolnych placebo. Dla sześciomiesięcznego okresu obserwacji dane pochodziły wyłącznie z badania Middleton 2019, w związku z czym nie zidentyfikowano żadnych innych dowodów umożliwiających kumulację wyników.



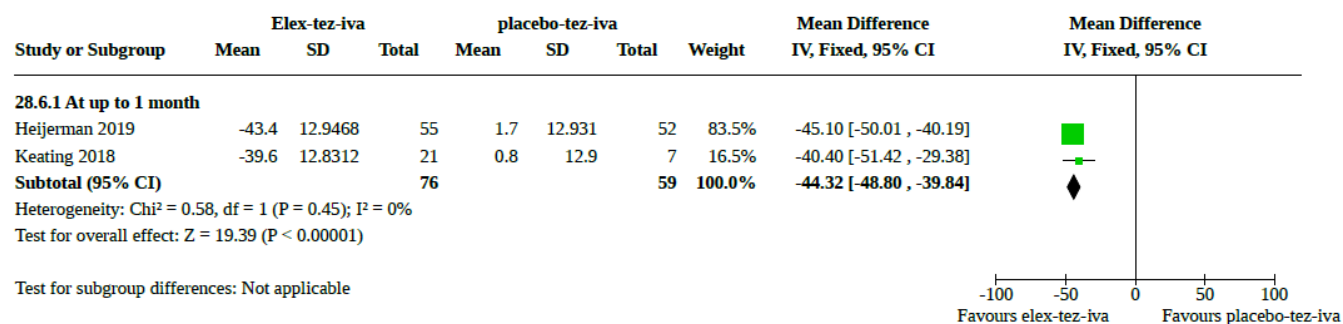
Rysunek 5. Porównanie ELX/TEZ/IVA vs PLC; populacja F/F; wybrane zdarzenia niepożądane

W populacji homozygotycznej punktem odniesienia była terapia dwuskładnikowa w połączeniu z placebo, miarą efektu był iloraz szans obliczony modelem efektów stałych Mantela-Henszla. Przeprowadzona przez Cochrane analiza wykazała, że zastosowanie terapii trójskładnikowej nie wiąże się ze zwiększeniem szansy na wystąpienie zdarzenia niepożądanego u pacjentów, wszystkie uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie. Większość wyników wskazuje na trend większej korzyści po stronie terapii trójskładnikowej, wyjątkiem jest kaszel (OR 2,67), ból gardła (OR 2,51) oraz zapalenie nosogardzieli (OR 1,25). Testy jednorodności wyników wykazały, że poza bólem gardła, dla którego test Chi² wykazał niejednorodność uznaną za znaczną, wyniki kumulowane mają nieistotną niejednorodność – użycie modelu efektów stałych prawidłowe.



Rysunek 6. Porównanie ELX/TEZ/IVA vs PLC; populacja F/F; jakość życia

Jakość życia pacjentów była oceniana z wykorzystaniem kwestionariusza CFQ-R, miarą efektu była średnia różnica oszacowana modelem efektów stałych inverse-variance. Kumulowany wynik był możliwy dla okresu jednego miesiąca, średnia różnica wyniosła 19,15 pkt (95% CI: 16,12; 22,19) na korzyść terapii skojarzonej. Zważywszy na przedział ufności wynik był istotny statystycznie, test Chi² wykazał znaczną niejednorodność wyników z obu badań, w związku z czym szacowanie wyniku powinno być przeprowadzone w modelu efektów losowych. Łączna grupa pacjentów wyniosła 221 w grupach interwencyjnych oraz 215 w grupach kontrolnych placebo. Dla sześciomiesięcznego okresu obserwacji dane pochodziły wyłącznie z badania Middleton 2019, w związku z czym nie zidentyfikowano żadnych innych dowodów umożliwiających kumulację wyników.



Rysunek 7. Porównanie ELX/TEZ/IVA vs PLC; populacja F/F; SwCI

Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie była jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych, miarą efektu była średnia różnica oszacowana modelem efektów stałych inverse-variance. Kumulacja wyników była możliwa dla pierwszego okresu analizy – do pierwszego miesiąca obserwacji (4 tyg. zgodnie z protokołami badań). Średnia różnica wyniosła -40,96 (95% CI: -43,60; -38,33) mmol/l, przedział ufności wskazuje na istotność statystyczną wyniku, test Chi² wykazał niejednorodność uznaną za nieistotną. Łączna grupa pacjentów wyniosła 221 w grupach interwencyjnych oraz 215 w grupach kontrolnych placebo. Dla sześciomiesięcznego okresu obserwacji dane pochodziły wyłącznie z badania Middleton 2019, w związku z czym nie zidentyfikowano żadnych innych dowodów umożliwiających kumulację wyników.

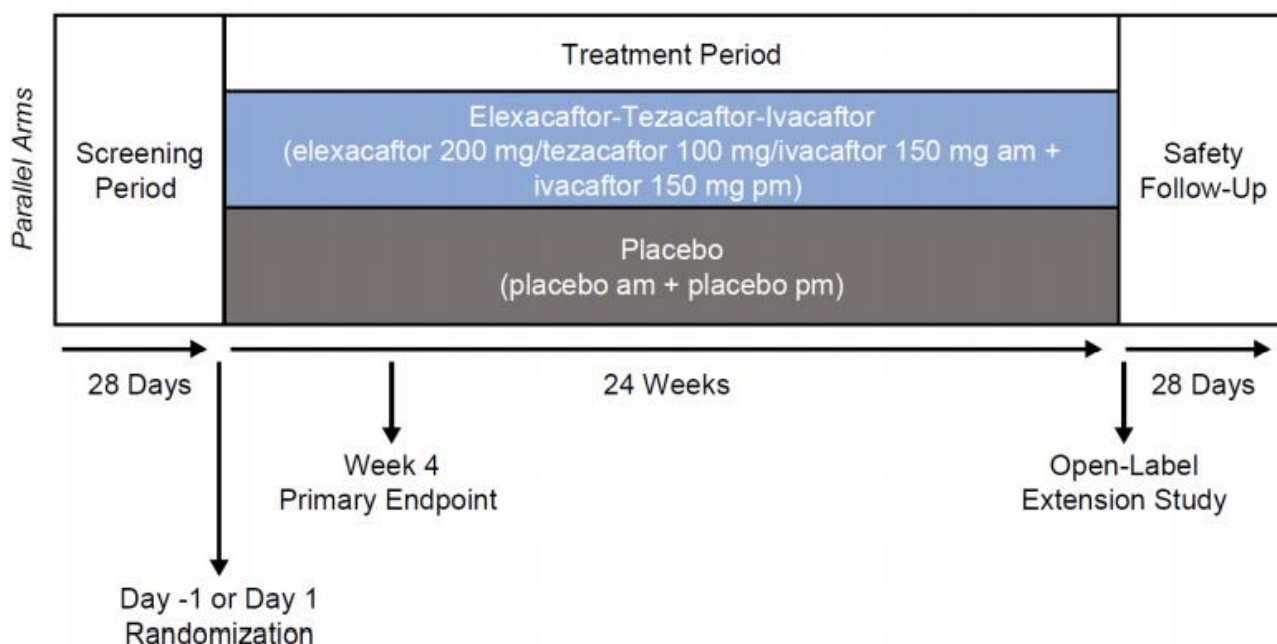
4.2.1.3. Badania pierwotne – populacja heterozygot F/MF

Middleton 2019

Badanie prowadzono od czerwca 2018 do kwietnia 2019 roku. W sumie 405 pacjentów poddano randomizacji, 403 otrzymało co najmniej jedną dawkę schematu badania (200 w grupie ELX/TEZ/IVA i 203 w grupie PLC). Program badania został ukończony przez 197 pacjentów grupy interwencyjnej (2 dyskontynuacje z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jedno zajście w ciążę) oraz 203 pacjentów grupy PLC

Wyjściowo grupy badane były dobrze dopasowane. Odnotowano podobny odsetek kobiet – 48,0% w grupie interwencyjnej vs 48,3% w grupie PLC, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio 25,6±9,7 roku życia vs 26,8±11,3 roku życia, pacjenci między 12 a 18 rokiem życia stanowili 28,0% i 29,6%,

region europejski stanowił mniejszość ok. 41% w obu grupach. Pomimo zakładanych w protokole kryteriów włączenia dla wartości ppFEV1, w badaniu wzięło udział 34 (8,4%) pacjentów z wartością poniżej 40% oraz 7 (1,7%) pacjentów z wartością powyżej 90%, nie podano powodu dla jakiego kwalifikowano pacjentów niezgodnie z zakładanym projektem.



Rysunek 8. Projekt badania Middleton 2019

Badanie zostało podzielone na część badań przesiewowych trwającą do 28 dni przed randomizacją, okres leczenia po procesie randomizacji pacjentów trwający 24 tygodnie z osiągnięciem pierwszorzędnego punktu końcowego po 4 tygodniach oraz 28-dniową obserwację w kierunku bezpieczeństwa dla fazy otwartej fazy wydłużonej badania.

Pacjentom podawano ELX/TEZ/IVA rano, IVA wieczorem w grupie interwencyjnej oraz PLC podzielone na dawkę poranną oraz wieczorną.

Compliance, definiowany jako liczba dni, przez które pacjent przyjmował badany lek podzielona przez liczbę dni od pierwszej dawki badanego leku do ostatniej dawki badanego leku, miała średnią wartość 98,8% w grupie ELX/TEZ/IVA oraz 99,6% w grupie placebo.

Wyniki skuteczności leczenia

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była bezwzględna zmiana ppFEV1 oceniana w 4 tyg. okresu leczenia. Punkt oceniano we wcześniej określonej analizie, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę.

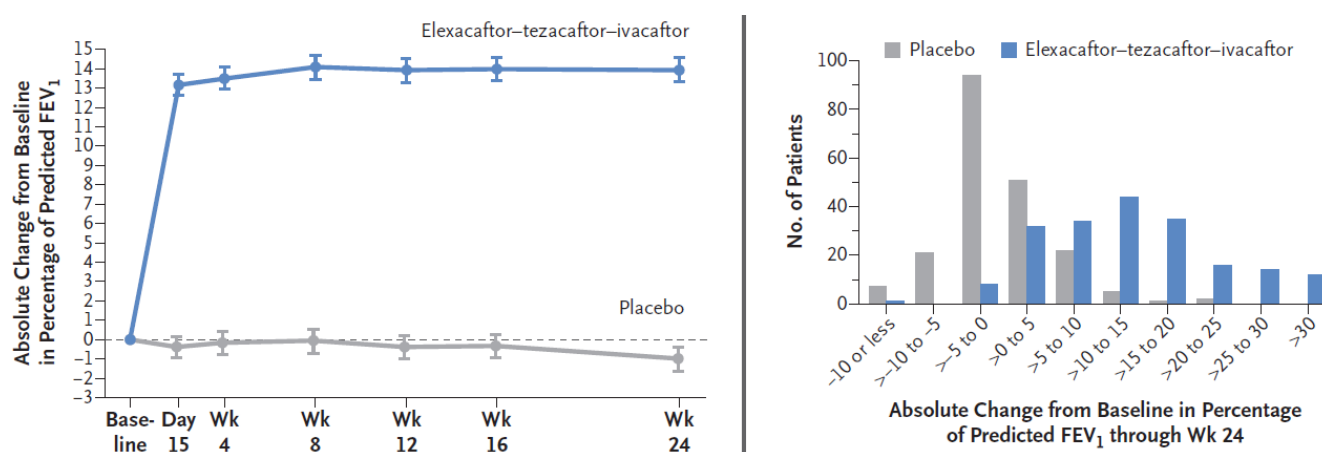
Drugorzędowe punkty obejmowały ocenę bezwzględnej zmiany ppFEV1, SwCl, CFQ-R, BMI oraz przewidywany wskaźnik roczny PEx. Różnice przedstawiono jako średnią najmniejszych kwadratów różnicy między grupą interwencyjną a grupą placebo w oparciu o model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów, z wyjątkiem liczby zaostrzeń płucnych, dla których pokazano współczynnik częstości.

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

Tabela 21. Wyniki skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA vs PLC, badanie Middleton 2019

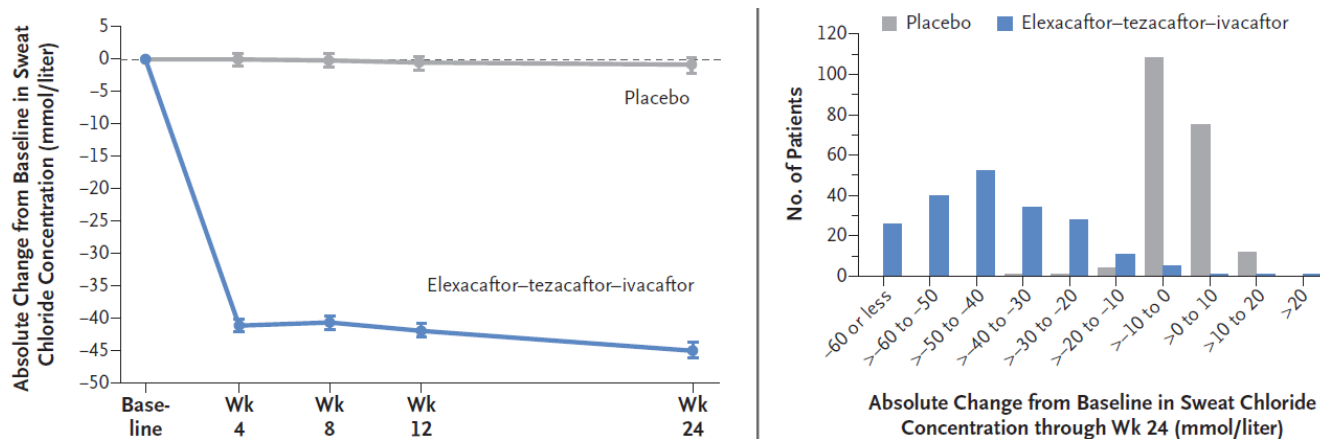
Punkt	Okres obserwacji	ELX/TEZ/IVA N=200	PLC N=203	Różnica (95% CI)	p
ppFEV1	4 tyg.	13,6 (12,4; 14,8)	-0,2 (-1,3; 1,0)	13,8 (12,1; 15,4)	<0,001
ppFEV1	24 tyg.	13,9 (12,8; 15,0)	-0,4 (-1,5; 0,7)	14,3 (12,7; 15,8)	<0,001
SwCI	4 tyg.	-41,2 (-43,1; -39,2)	0,1 (-1,9; 2,0)	-41,2 (-44,0; -38,5)	<0,001
SwCI	24 tyg.	-42,2 (-44,0; -40,4)	-0,4 (-2,2; 1,4)	-41,8 (-44,4; -39,3)	<0,001
CFQ-R	4 tyg.	18,1 (15,9; 20,4)	-1,9 (-4,2; 0,3)	20,1 (16,9; 23,2)	<0,001
CFQ-R	24 tyg.	17,5 (15,6; 19,5)	-2,7 (-4,6; -0,8)	20,2 (17,5; 23,0)	<0,001
BMI	24 tyg.	1,13 (0,99; 1,26)	0,09 (-0,05; 0,22)	1,04 (0,85; 1,23)	<0,001
PEx	24 tyg.	41 (0,37)	113 (0,98)	0,37 (0,25; 0,55)	<0,001

Wszystkie wyniki dla zakładanych punktów końcowych skuteczności interwencji były istotnie statystycznie różne od wyników w grupie kontrolnej – PLC. Należy zauważyć, że efekt osiągnięty w 4 tygodniu utrzymuje się przez kolejne 20 tyg. obserwacji. Odnotowano znaczną poprawę jakości życia pacjentów w grupie interwencyjnej, wynik nieznacznie zmniejszył się podczas analizy w 24 tyg.



Rysunek 9. Zmiany wartości ppFEV1 w zależności od czasu obserwacji oraz kierunku zmian

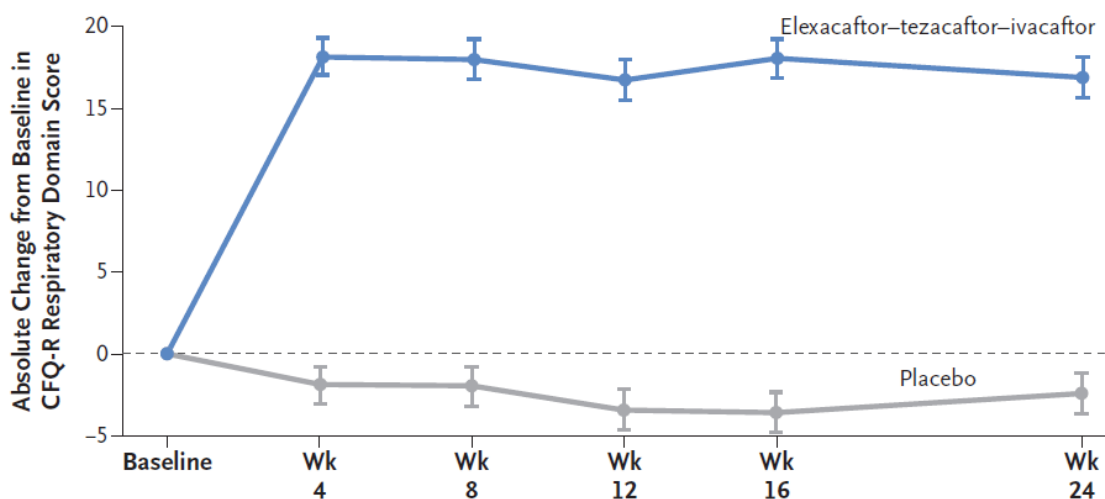
W publikacji zamieszczono również wykresy wizualizujące przebieg zmian wartości ppFEV1, zgodnie z którymi można zauważyć, że istotna zmiana następowała już po pierwszych 15 dniach stosowania terapii, dalszy przebieg krzywej był stabilny w grupie interwencyjnej, w grupie PLC wykazuje tendencję spadkową. Pacjenci, u których różnica ppFEV1 była powyżej 5 punktów procentowych byli poddani terapii interwencyjnej, niższe klasy różnic były zdominowane przez pacjentów z grupy PLC. Odnotowano jeden przypadek pacjenta leczonego ELX/TEZ/IVA, u którego różnica ppFEV1 przyjęła wartość ujemną.



Rysunek 10. Zmiany stężenia SwCl w zależności od czasu obserwacji oraz kierunku zmian

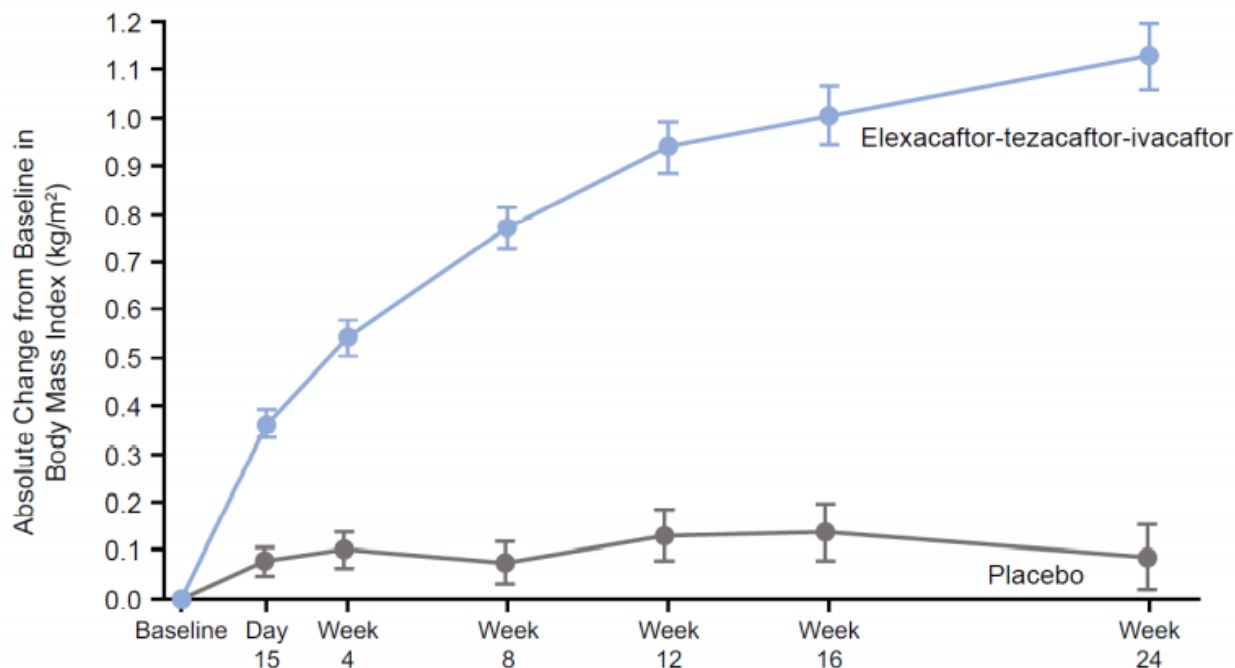
Dla stężenia chlorków w potrze również odnotowano znaczną różnicę w krótkim okresie obserwacji, która utrzymywała się w dalszym ciągu badania. Pacjenci z grupy PLC zazwyczaj byli w klasie między -10 a 10 mmol/l różnicy stężenia w 24-tygodniowym okresie obserwacji, odnotowano pojedyncze przypadki pacjentów z grupy interwencyjnej w których różnica dla tego punktu końcowego była niekorzystna.

CFQ-R Respiratory Domain Score



Rysunek 11. Zmiany punktacji jakości życia wg CFQ-R w zależności od czasu obserwacji

Analiza przebiegu zmian w jakości życia pacjentów sugeruje, że już od pierwszego pomiaru kontrolnego różnica między grupą interwencyjną a kontrolną jest znacząca. Bieg krzywych wskazuje na podwyższenie jakości życia u pacjentów w grupie kontrolnej i obniżenie w grupie interwencyjnej w ostatnim okresie badania, między 16. a 24. tygodniem obserwacji.



Rysunek 12. Zmiany punktacji jakości życia wg CFQ-R w zależności od czasu obserwacji

Bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej (masa w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach), oparta na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów została przedstawiona w materiałach dodatkowych do publikacji pełnotekstowej. Dane są średnimi metodą najmniejszych kwadratów, a słupki błędów wskazują błąd standardowy średniej. Zauważalny jest wzrost wskaźnika masy ciała w grupie interwencyjnej pacjentów, w grupie placebo wartość BMI w 24. tyg. obserwacji była porównywalna do wartości wyjściowej. Stan odżywienia pacjentów z mukowiscydozą jest szczególnym problemem, z uwagi na rozpowszechnienie niedożywienia w tej grupie pacjentów. Wyniki mogą oznaczać, że stosowanie terapii trójskładnikowej prowadzi do poprawy stanu odżywienia pacjentów.

Wyniki bezpieczeństwa leczenia

Tabela 22. Odnotowane zdarzenia niepożądane w badaniu Middleton 2019

AE	ELX/TEZ/IVA N=202	PLC N=201
jakikolwiek	188 (93,1%)	193 (96,0%)
łagodne	67 (33,2%)	53 (26,4%)
umiarkowane	102 (50,5%)	125 (62,2%)
ciężkie	19 (9,4%)	14 (7,0%)
zagrożające życiu	0	1 (0,5%)
poważne	28 (13,9%)	42 (20,9%)
prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,0%)	0
infekcyjne zaostrzenia płucne	44 (21,8%)	95 (47,3%)
kaszel	34 (16,8%)	77 (38,3%)
wzrost ilości płwociny	40 (19,8%)	39 (19,4%)

AE	ELX/TEZ/IVA N=202	PLC N=201
ból głowy	35 (17,3%)	30 (14,9%)
zapalenie nosogardzieli	22 (10,9%)	26 (12,9%)
ból gardła	20 (9,9%)	25 (12,4%)
infekcje górnego przewodu oddechowego	24 (11,9%)	22 (10,9%)
biegunka	26 (12,9%)	14 (7,0%)
krwioplucie	11 (5,4%)	28 (13,9%)
zmęczenie	9 (4,5%)	20 (10,0%)

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym wyniósł 93,1% w grupie otrzymującej ELX/TEZ/IVA i 96,0% w grupie placebo; wyłączając zdarzenia niepożądane w postaci zaostrzeń płucnych, odsetek ten wyniósł 92,6% w grupie ELX/TEZ/IVA i 93,0% w grupie placebo.

Dodatkowe badania obejmowały podwyższone poziomy kinazy kreatynowej i zmiany ciśnienia krwi w grupie interwencyjnej. Podwyższony poziom często był związany z wysiłkiem fizycznym, brak podwyższenia poziomu prowadził do przerwania badania. Wyjściowe średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w grupie otrzymującej interwencję wynosiło 113,4 mmHg i 69,4 mmHg i wzrosło odpowiednio o 3,1 mmHg i 1,9 mmHg w 24. tygodniu. W innych badaniach klinicznych lub laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa.

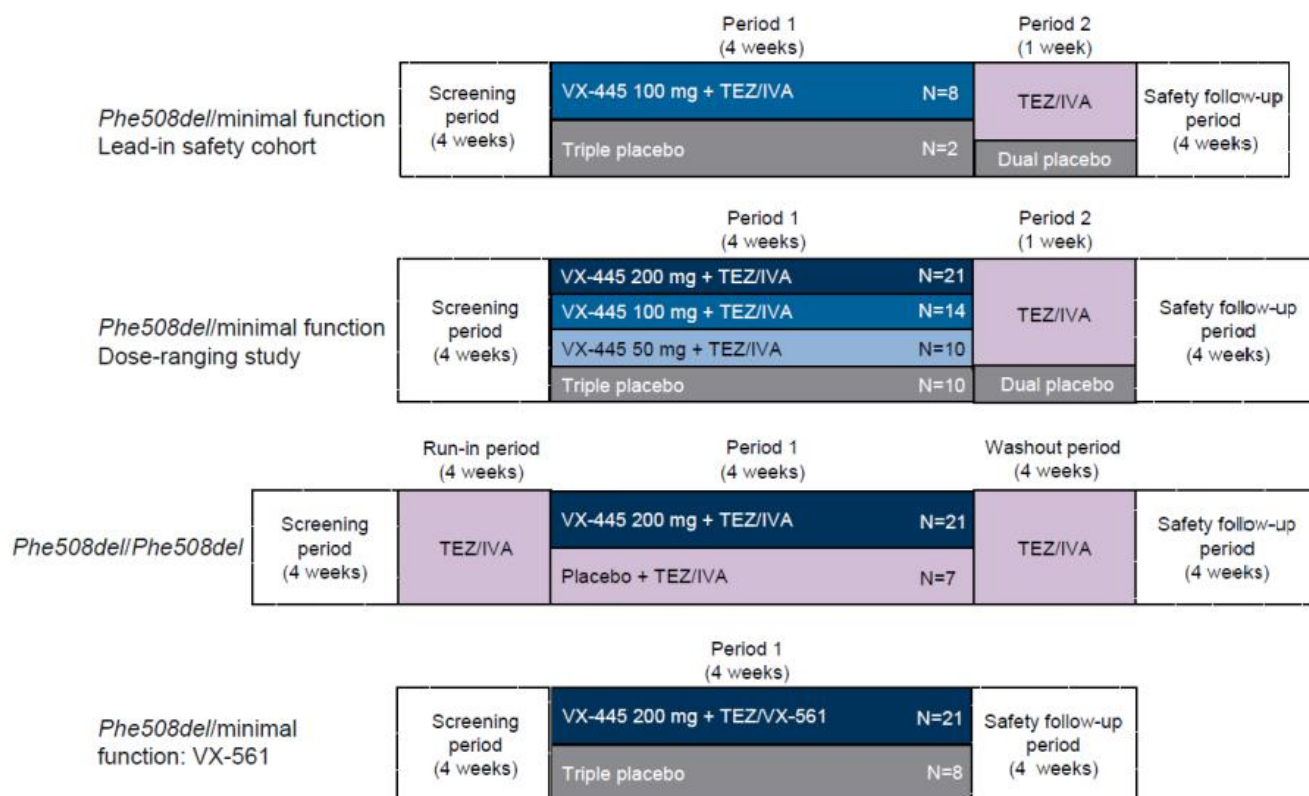
Keating 2018

Badanie fazy 2 było prowadzone od lipca 2017 r. do marca 2018 r. W jednym z ramion badania analizowano pacjentów z genotypami F/MF leczonych VX-445 (eleksakaftor) w potrójnym skojarzeniu z tezakaftorem i VX-561, deuterowaną postacią iwakaftoru przyjmowaną raz dziennie w porównaniu z potrójnym placebo jako grupą kontrolną. Łącznie 123 pacjentów z rozpozną i potwierdzoną mukowiscydozą zostało włączonych do badania i poddanych randomizacji, w tym 95 pacjentów z genotypami heterozygotycznymi F/MF i 28 pacjentów z genotypem homozygotycznym F/F. Spośród włączonych pacjentów 122 otrzymało co najmniej jedną dawkę zgodną ze schematem badawczym: 74 otrzymało schemat terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA, 21 otrzymało schemat terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA deuterowany, a 27 otrzymało schemat kontrolny (potrójne PLC lub PLC/TEZ/IVA); 119 pacjentów ukończyło 4 tyg. badania. Na początku badania wiek, płeć, ppFEV1 i SwCl były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach genotypowych i interwencyjnych ($p>0,05$).

W niniejszej części AWA zostaną przedstawione wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii zgodnej z wnioskowaną, czyli trójskładnikowej wysokodawkowej z wykorzystaniem IVA klasycznego, niedeuterowanego, w grupie heterozygot.

Odnotowano różny odsetek kobiet – 52,0% w grupie interwencyjnej vs 17,0% w grupie PLC, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio $33,3\pm 10,3$ roku życia vs $29,7\pm 7,5$ roku życia, wszyscy pacjenci byli powyżej 18 roku życia, w badaniu nie zamieszczono informacji na temat odsetka pacjentów w zależności od regionu, wyjściowe wartości ppFEV1 wyniosły $59,4\pm 18,0\%$ oraz $59,0\pm 14,9\%$; stężenie SwCl $103,9\pm 9,7$ mmol/l oraz $103,1\pm 8,2$ mmol/l; CFQ-R $61,1\pm 17,5$ pkt. oraz $57,4\pm 14,1$ pkt. Pomimo zakładanych w protokole kryteriów włączenia dla wartości ppFEV1, w badaniu wzięło udział 4 (19%) pacjentów z wartością poniżej 40% oraz 1 (4,8%) pacjent z wartością powyżej 90%, nie podano powodu dla jakiego kwalifikowano pacjentów niezgodnie z zakładanym projektem.

Wyjściowe wyniki CFQ-R były o 8,5 pkt. niższe w grupie PLC x3 niż w grupach aktywnego leczenia wśród pacjentów F/MF, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA. Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne oraz wyniki dla pacjentów z genotypami F/MF, którzy otrzymali IVA deuterowany zostały opisane w materiałach dodatkowych.



Rysunek 13. Projekt badania Keating 2018

Badanie zostało podzielone na część badań przesiewowych trwającą do 4 tyg. przed randomizacją, okres leczenia po procesie randomizacji pacjentów trwał 4 tyg. z wyjątkiem grupy homozygotycznej przyjmującej TEZ/IVA przez 4 tyg. jako faza run-in, po okresie interwencyjnym następował 4 tyg. obserwacja bezpieczeństwa.

Pacjenci F/MF byli analizowani w 3 kohortach badawczych:

- wiodącej kohorcie bezpieczeństwa (8 pacjentów w grupie ELX/TEZ/IVA, 2 pacjentów PLC przez 4 tyg. → TEZ/IVA vs PLC przez tydzień),
- kohorcie w badaniu zakresu dawki (21 pacjentów na terapii wysokodawkowej, 14 na średniodawkowej, 10 na niskodawkowej, 10 pacjentów PLC przez 4 tyg. → TEZ/IVA vs PLC przez tydzień),
- kohorcie w badaniu z IVA deuterowanym (21 pacjentów na terapii wysokodawkowej z IVA deuterowanym, 8 pacjentów PLC przez 4 tyg.).

Pacjentom podawano ELX/TEZ/IVA rano, IVA wieczorem w grupie interwencyjnej oraz PLC podzielone na dawkę poranną oraz wieczorną, w grupie z IVA deuterowanym podawano jedną dawkę.

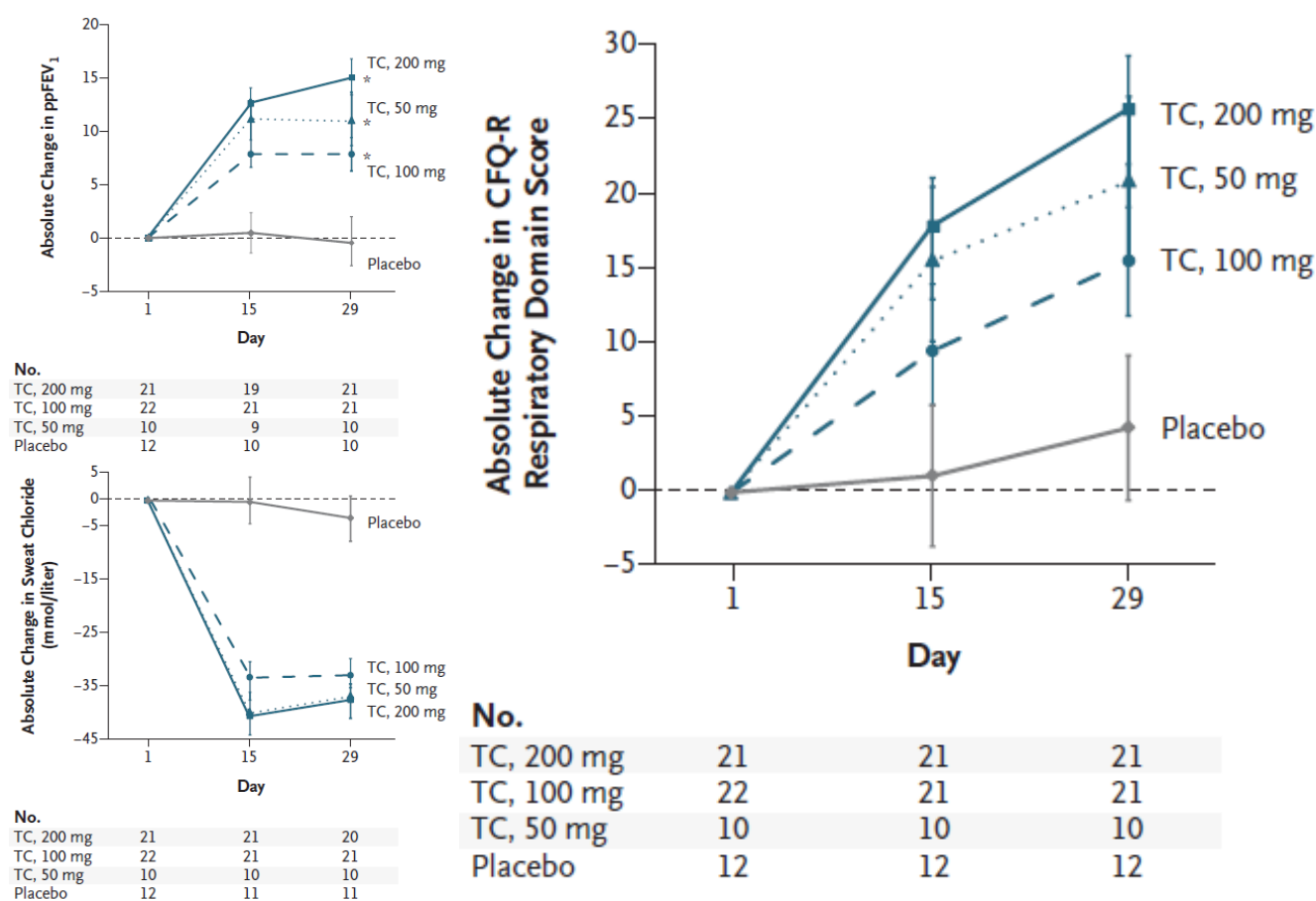
Wyniki skuteczności leczenia

Najważniejszymi punktami końcowymi badania, które oceniano 29 dnia po randomizacji były bezwzględna zmiana wartości ppFEV1, bezwzględna zmiana SwCl oraz bezwzględna zmiana CFQ-R. Pierwszorzędowym była bezwzględna zmiana ppFEV1 w stosunku do wartości wyjściowej. Odchylenie standardowe oceniono na podstawie metaanalizy wielu badań klinicznych sponsorowanych przez Vertex i oszacowano na 7 punktów procentowych. Wielkość próby 18 pacjentów na grupę terapeutyczną zapewnia co najmniej 90% mocy do wykrycia średniej zmiany wewnątrz grupy o 7 punktów procentowych ppFEV1. Pierwotną analizę przeprowadzono przy użyciu modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów oddzielnie dla każdej części, ze zmianą ppFEV1 w stosunku do wartości wyjściowej jako zmienną zależną. Podstawowymi analizami dla wszystkich punktów końcowych skuteczności były porównania między schematami leczenia, ponieważ badanie nie miało wystarczającej mocy do porównań między leczeniem a placebo. Model skonstruowano przy użyciu ograniczonej maksymalnej wiarygodności. Mianownikowe stopnie swobody dla testu F dla efektów stałych oszacowano przy użyciu przybliżenia Kenwarda-Rogera.

Tabela 23. Wyniki skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA vs PLC, badanie Keating 2018

Punkt	ELX/TEZ/IVA N=21	PLC N=12
ppFEV1	13,8±1,4 (10,9; 16,6)	0,0±2,0 (-3,9; 4,0)
SwCl	-39,1±2,9 (-44,9; -33,3)	-2,2±3,9 (-9,9; 5,6)
CFQ-R	25,7±3,7 (18,3; 33,1)	4,2±4,9 (-5,6; 14,0)

Uzyskane w badaniu wyniki dla każdego z analizowanych punktów końcowych były na korzyść ocenianej interwencji. Odnotowano istotną poprawę jakości życia pacjentów, przyjmując że zmiana wyniku kwestionariusza CFQ-R o 4 pkt. oznacza istotną klinicznie poprawę jakości, w grupie interwencyjnej zmiana wyniosła średnio 25,7 pkt. w grupie PLC 4,2 pkt.

Rysunek 14. Zmiany w ppFEV₁, SwCl oraz punktacji jakości życia wg CFQ-R w zależności od czasu obserwacji

W publikacji zamieszczono również wykresy wizualizujące przebieg zmian ocenianych punktów końcowych, zgodnie z którymi można zauważyć, że najwyższą skuteczność wykazał schemat terapii wysokodawkowej z wykorzystaniem eleksakaftoru w dawce 200 mg dziennie.

Uwagę zwraca fakt, że stężenie chlorków w pocie zaczęło się obniżać w grupie przyjmującej PLC między 15. a 29. dniem obserwacji, z kolei w grupie interwencyjnej nisko i wysokodawkowej odnotowano wyższe wartości. Zmiana w wartości ppFEV₁ wykazywała stabilny trend wzrostowy w grupie interwencyjnej oraz nieznaczny spadek w grupie kontrolnej, z tym, że skuteczniejszy był schemat niskodawkowy w porównaniu do średniodawkowego. W ocenie jakości życia obserwowano wzrost w każdej z grup, zarówno interwencji jak i PLC.

Wyniki bezpieczeństwa leczenia**Tabela 24. Odnotowane zdarzenia niepożądane w badaniu Keating 2018**

AE	ELX/TEZ/IVA N=21	PLC N=12
jakiegokolwiek	18 (86%)	12 (100%)
łagodne	13 (72%)	5 (42%)
umiarkowane	5 (28%)	6 (50%)
ciężkie	0	1 (8%)
poważne	0	2 (17%)
prowadzące do przerwania leczenia	2 (10%)	0
wzrost ilości plwociny	5 (24%)	3 (25%)
infekcyjne zaostrzenia płucne	2 (10%)	4 (33%)
kaszel	7 (33%)	1 (8%)
krwioplucie	2 (10%)	2 (17%)
gorączka	1 (5%)	1 (8%)

Zdarzenia nieporządane odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie PLC oraz u 86% pacjentów z grupy interwencyjnej. W grupie interwencyjnej większość sklasyfikowano jako łagodne 72% z kolei w grupie PLC 58% określono jako umiarkowane lub ciężkie. U dwóch pacjentów z grupy interwencyjnej przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, nie odnotowano takiej sytuacji w grupie PLC. Infekcyjne zaostrzenia płucne częściej wystąpiły u pacjentów PLC, z kolei kaszel był raportowany częściej przez pacjentów w grupie interwencji.

4.2.1.4. Populacja homozygotyczna F/F – porównanie pośrednie wnioskodawcy

Po stronie terapii ELX/TEZ/IVA zidentyfikowano dwa badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu ze schematem TEZ/IVA w populacji chorych F/F: Heijerman 2019 oraz Keating 2018; badanie VX18-445-109, nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej, wyniki zostały zawarte w dokumencie francuskiej Agencji HAS, szczegóły metodyki na stronach: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Natomiast po stronie TEZ/IVA vs PLC odnaleziono i uwzględniono trzy badania: EVOLVE (Taylor-Cousar 2017), Donaldson 2018, oraz Schwarz 2020.

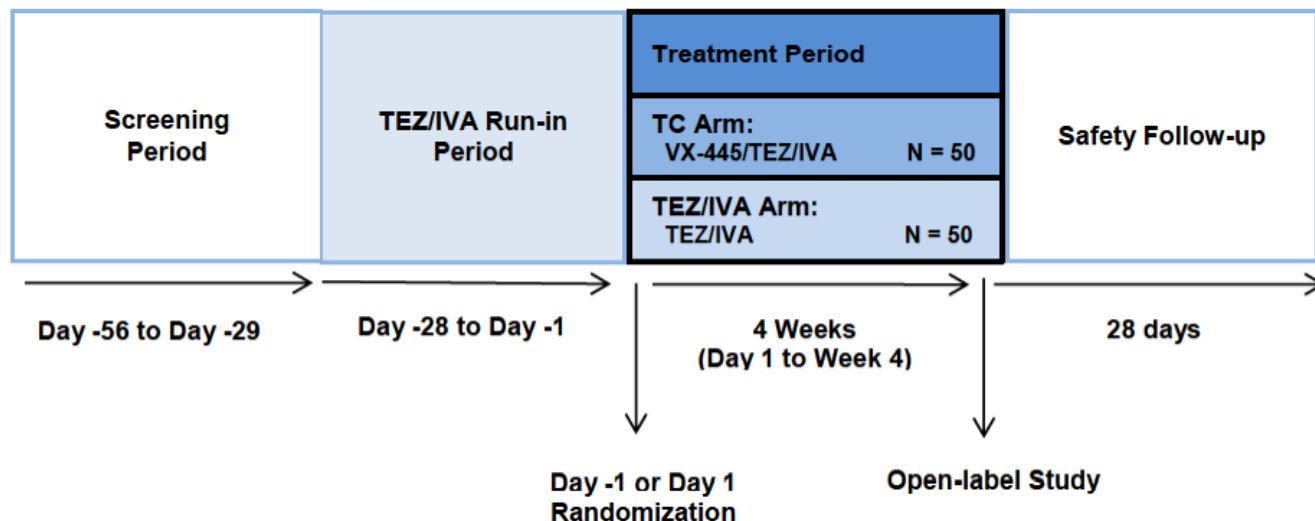
W niniejszej części AWA zostaną przedstawione projekty badań, włączone populacje w celu oceny wiarygodności zewnętrznej doniesień oraz weryfikacji heterogeniczności metodologicznej między badaniami. Następnie zostaną przedstawione najważniejsze wyniki porównania pośredniego wykonanego przez wnioskodawcę. Jeżeli będzie to konieczne analitycy Agencji przedstawią wyniki obliczeń własnych.

Heijerman 2019

Od 3 sierpnia do 28 grudnia 2018 r. włączono 113 uczestników. Po zakończeniu 4-tyg. okresu run-in z TEZ/IVA, zrandomizowano 107 uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; 55 w grupie ELX/TEZ/IVA i 52 w grupie TEZ/IVA. Wszystkich 107 pacjentów ukończyło 4-tyg. okres leczenia i wzięło udział w otwartym badaniu przedłużającym leczenie terapią trójskładnikową.

Charakterystyka demograficzna i wyjściowa były podobne w obu grupach terapeutycznych. Odnotowano podobny odsetek kobiet – 56,0% w grupie interwencyjnej z elaksakaftorem vs 54,0% w grupie odniesienia TEZ/IVA, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio 28,8±11,5 roku życia vs 27,9±10,7 roku życia, pacjenci w grupie wiekowej 12-18 lat stanowili odpowiednio 29% i 27%, udział pacjentów prowadzonych w ośrodkach europejskich stanowił 38% i 37%, wyjściowe wartości ppFEV1 wyniosły 61,6±15,4% oraz

60,2±14,4%; stężenie SwCl 91,4±11,0 mmol/l oraz 90,0±12,3 mmol/l; CFQ-R 70,6±16,2 pkt. oraz 72,6±17,9 pkt. Pomimo zakładanych w protokole kryteriów włączenia dla wartości ppFEV1, w badaniu wzięło udział 10 (9,3%) pacjentów z wartością poniżej 40%, nie podano uzasadnienia dla jakiego kwalifikowano pacjentów niezgodnie z zakładanym projektem. Należy zauważyć, że pacjenci włączani do badania byli uprzednio poddani terapią modulatorem CFTR 58% w grupie ELX/TEZ/IVA oraz 65% w grupie TEZ/IVA.



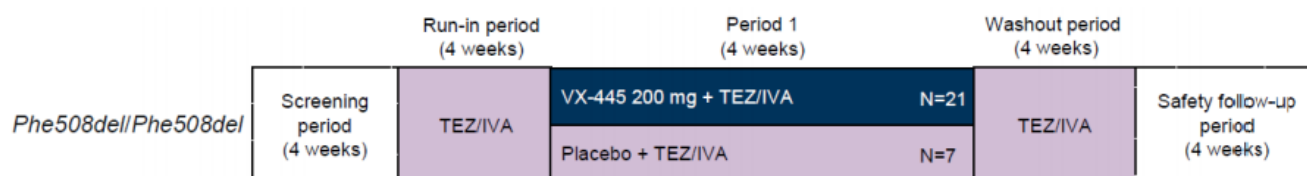
Rysunek 15. Projekt badania Heijerman 2019

Badanie zaprojektowano w oparciu o 4 okresy, okres badań przesiewowych od 59. do 29. dnia przed randomizacją, okres run-in między 28. a jednym dniem przed randomizacją, okres leczenia trwający 4 tygodnie oraz obserwację w kierunku bezpieczeństwa lub przejście do fazy badania otwartego. W okresie run-in stosowano 100 mg TEZ i 150 mg IVA raz na dobę rano oraz IVA 150 mg raz na dobę, każdego wieczoru). W okresie głównym w ramieniu ELX/TEZ/IVA stosowano 200 mg ELX, 100 mg TEZ i 150 mg IVA raz na dobę rano oraz 150 mg IVA raz dziennie każdego wieczoru. Schemat dla ramienia TEZ/IVA pozostał jak w okresie run-in.

Keating 2018

Badanie scharakteryzowano w rozdziale wcześniejszym dotyczącym populacji heterozygotycznej F/MF.

Odnotowano różny odsetek kobiet – 43,0% w grupie interwencyjnej vs 14,0% w grupie TEZ/IVA, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio 29,9±7,6 roku życia vs 27,9±8,0 roku życia, wszyscy pacjenci byli powyżej 18 roku życia, w badaniu nie zamieszczono informacji na temat odsetka pacjentów w zależności od regionu, wyjściowe wartości ppFEV1 wyniosły 60,0±15,1% oraz 62,8±13,2%; stężenie SwCl 92,7±11,1 mmol/l oraz 99,5±9,0 mmol/l; CFQ-R 71,2±17,3 pkt. oraz 73,0±22,3 pkt. Pomimo zakładanych w protokole kryteriów włączenia dla wartości ppFEV1, w badaniu wziął udział 1 (4,8%) pacjent z wartością poniżej 40% oraz 1 (4,8%) pacjent z wartością powyżej 90%, nie podano powodu dla jakiego kwalifikowano pacjentów niezgodnie z zakładanym projektem.



Rysunek 16. Projekt badania Keating 2018 – populacja F/F

Badanie zostało podzielone na część badań przesiewowych trwającą do 4 tyg. przed randomizacją, okres run-in z TEZ/IVA trwający 4 tyg., okres leczenia po procesie randomizacji pacjentów trwał 4 tyg., po okresie interwencyjnym następował 4 tyg. okres wymywania ze stosowaniem wyłącznie TEZ/IVA, następnie obserwacja bezpieczeństwa. Dawka ELX wynosiła 200 mg doustnie raz na dobę, 100 mg TEZ raz na dobę, 150 mg IVA co 12 godzin (rano i wieczorem).

VX18-445-109

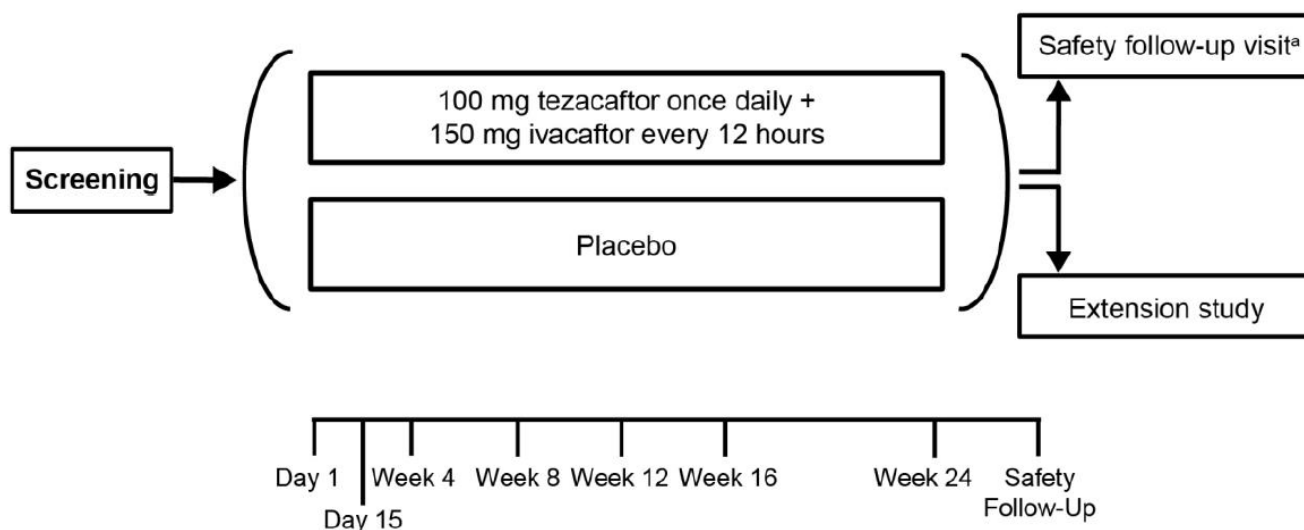
Na podstawie danych w europejskim rejestrze badań EudraCT ustalono, że badanie zostało rozpoczęte 3 października 2019 r. zakończono 24 lipca 2020 r., a pierwsza analiza została wykonana 11 sierpnia 2020 r. Włączono 53 (29,8%) pacjentów wieku od 12. do 17. roku życia oraz 123 (70,2%) pacjentów w wieku między 18. a 64. rokiem życia. Okresem podstawowym było badanie terapii z potrójnym skojarzeniem trwającej 24 tyg., w badaniu również był okres run-in trwający 4 tyg. z zastosowaniem wyłącznie terapii dwuskładnikowej TEZ/IVA.

Włączono łącznie 175 pacjentów – 88 w grupie aktywnej kontroli TEZ/IVA, 87 w grupie interwencyjnej ELX/TEZ/IVA. Odnotowano podobny odsetek kobiet – 49,4% w grupie interwencyjnej vs 51,1% w grupie TEZ/IVA, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio 27,9±11,8 roku życia vs 27,8±11,0 roku życia.

EVOLVE

Badanie prowadzono od 30 stycznia 2015 r. do 20 stycznia 2017 r. W sumie 510 pacjentów zostało włączonych i poddanych randomizacji; 509 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę, w ramieniu TEZ/IVA (251 pacjentów), w ramieniu PLC (258 pacjentów). Jeden pacjent, który został przydzielony do grupy PLC, nie otrzymał PLC z powodu zaostżenia płucnego przed pierwszą wizytą. Pięciu pacjentów, których poddano randomizacji (3 TEZ/IVA i 2 PLC) otrzymało przypisany schemat badania, z uwagi na niekwalifikujący się lub niepotwierdzony genotyp CFTR, wykluczono z analiz skuteczności, pozostawiono w analizie bezpieczeństwa. Ogółem 475 pacjentów (235 [93,6%] w grupie TEZ/IVA i 240 [93,0%] w grupie PLC) ukończyło 24 tyg. badania. U 15 pacjentów (2,9%) przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (7 [2,8%] pacjentów w grupie TEZ/IVA i 8 [3,1%] w grupie PLC). Płeć, wiek, uprzednie stosowanie leków, region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa), zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* i procent przewidywanej FEV1 były dobrze zrównoważone między grupami.

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



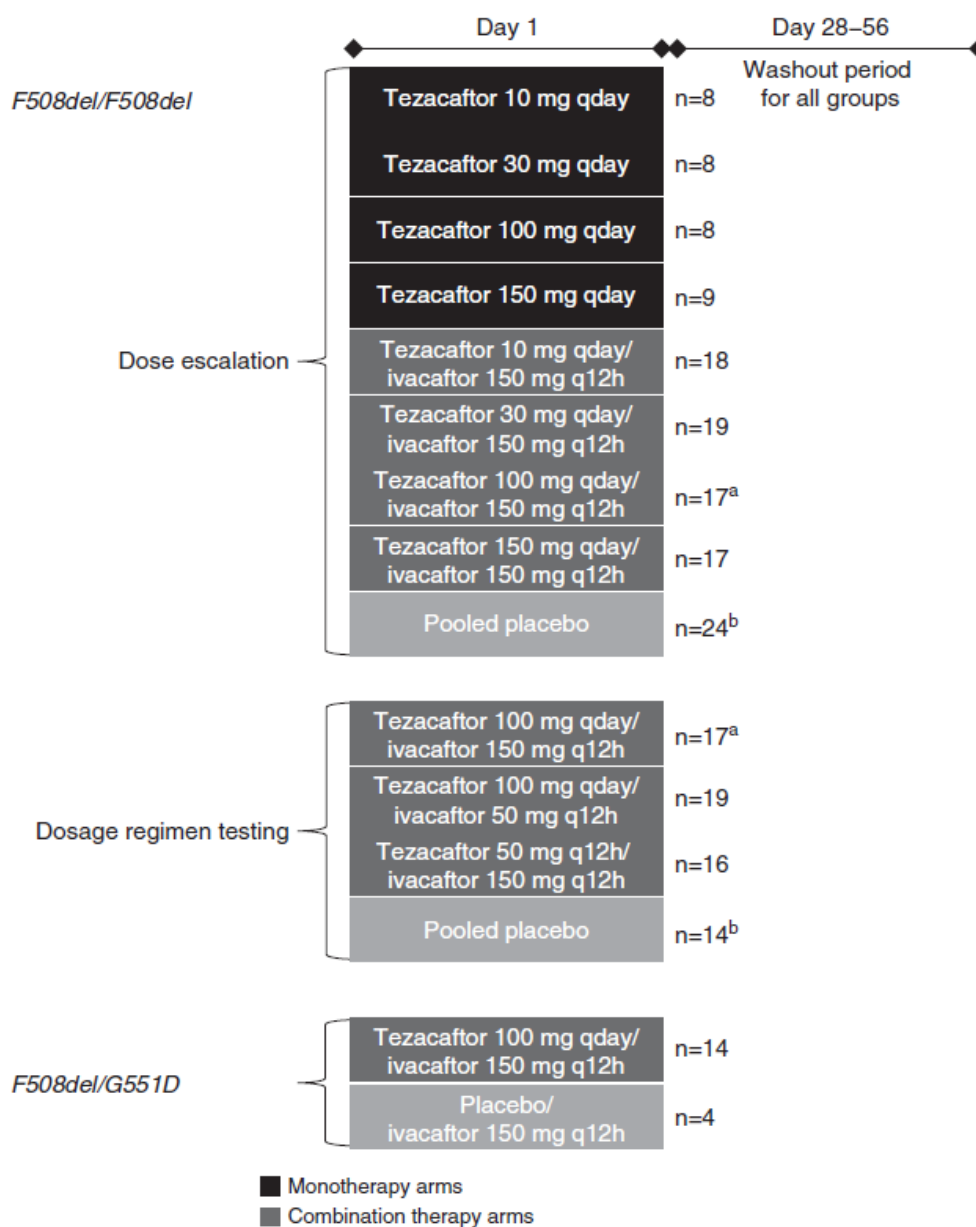
Rysunek 17. Projekt badania EVOLVE

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

Donaldson 2018

Badanie prowadzono od lutego 2012 r. do marca 2014 r. W badaniu stosowano wielokrotną dawkę rosnącą i projekt z równoległymi ramionami, który obejmował 28-dniowy okres leczenia, po którym następował 28-dniowy okres obserwacji po leczeniu (wymywanie). Zgodnie z projektem zaprojektowano 14 ramion badania. Ponieważ było to badanie mające na celu potwierdzenie hipotezy badawczej, każdą dawkę tezakaftoru testowano pod kątem tolerancji w monoterapii przed badaniem dotyczącym oceny skojarzenia z iwakaftorem podczas fazy zwiększania dawki. Wyniki w grupach leczenia oceniono w celu określenia profili odpowiedzi na dawkę i strategii dawkowania u pacjentów homozygotycznych pod względem F508del oraz w celu scharakteryzowania bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów homozygotycznych pod względem F508del lub złożonych heterozygot pod względem F508del i mutacji bramkującej G551D.

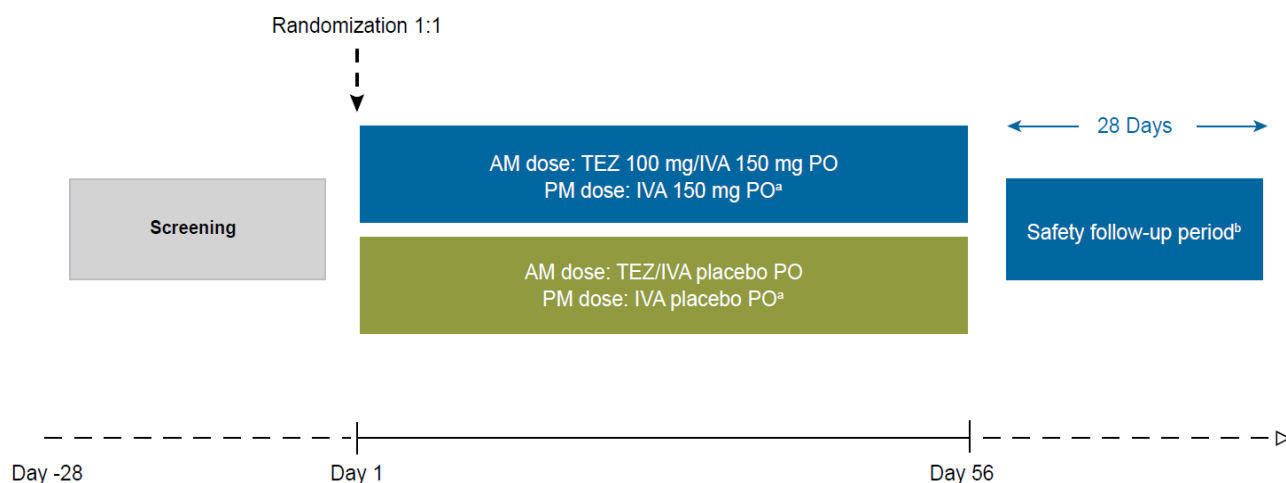
Ogółem badanie i obserwację ukończyło 185 ze 190 osób (97,4%) poddanych randomizacji; 94,2% badanych zakończyło pełny schemat dawkowania, ze średnim poziomem compliance 97,9% (obliczonym jako liczba spożytych tabletek w stosunku do liczby podanych tabletek). Charakterystyka wyjściowa była dobrze zrównoważona we wszystkich ramionach badania u pacjentów homozygotycznych pod względem F508del. Średni wiek wynosił $30 \pm 8,0$ lat, 44% stanowiły kobiety, średnie stężenie chlorków w pocie wynosiło $95 \pm 18,7$ mmol/l, a średni ppFEV1 wynosił $61 \pm 14,1\%$.

**Rysunek 18. Projekt badania Donaldson 2018**

Schwarz 2020

Do badania włączono 98 uczestników, którzy zostali zrandomizowani, 97 otrzymało co najmniej jedną dawkę TEZ/IVA (n=50) lub PLC (n=47). Jeden uczestnik, który został losowo przydzielony do grupy TEZ/IVA został oceniony przez badacza jako niestabilny klinicznie podczas wizyty w 1. dniu i nie otrzymał interwencji. Badanie zostało ukończone przez 94 pacjentów, z których 93 ukończyło pełny program terapeutyczny, 48 (96,0%) w grupie interwencji i 45 (95,7%) w grupie PLC.

Charakterystyka wyjściowa była na ogół podobna w grupach. Odnotowano podobny odsetek kobiet – 62,0% w grupie interwencji 63,8% w grupie PLC, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł odpowiednio 34,3±8,7 roku życia oraz 33,3±10,0 roku życia, wszyscy pacjenci w grupie interwencyjnej byli powyżej 18. roku życia, 97,9% w grupie PLC, pacjenci prowadzeni przez europejskie ośrodki stanowili odpowiednio 52,0% oraz 48,9% badanych, wyjściowe wartości ppFEV1 na początku badania wynosiła odpowiednio 44,6±16,1% oraz 48,0±18,1%; 49,5% uczestników miało wyjściową wartość ppFEV1 <40%,



Rysunek 19. Projekt badania Schwarz 2020

Badanie obejmowało okres przesiewowy (od -28 do -1 dni przed randomizacją), okres leczenia (dni od 1. do 56.±5 dni) i okres obserwacji bezpieczeństwa (28±7 dni po ostatniej dawce badanego leku). Okres, w którym stosowano leczenie, obejmował czas od pierwszej dawki badanego leku do kontaktu w sprawie bezpieczeństwa. Uczestnicy z ośrodków europejskich, którzy ukończyli 56-dniowy okres obserwacji, jeśli spełniali kryteria kwalifikacyjne mogli uczestniczyć w długoterminowym, otwartym badaniu bezpieczeństwa TEZ/IVA, uczestnicy z USA mieli możliwość otrzymania TEZ/IVA poprzez rozszerzony program dostępu.

Pacjentom podawano tabletkę złożoną o ustalonej dawce zawierająca 100 mg TEZ i 150 mg IVA rano oraz 150 mg IVA wieczorem przez 56 dni.

Podsumowanie wyników badań włączonych do porównania pośredniego wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA w populacji F/F

Badanie	Okres obserwacji	Interwencje	N	ppFEV1	SwCI	BMI	PEx	CFQ-R
Heijerman 2019	4 tyg.	E/T/I	55	10,4	-43,4	-	2%	16
		T/I	52	0,4	1,7	-	12%	-1,4
Keating 2018	4 tyg.	E/T/I	21	11,0	-39,6	-	24%	20,7
		T/I	7	0,4	0,8	-	14%	5,2
VX18-445-109	24 tyg.	E/T/I	87	11,2	-	-	1%	17,1
		T/I	88	1,0	-	-	10%	1,2

Badanie	Okres obserwacji	Interwencje	N	ppFEV1	SwCl	BMI	PEx	CFQ-R
EVOLVE	24 tyg.	T/I	248	3,4	-9,9	0,18	30%	5,0
		PLC	256	-0,6	0,2	0,12	37%	-0,1
Donaldson 2018	4 tyg.	T/I	16	3,9	-5,2	-	31,3%	-
		PLC	33	-	-	-	27%	-
Schwarz 2020	8 tyg.	T/I	50	2,2	-	-	14%	-
		PLC	47	-0,6	-	-	28%	-

Należy zauważyć, że wiele punktów końcowych nie było zaraportowanych w publikacji dla każdego z ramion. Niektóre wyniki zaprezentowano jako wynik różnicy bez danych umożliwiających przyporządkowanie rozmiaru efektu osiąganego dla interwencji. Uwagę zwraca również fakt, że dla podobnych okresów obserwacji terapia TEZ/IVA w zależności od schematu badania – porównanie z ELX/TEZ/IVA lub PLC – osiągała rozbieżne wyniki. W badaniach EVOLVE i Donaldson 2018 zmiana w stężeniu chlorków w pocie wyniosła odpowiednio -10 mmol/l oraz -7 mmol/l, z kolei w badaniach oceniających skuteczność terapii trójskładnikowej Heijerman 2019 i Keating 2018 wynik dla tego punktu końcowego wyniósł odpowiednio +1,7 mmol/l oraz +0,8 mmol/l. Nie jest jasne dlaczego efekt terapeutyczny jest tak zróżnicowany między próbami klinicznymi. Podobne rozbieżności występują dla parametru ppFEV1, który w badaniach z grupą PLC wzrósł o 2,2-3,9%, z kolei w badaniach z interwencją trójskładnikową wzrósł o 0,4-1,0% co stanowi znacznie mniej korzystny wynik dla terapii dwuskładnikowej między próbami klinicznymi. Łączna liczba uczestników w ramionach ELX/TEZ/IVA wyniosła 163, w ramionach TEZ/IVA niemal trzykrotnie więcej 461, w grupach PLC 336.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz zgodnie ze sztuką HTA opracowanie wyników za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań. Jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, w ramach analizy wrażliwości należy oddzielnie przedstawić wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwych badań. Konieczne jest wówczas osobne przedstawienie wyników badań o najwyższej wiarygodności. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników należy wykonać analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.

Wnioskodawca został poinformowany w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych pismem OT.4231.16.2021.MKS.15 o wątpliwościach metodologicznych przeprowadzonego porównania w AKL. Badania Keating 2018 oraz Donaldson 2018 przeprowadzone wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów, przez co próba badawcza złożona z dorosłych chorych, nie obejmując pacjentów w wieku 12–17 lat nie jest w pełni reprezentatywna dla populacji wnioskowanego programu. Badanie Schwarz 2020, w którym analizie poddano pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (terapia produktem Orkambi) z powodu wystąpienia co najmniej jednego z objawów ze strony układu oddechowego lub objawów uznawanych za wynikających bezpośrednio z leczenia. W badaniu Heijerman 2019 pacjenci włączani do badania byli uprzednio poddani terapią modulatorem CFTR 58% w grupie ELX/TEZ/IVA oraz 65% w grupie TEZ/IVA. Ponadto w badaniu Schwarz 2020 zgodnie z programem kwalifikowano pacjentów z wartością ppFEV1 w zakresie 25–90%, z kolei badania Heijerman 2019, Middleton 2019, Keating 2018 obejmowały pacjentów z wyjściową wartością ppFEV1 w zakresie 40–90%. W badaniu Donaldson 2018 w ramach badania oceny skuteczności schematu leczenia testowano inny schemat terapii TEZ/IVA niż w pozostałych badaniach → 50 mg TEZ + 150 mg IVA dwa razy na dobę vs 100 mg TEZ rano + 150 mg IVA rano i wieczorem, wyniki dla zakładanego w pozostałych badaniach schematu pochodzą z fazy zwiększania dawki.

Poza niespójnościami w zakresie badanych populacji oraz metodologii badań, wątpliwości wzbudza również fakt kumulacji wyników pochodzących z istotnie różnych okresów obserwacji (4 tyg. vs 24 tyg.), szczególnie przy zastosowaniu metody Buchera, która co do zasady nie jest wrażliwą metodą na szacowanie wyniku pośredniego przy istnieniu istotnych różnic metodologicznych między badaniami.

Wnioskodawca mimo wykazanych niejednorodności klinicznych jeżeli chodzi o włączoną populację pod względem wcześniejszego leczenia oraz parametrów wydolności płuc oraz niejednorodności metodycznych jeżeli chodzi o okres obserwacji badań oraz raportowanie wyników nie przedstawił analiz wrażliwości dla uzyskanych wyników w porównaniu pośrednim. Zasadniczo nie powinno przeprowadzać się porównania pośredniego na

podstawie badań, które zostały przeprowadzone. W związku z powyższym należy uznać, że dane z porównania pośredniego obarczone są licznymi ograniczeniami oraz mają niską wiarygodność, ponadto zostały uzyskane w porównaniu przeprowadzonym w sposób nieuprawniony.

Wyniki porównań pośrednich

Wyniki skuteczności leczenia

Tabela 26. Wyniki skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA vs PLC, populacja F/F, porównanie pośrednie wnioskodawcy

Punkt	ELX/TEZ/IVA vs PLC	Źródło
ppFEV1	14,15 (12,43; 15,87)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (EVOLVE, Donaldson 2018)
SwCI	-52,32 (-58,91; -45,74)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (EVOLVE, Donaldson 2018)
CFQ-R	21,50 (17,70; 25,30)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (EVOLVE)

Wyniki bezpieczeństwa leczenia

Tabela 27. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ELX/TEZ/IVA vs PLC, populacja F/F, porównanie pośrednie wnioskodawcy

AE	ELX/TEZ/IVA vs PLC	Źródło
	RR (95% CI)	
jakiegokolwiek	0,89 (0,79; 1,01)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018)
łagodne	1,23 (0,77; 1,97)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE)
umiarkowane	0,74 (0,37; 1,49)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE)

AE	ELX/TEZ/IVA vs PLC	Źródło
	RR (95% CI)	
ciężkie	0,64 (0,23; 1,76)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE)
poważne	0,28 (0,11; 0,69)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018)
prowadzące do przerwania leczenia	0,57 (0,08; 4,06)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018)
wzrost ilości płwociny	1,18 (0,12; 11,17)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018)
infekcyjne zaostrzenia płucne	0,65 (0,04; 10,45)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018)
kaszel	0,88 (0,28; 2,75)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018)
krwioplucie	0,44 (0,16; 1,26)	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109) PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (EVOLVE, Donaldson 2018)

Dla populacji pacjentów homozygotycznych F/F istotnie niższe ryzyko w porównaniu pośrednim wnioskodawcy odnotowano dla poważnych zdarzeń niepożądanych RR 0,28 *interpretacja: stosowanie terapii trójskładnikowej związane jest ze zmniejszeniem o 72% ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do kontroli placebo*. Dla pozostałych zdarzeń raportowanych w ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

4.2.1.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Z uwagi na zidentyfikowane w trakcie analizy nieprawidłowości w porównaniu pośrednim wnioskodawcy analitycy Agencji celem przedstawienia porównania skuteczności między populacją heterozygotyczną a homozygotyczną pacjentów z mukowiscydozą przeprowadzili obliczenia własne. Dla populacji pacjentów z mukowiscydozą główne punkty końcowe świadczące o skuteczności terapii to zmiana ppFEV1, zmiana stężenia chlorków w pocie oraz zmiana jakości życia

Dla oceny skuteczności terapii trójskładnikowej w odniesieniu do PLC rozumianego jako standard postępowania w populacji heterozygotycznej F/MF dane pochodziły z jednego badania, które w pełni odpowiada wnioskowanej populacji. Metaanaliza danych z prób Middleton 2019 i Keating 2018 nie była możliwa ze względu na istotną heterogeniczność w charakterystyce włączonej populacji – 12+ vs 18+, uwagę zwraca fakt, że pacjenci między 12. a 18. rokiem życia w badaniu Middleton 2019 stanowili odpowiednio 28,0% i 29,6% w grupach badanych. Nie zasadnym jest przyjmowanie założenia że populacja, w której jedna trzecia pacjentów jest w innym przedziale wiekowym mogącym mieć znaczny wpływ na wyniki i wnioskowanie jest równa populacji obejmującej węższy przedział wiekowy pacjentów. W związku z powyższym w zestawieniu uwzględniono dane Middleton 2019 dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Ocenę skuteczności w populacji homozygotycznej F/F dokonano poprzez porównanie pośrednie metodą Buchera dla miar ciągłych, uwzględniono tylko dane z badań dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, dane z badania VX18-445-109 dla porównania ELX/TEZ/IVA z TEZ/IVA oraz dane z badania EVOLVE dla porównania TEZ/IVA z PLC, korzystając ze wspólnego ramienia odniesienia – TEZ/IVA. W badaniach odnotowano podobne odsetki kobiet 48,8% w obu grupach badania 109 oraz 49,4% i 51,1% w badaniu EVOLVE, pacjenci w wieku <18 lat stanowili w badaniach odpowiednio 30% i 23%, średni wiek pacjentów włączonych do badań wyniósł odpowiednio 27,9±11,8 (ELX/TEZ/IVA), 27,8±11,0 (TEZ/IVA); 26,9±11,2 (TEZ/IVA), 25,7±9,5 (PLC) roku życia, pacjenci prowadzeni przez europejskie ośrodki stanowili odpowiednio 83% oraz 75% badanych. Mając na uwadze projekt badań, kryteria włączenia i wyłączenia, charakterystykę włączonej populacji uznano, że wyniki tych prób mogą być porównywane pośrednio.

Tabela 28. Wyniki skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA vs PLC, podsumowanie

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA vs PLC	
	F/MF (metaanaliza)	F/F (porównanie pośrednie)
ppFEV1	13,9 (12,8; 15,0)	15,2 (13,6; 16,8)
SwCI	-42,2 (-44,0; -40,4)	-
CFQ-R	17,5 (15,6; 19,5)	21,0 (16,4; 25,6)

Analiza porównawcza wykazała, że zastosowanie ELX/TEZ/IVA wykazuje stabilną oraz zbliżoną skuteczność w porównaniu do standardu postępowania w populacji homozygotycznej i heterozygotycznej pacjentów z mukowiscydozą i delecją F508. Wyniki te nie są znacznie różne z oszacowaniem wnioskodawcy, ale są uzyskane uprawnionym porównaniem pośrednim z uwzględnieniem charakterystyki metodologicznej prób klinicznych oraz charakterystyki klinicznej pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

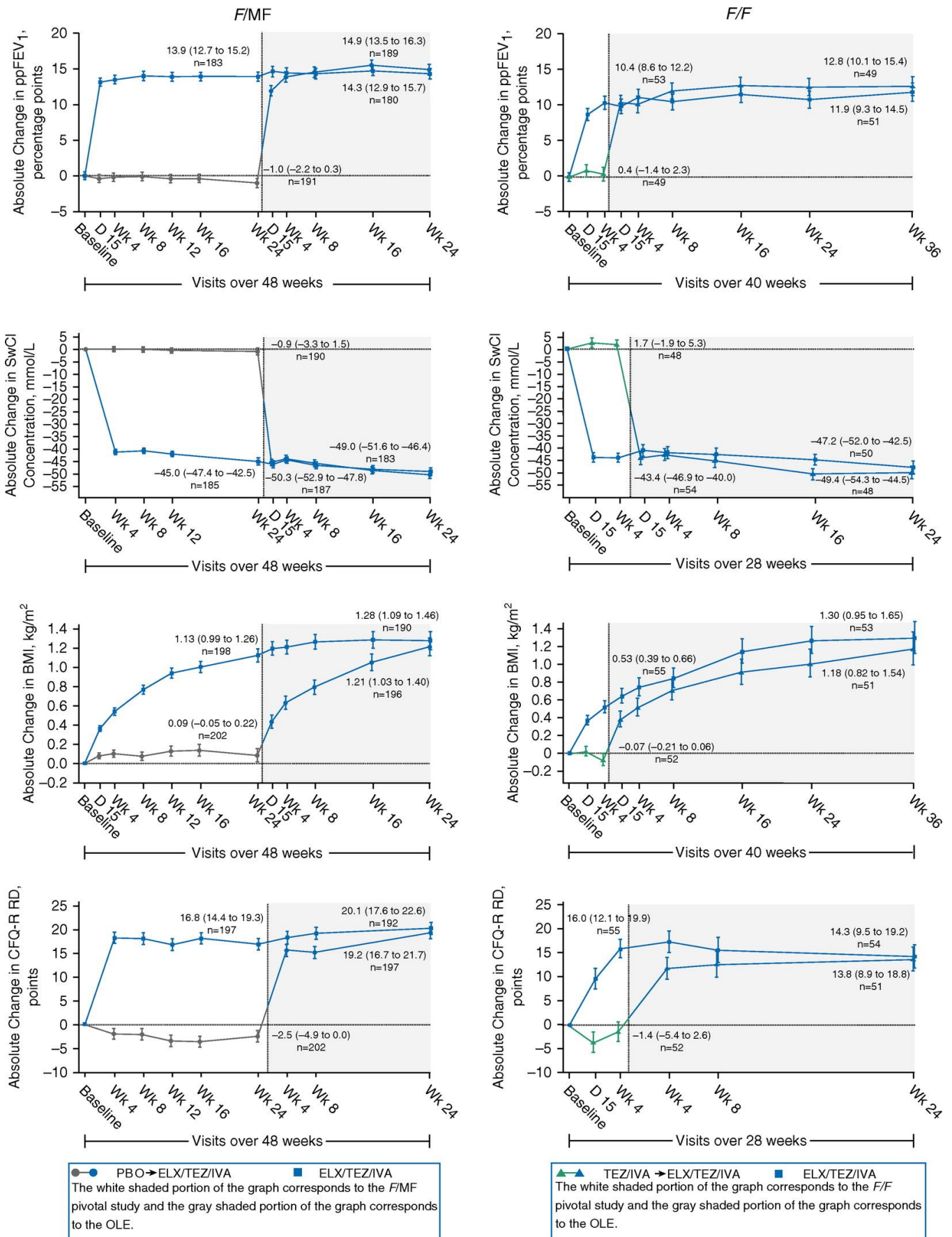
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Griese 2020

Publikacja jest listem do redakcji, w którym przedstawiono wyniki fazy przedłużonej OLE (open-label extension) dwóch badań klinicznych. Uczestnikami mogli być pacjenci, którzy spełnili kryteria kwalifikacyjne oraz ukończyli ostatnią wizytę w 24-tygodniowym okresie leczenia w głównym badaniu F/MF (Middleton 2019) lub w 4-tygodniowym okresie leczenia w głównym badaniu F/F (Hejerman 2019).

Łącznie 506 uczestników otrzymało ELX/TEZ/IVA w tym badaniu (n=399 F/MF; n=107 F/F). Dane demograficzne uczestników były podobne do tych obserwowanych w badaniach pierwotnych. W sumie 471 (93,1%) uczestników doświadczyło jakiegokolwiek AE. Skuteczność analizowanej terapii została oceniona jako model efektów mieszanych do analizy pomiarów z powtarzanimi oznaczeniami bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla parametrów ppFEV1, SwCI, BMI i CFQ-R według wizyt.

Dane na wykresie przedstawiają bezwzględną zmianę średniej najmniejszych kwadratów (SE) w stosunku do linii bazowej badania macierzystego według modelu efektów mieszanych podczas każdej wizyty.



Rysunek 20. Wyniki fazy przedłużonej badań Griese 2020

U uczestników, którzy otrzymali ELX/TEZ/ VA w badaniach pierwotnych, osiągnięta skuteczność utrzymywała się lub nadal się poprawiała przez 24 tygodnie (F/MF) lub 36 tygodni (F/F) dodatkowego leczenia. Wyniki potwierdzają trwałość odpowiedzi, bez pojawiających się zagrożeń bezpieczeństwa stosowania. Wśród uczestników, którzy otrzymywali placebo lub TEZ/IVA, rozpoczęcie ELX/TEZ/IVA szybko doprowadziło do znacznej poprawy miar skuteczności. Zatem można uznać, że wyniki analizy długookresowej skazują na bezpieczeństwo i trwałą skuteczność leczenia ELX/TEZ/IVA u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat lub starszych z jednym lub więcej mutacjami F508del.

Ocena rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 4 badań opisowych typu pretest/posttest prowadzone wśród chorych na mukowiscydozę w pojedynczych ośrodkach: DiMango 2020 (DiMango 2020 i DiMango 2021), Douglas 2020 oceniające wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA na objawy zatokowo-nosowe oraz CFFPR 2020 (EPAR Kaftrio 2020) i O'Shea 2020 oceniające skuteczność terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA u chorych na mukowiscydozę z zaawansowaną chorobą płuc. Badania prowadzone były w stosunkowo niedużej grupie chorych, 43 i 25 chorych w badaniach Di-Mango 2020 i Douglas 2020 oraz 14 w O'Shea 2020. Amerykański rejestr CFFPR 2020 obejmował łącznie 3 195 chorych.

Szczegółowa charakterystyka badań, kryteria selekcji pacjentów oraz charakterystyka procedur, którym zostali poddani została przedstawiona w rozdziale 8. AKL wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	N	Okres obserwacji	Różnica wyników
ppFEV1			
DiMango 2020	43	3 mies.	11,0pp%
O'Shea 2020	14	26 dni	9,0pp%
CFFPR 2020	F/F – 2200	2 mies.	9,0pp%
	F/MF – 995		10,9pp%
SwCI			
O'Shea 2020	11	2 mies.	-51,3
CFQ-R			
DiMango 2020	43	3 mies.	22,7
BMI			
DiMango 2020	43	3 mies.	0,9
O'Shea 2020	14	26 dni	1,4

Wybrane informacje na podstawie ChPL Kaftrio i Kalydeco

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. W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek zawierających skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru oraz jednej tabletki zawierającej iwakaftor w naprzemienne dni. W przypadku stosowania silnych inhibitorów kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek zawierających skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru dwa razy w tygodniu, w przybliżeniu co 3–4 dni, bez tabletek zawierających iwakaftor. Nie należy przyjmować wieczornej tabletki zawierającej iwakaftor w żadnym z przypadków.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – Kaftrio

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często, $\geq 1/10$) występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem były ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – Kalydeco

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

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Kaftrio

Wpływ na wyniki testów czynności wątroby

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 [AIAT] 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 AIAT lub AspAT $>5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AIAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia.

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 rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. przypadku stosowania: dwie tabletki zawierające skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru na zmianę z jedną tabletką zawierającą skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru, przyjmowane w naprzemienne dni.

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.

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów po przeszczepie narządu. Interakcje z często stosowanymi lekami immunosupresyjnymi.

Epizody wysypki

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 Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania produktu leczniczego Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem bez hormonalnych środków

antykonceptyjnych jest stosowne. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykonceptyjnych.

Zaćma

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 Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Zawartość sodu

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Kalydeco

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV1 w trakcie 16 tygodni stosowania IVA, w porównaniu do placebo. Z tego względu nie zaleca się stosowania IVAu w monoterapii u tych pacjentów.

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

Wpływ na wyniki testów czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci po przeszczepie narządu

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

Wysypki

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

Dzieci i młodzież

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

Zawartość laktozy

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

Zawartość sodu

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Kaftrio. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 6 127 pacjentów. Udział płci pacjentów zgłaszających działania niepożądane był dobrze zbalansowany – 53% kobiet, 37% zgłaszających było z przedziału wiekowego między 18.-44. rokiem życia, 13% z przedziału wiekowego 12-17 lat, dla 42% zgłaszających nie podano przedziału wiekowego. Pod względem dystrybucji regionalnej 84% zgłosiło działania z kontynentu amerykańskiego, 16% z europejskiego, raportowano pojedyncze przypadki z regionu azjatyckiego (1 zgłoszenie) i Afryki (6 zgłoszeń).

Tabela 30. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Kaftrio wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ze strony układu oddechowego		1 496
	kaszel produktywny	454
	kaszel suchy	405
	duszność	139
	wodnisty wyciek z nosa	124
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		1 400
	ból górnej części jamy brzusznej	342
	biegunka	283
	nudności	218

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Infekcje		1 245
	infekcyjne zaostrzenia płucne rzutujące na stopień zaawansowania mukowiscydozy	344
	grypa	183
	zapalenie nosogardzieli	160
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		1 109
	zmęczenie	311
	dyskomfort w klatce piersiowej	118
	złe samopoczucie	118
	nieprawidłowe przecucie pacjentów	106
Zaburzenia ze strony układu nerwowego		1 031
	bóle głowy	630
	zawroty głowy	168
	migrena	59
Zaburzenia parametrów diagnostycznych		1 009
	wzrost masy ciała	258
	wzrost poziomów prób wątrobowych	102
	obniżony poziom enzymów wątrobowych	91
Zaburzenia dermatologiczne		977
	wysypka	422
	świąd	105
	trądzik	101

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

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

Na dzień 21.05.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Kaftrio (data ostatniej aktualizacji 6.05.2021 r.) lub Kalydeco (data ostatniej aktualizacji 12.05.2021 r.).

5. Ocena analizy ekonomicznej

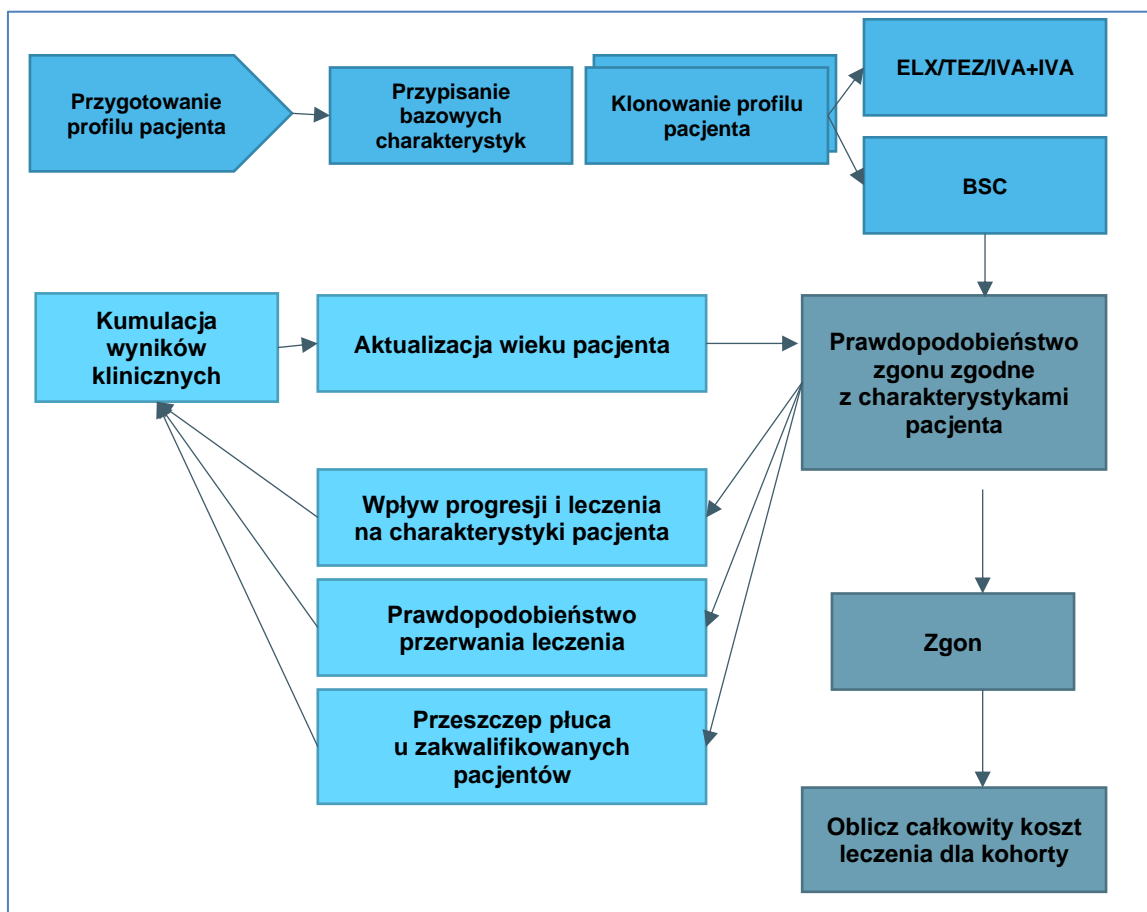
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF, z ang. Minimal Function). Subpopulacje oznaczono odpowiednio jako F/F i F/MF.

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



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

Rysunek 1. Schemat obliczeń w modelu mikrosymulacji

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania X17-445-102 (publikacja główna Middleton 2019) dla subpopulacji F/MF oraz porównania pośredniego na podstawie badań VX17-445-103 (Heijerman 2019) i EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) dla subpopulacji F/F.

Uwzględnione koszty

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

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej za Acaster 2015, badań VX17-445-102 i STRIVE oraz Whiting 2014.

Dyskontowanie

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	ELX/TEZ/IVA+IVA + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

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

5.2.1. Wyniki analizy progowej

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków Kaftrio i Kalydeco, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio [redacted]

Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanym komparatorem (SoC). Zgodnie z obowiązującą interpretacją AOTMiT oznacza to, że **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 UoR. Wnioskowane leki musiałyby jednak kosztować zero zł, aby wypełnić warunek opisany w art. 13, ponieważ w obydwu ramionach jest stosowane SoC (ELX/TEZ/IVA+IVA jest terapią dodaną do SoC). Wnioskodawca stoi na stanowisku, że z uwagi na stosowanie SoC w obydwu ramionach, terapia ELX/TEZ/IVA+IVA jest *de facto* porównywana z placebo, którego nie należy traktować jak refundowanego komparatora, a zatem w jego opinii nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13.

⁶ 155 514 zł/QALY

5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

W analizie deterministycznej testowano takie zmiany jak zastosowanie alternatywnych użyteczności, kosztów czy parametrów służących do modelowania śmiertelności (łącznie 10 scenariuszy).

Wyniki analizy probabilistycznej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

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

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Wnioskodawca argumentuje, że ze względu na charakter modelu, tj. oparcie modelowania na danych z rejestru CFFPR, nie jest zasadne porównywanie wyników modelowania z innymi badaniami obserwacyjnymi. Wnioskodawca za element walidacji zewnętrznej uznał jednak przegląd dot. związku surogatowych punktów końcowych ze śmiertelnością zaprezentowany w APD. Dodatkowo wnioskodawca zestawiał wyniki badań VX17-445-103 i VX18-445-109, czego jednak nie można uznać za element walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających wnioskowaną technologię.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Kaftrio oraz Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni z minimalną wartością funkcji.

Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna, obejmująca perspektywę NFZ i pacjenta, ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów została pominięta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

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

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od dynamiki włączania pacjentów do programu lekowego. Dodatkowo w wariantcie maksymalnym założono brak przesunięcia w czasie pomiędzy włączeniem do programu lekowego, a rozpoczęciem terapii. Wyniki przedstawiono w wersji bez RSS oraz z RSS.

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz alternatywnych wartości kosztów leczenia wspomagającego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował populację na podstawie niepublikowanych danych z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy. Zgodnie danymi w rejestrze populacja pacjentów z mukowiscydozą w Polsce

Populacja docelowa została oszacowana na podstawie odsetków pacjentów z mutacjami F/F i F/MF i zawężona do pacjentów w wieku co najmniej 12 lat.

Udziały

Wnioskodawca oszacował udziały w rynku na podstawie analizy porównawczej względem udziałów produktu leczniczego Spinraza (nusinersen), refundowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w ramach PL B.102. W ramach uzasadnienia wnioskodawca wskazuje na podobieństwa między produktami leczniczymi Spinraza oraz Kaftrio (choroba rzadka, refundacja w ramach programu lekowego). Zgodnie z założeniami wnioskodawcy obecnie wszyscy pacjenci stosują leczenie wspomagające.

Tabela 33. Udziały wnioskowanej technologii*

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny	50%	78%
prawdopodobny	61%	96%
maksymalny	84%	100%

Koszty

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

Koszty SoC zostały oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie AE Kalydeco 2014 i zaktualizowane o współczynnik CPI (110,7%) w kategorii „Zdrowie” dla Polski na podstawie danych GUS 2021. Po aktualizacji koszt standardowej opieki zdrowotnej dla pacjentów z mukowiscydozą został oszacowany na 50 436 zł rocznie.

Wnioskodawca założył zmniejszony compliance po 24. tygodniu terapii (z 98,8% na 80,0%, zmiana o 19,0%), co skutkuje zmniejszeniem kosztów stosowania wnioskowanej technologii w trakcie trwania leczenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria	I rok		II rok	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Kategoria 1				
Wzrost	■	■	■	■
Spadek	■	■	■	■
Kategoria 2				
Wzrost	■	■	■	■
Spadek	■	■	■	■
Kategoria 3				
Wzrost	■	■	■	■
Spadek	■	■	■	■
Kategoria 4				
Wzrost	■	■	■	■
Spadek	■	■	■	■
Kategoria 5				
Wzrost	■	■	■	■
Spadek	■	■	■	■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	z uwagi na przyjęcie populacji docelowej oszacowanej na podstawie ERM, który zawiera niekompletne dane na temat liczby pacjentów z mukowiscydozą w Polsce liczebność populacji docelowej została niedoszacowana co potwierdzają dane pochodzące z NFZ brak wzrostu populacji docelowej w wariacie podstawowym może prowadzić do niedoszacowania liczby pacjentów w drugim roku obowiązywania decyzji
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych dane kosztowe pochodzą z analizy ekonomicznej wnioskodawcy
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozpowszechnienie stosowania produktów leczniczych Kaftrio + Kalydeco zostało oszacowane na podstawie rozpowszechnienia produktu leczniczego Spinraza (nusinersen)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane pochodzące z NFZ wskazują na większą liczebność populacji z mukowiscydozą w Polsce, a co za tym idzie na większą niż oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	złożone wiekości dostaw pokrywają szacowane zapotrzebowanie w scenariuszu podstawowym
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	refundacja w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozdział 2.2 BIA wnioskodawcy
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (alternatywne wartości udziałów rynkowych zostały przetestowane w ramach analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i>

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- Udziały rynkowe w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej względem udziałów leku Spinraza (nusinersen) refundowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w ramach programu lekowego (załącznik B. 102 do MZ 21/10/2020). Prognoza udziałów standardowo stanowi duże ograniczenie analiz wpływu na budżet, gdyż zazwyczaj opiera się ona o prognozy wnioskodawcy bądź też arbitralne założenia. Przeprowadzone modelowanie udziałów redukuje niepewność prognozy tego kluczowego parametru.
- W związku z liczonymi ograniczeniami danych epidemiologicznych oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o surowe dane raportowane przez Polskę do europejskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą. Udostępnione przez Zleceniodawcę informacje pozwoliły oszacować liczebność populacji docelowej z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Ograniczenia wskazane przez analityków

- Wnioskodawca w pierwszych 24 tygodniach analizy założył compliance na poziomie 98,8% posiłkując się danymi pochodzącymi z badania VX17-445-102. Następnie w pozostałym horyzoncie trwania modelu ekonomicznego założono compliance na poziomie 80%, wskazując na zużycie zasobów zdrowotnych w amerykańskiej administracyjnej bazie danych dotyczącej wniosków związanych z opieką zdrowotną (Suthoff 2016). Alternatywne wartości parametru nie zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.
- W ramach kosztów związanych z przeszczepami płuc wnioskodawca oszacował wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym na [redacted] w 1. oraz 2. roku analizy. Uwzględniając przyjęte uproszczenie sprowadzające się do pominięcia kosztów dodatkowych, wygenerowanie takich kosztów wiązałoby się z przeprowadzeniem ok 100 przeszczepów w każdym roku analizy. Zgodnie z danymi NFZ u pacjentów z mukowiscydozą w ostatnich latach wykonywano odpowiednio 2015 – 4, 2016 – 7, 2017 – 1, 2018 – 20, 2019 – 27 przeszczepów płuca. Większa liczba dokonywanych przeszczepów płuca związana jest z większymi oszczędnościami w scenariuszu nowym, w którym dzięki zastosowaniu wnioskowanej technologii przewidywane jest mniej przeszczepów, co ostatecznie może przekładać się na zniżenie kosztów inkrementalnych.
- Populacja docelowa została oszacowana na podstawie danych z Europejskiego rejestru mukowiscydozy. Zgodnie z przedstawionym przez wnioskodawcę oszacowaniem populacji pacjenci ujęci w rejestrze stanowią ok 70% wszystkich pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. Nie przedstawiono jednak sposobu ani źródeł takiego oszacowania, co stanowi graniczenie wiarygodności oszacowania populacji docelowej. Zgodnie z danymi pochodzącymi z NFZ populacja pacjentów z mukowiscydozą w Polsce jest wyższa niż oszacowana na podstawie ERM, przez co oszacowane przez wnioskodawcę koszty mogą być niedoszacowane.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przetestowano alternatywne wartości kosztów SoC (BSC w analizach wnioskodawcy). Oszacowano wyniki dla wartości 17 439 zł oraz 86 931 zł. Ponadto dokonano oszacowania wpływu na budżet przy założeniu wzrostu liczebności populacji docelowej (1,5%). Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

Tabela 37. Odsetki pacjentów z poszczególnymi mutacjami na podstawie ERM [%]

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

Następnie na podstawie danych pochodzących z NFZ dotyczących liczebności populacji pochodzącymi oraz odsetków pacjentów z danymi mutacjami pochodzących z ERM oszacowano liczebność populacji w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Tabela 38. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w podziale na wiek na podstawie danych NFZ

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

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

Tabela 39. Parametry wejściowe do obliczeń własnych Agencji

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

* Oszacowania wnioskodawcy dot Symkevi pochodzą z analiz przedstawionych w AWA OT.4231.17.2021

	I rok	II rok
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■

Ze względu na potencjalną równoczesną refundację terapii Symkevi (AWA OT.4231.17.2021) i Kaftrio, u pacjentów homozygotycznych (F/F) w wieku co najmniej 12 lat, wykonano obliczenia mające na celu oszacowanie łącznego wpływu obu wnioskowanych terapii na wydatki płatnika publicznego. Obliczenia zostały przeprowadzone w wariantcie podstawowym z RSS w wariantach z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę oraz oszacowanej na podstawie danych NFZ.

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

Tabela 41. Wyniki analiz wpływu na budżet – na podstawie populacji wg wnioskodawcy [mln zł]

Tabela 42. Łączny wpływ finansowania Kaftrio i Symkevi – na podstawie populacji wg wnioskodawcy [mln zł]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet – populacja oszacowana na podstawie danych NFZ [mln zł]

Tabela 44. Łączny wpływ finansowania Kaftrio i Symkevi – populacja oszacowana na podstawie danych NFZ [mln zł]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dwóch ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 46. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	[REDAKTOWANE]	prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc
Kryteria kwalifikacji	<p>A. Pacjent powinien być zarejestrowany w Europejskim Rejestrze Mukowiscydozy (polskie ośrodki mają bezpłatny dostęp do rejestru. Rejestr podlega audytom, więc jest to dodatkowa kontrola prawidłowej kwalifikacji pacjenta).</p> <p>B. Bardzo dobra współpraca pacjenta i opiekunów podczas dotychczasowego leczenia</p>	<p>potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy; wynik badania molekularnego: homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR; wiek co najmniej 12 lat; regularna kontrola ośrodka specjalizującego się w opiece nad chorymi na mukowiscydozę (minimum 3 udokumentowane konsultacje lekarskie w ciągu ostatnich 12 miesięcy); pozytywna opinia minimum 2 lekarzy, w tym jednego z co najmniej 10-letnim doświadczeniem klinicznym w pracy z chorymi na mukowiscydozę</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła nie jest konieczne	<p>Próby wątrobowe (Alat, Aspat, bilirubina), kreatynina, CPK; Spirometria z pomiarem FEV1; Wartość chlorków w pocie; Badanie okulistyczne; BP; BMI; Kontrola radiologiczna; Badanie mikrobiologiczne płwociny</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	Brak uwag	<p>Spirometria z oceną FEV1 co 3-6 miesięcy; Badanie chlorków w pocie co 6-12 miesięcy; BMI co 3-6 miesięcy; Próby wątrobowe (Alat, Aspat, bilirubina), kreatynina, CPK co 3 miesiące; Konsultacja okulistyczna 1 x na 12 miesięcy</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	Brak uwag	Interakcje z innymi środkami farmakologicznymi
Czas leczenia w programie	Brak uwag	Do czasu pojawienia się istotnych klinicznie działań niepożądanych
Kryteria wyłączenia	<p>Przeszczepienie płuc (także w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu „stan po przeszczepieniu płuc” zamiast „stan po przeszczepieniu narządu”);</p> <p>Brak bardzo dobrej współpracy pacjenta i opiekunów podczas leczenia</p>	<p>Ciąża; Karmienie piersią; Istotne klinicznie działania niepożądane; Przeszczepienie narządu</p>

Uwaga analityków Agencji

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

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Kalydeco”, „Kaftrio” oraz przy pomocy słów określających produkty o innych nazwach handlowych i identycznym składzie (terapia eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor zarejestrowana jest także pod nazwami Trikafta i TBC). W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne agencji HAS z 2020 r. oraz G-BA z 2021 r. oraz jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Kaftrio + Kalydeco w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Istnieje istotna dodatkowa korzyści ze stosowania ocenianej terapii w porównaniu do leczenia tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (populacja homozygot) lub w przypadku najlepszej terapii wspomagającej (populacja heterozygot).

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

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p style="text-align: center;">HAS 2020</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Uznano, że wnioskowana technologia zapewnia istotną poprawę rzeczywistej korzyści klinicznej w porównaniu z aktualną praktyką, biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie efektywności klinicznej 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; • 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 wątrołą 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.)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH	<p>Ocena w toku</p> <p>W dniu 22 stycznia 2021 r. do CADTH wpłynęły analizy producenta leku i zostały zaakceptowane. Nie określono przewidywanej daty wydania rekomendacji⁷.</p>
NICE	<p>Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa)</p> <p>W komun kacie agencja NICE poinformowała, że ocena terapii eleksakaftor/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 mających na celu uchwycenie dowodów, które mogą rozwiązać niepewności kliniczne i posłużyć przyszłej ocenie. Zawiązano umowę z firmą Vertex, dotyczącą gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy lekiem 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 NICE⁸.</p>
PBAC	<p>Ocena w toku</p> <p>Posiedzenie PBAC, na którym był rozpatrywany wniosek o refundację terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor odbyło się w marcu 2021 r. Nie odnaleziono szczegółów decyzji⁹.</p>
IQWiG 2020a IQWiG 2020b/ G-BA 2020a/ G-BA 2020b	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <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. Dodatkową korzyść z leku Kaftrio (stosowanego w skojarzeniu z lekiem Kalydeco) uznano zatem za dowiedzioną (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). 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 znacznej dodatkowej korzyści” z tej terapii, w szczególności w odniesieniu do hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych, częstości zaostrzeń płucnych i poprawy jakości życia. 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 2020b).</p> <p>Ocena wielkości dodatkowej korzyści (G-BA): ocena opierała się na wynikach badań RCT 109 (homozygoty) i 102 (heterozygoty). Udowodniono istotną (znaczną) dodatkową korzyść ze stosowania iwakaftoru/tezakaftoru/ eleksakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu z tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del białka CFTR (G-BA 2020a). W przypadku pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del w genie CFTR i mają mutację MF, również udowodniono istotną (znaczną) dodatkową korzyść z IVA/TEZ/ELX + IVA w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą BSC (G-BA 2020b).</p>
ZN 2021	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Zorginstituut Nederland podkreślił, że zbyt mało wiadomo o długoterminowych skutkach. Opłacalność jest bardzo niekorzystna, a wysoka cena wywoławcza stanowi duże obciążenie dla całkowitego budżetu dostępnego na opiekę zdrowotną w Holandii. Oczekuje się, że dodatkowe koszty w trzecim roku po wdrożeniu wyniosą około 156,4 mln EUR. Według Zorginstituut Nederland żądana cena jest niewytłumaczalnie wysoka. Lek będzie włączony do refundacji po spełnieniu następujących warunków: obniżka ceny potrójnej terapii w skojarzeniu z monopreparatem iwakaftoru o co najmniej 75%. Zorginstituut zaleca również: renegocjacje z producentem umowy cenowej na wszystkie modulatory CFTR, w tym przyszłe rozszerzenia wskazań; uzgodnienie prawidłowego stosowania ocenianej terapii w celu efektywnego wykorzystania leku; zbieranie danych długoterminowych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa Kaftrio stosowanego z Kalydeco.</p>

⁷ Komunikat na stronie CADTH: <https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>

⁸ Komunikat na stronie NICE: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement#agreement>

⁹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Agenda: March 2021 PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/march-2021-pbac-meeting>

[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]

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku Kalydeco ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

[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]	[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]	[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]	[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]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kaftrio jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W krajach, w których refundowana jest wnioskowana technologia, jedynie Niemcy nie stosują instrumentów dzielenia ryzyka. Przechodząc do leku Kalydeco, według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, jest on finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Tylko Niemcy i Luksemburg nie stosują instrumentów dzielenia ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.03.2021 r., znak PLR.4500.211.2021.8.PBO (data wpływu do AOTMiT 29.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75mg+50 mg+100 mg, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902, w skojarzeniu z Kalydeco 150 mg, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201, w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22 kwietnia 2021 r., znak OT.4231.16.2021.MKS.15. Uzupelnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 5 maja 2021 r.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia, dotyczącą głównie układów oddechowego i pokarmowego. Jej przyczyną są mutacje genu CFTR, który stanowi integralną strukturę błonową i jest kanałem chlorkowym komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki.

Dotychczas zidentyfikowano blisko 2 000 różnych mutacji genu CFTR, jednak tylko 346 z nich jest powiązanych z mukowiscydozą. Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmów prowadzących do zakłócenia funkcji białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych. W programie badań klinicznych nad modulatorami CFTR stosowano nieco zmodyfikowaną klasyfikację, szczególnie w przypadku definicji minimalnej funkcji”. W zmodyfikowanej klasyfikacji wyróżniono trzy grupy mutacji: mutacje bramkowania (G, z ang. gating): skutkują wytwarzaniem białka CFTR z pierwotnym defektem niskiego prawdopodobieństwa otwarcia kanału w porównaniu z normalnym CFTR (porównywalne do klasy III); mutacje funkcji rezydualnej (RF, z ang. residual function), powodują mniejszą redukcję transportu chlorków, w którym pośredniczy CFTR, w porównaniu do mutacji klasy I lub MF (porównanie do z klasy IV); mutacje minimalnej funkcji (MF, z ang. minimal function): nie dochodzi do wytworzenia białka CFTR lub wytworzone białko CFTR nie odpowiada na iwakaftor lub na kombinację tezakaftor/iwakaftor w badaniu in vitro (porównywalne do klasy I).

Mukowiscydoza to najczęściej występująca u osób rasy kaukaskiej choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 353 urodzeń (Irlandia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allela zmutowanego genu stanowią 2-5% osób rasy białej. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Środkowej i Północno-Zachodniej. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków w Polsce od 2009 roku oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę.

Najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce przeciętnie ~22. r.ż.), dlatego już od momentu rozpoznania choroby, pacjenci muszą podjąć leczenie i rehabilitację, a także realizować zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom płuc. W przebiegu choroby dochodzi także do okresowych zaostrzeń.

Alternatywne technologie medyczne

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

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest prawidłowy, Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie terapiami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce w docelowej populacji pacjentów są: Tobramycyna w ramach programu lekowego B.27 („Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą ICD-10 E84”); Kolistyna, Dornaza alfa, Enzymy trzustkowe, Pankreatyna, Kwas ursodeoksycholowy w ramach zaburzenia czynności wątroby i dróg

żółciowych związanych z mukowiscydozą w ramach refundacji aptecznej wykaz A1, leki refundowane na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; Bromek ipratropium, Fenoterol + Bromek ipratropium, Azytromycyna w ramach zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją; dieta wysokoenergetyczna w ramach refundacji aptecznej wykaz A2, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Z uwagi na zidentyfikowane w trakcie analizy nieprawidłowości w porównaniu pośrednim wnioskodawcy analitycy Agencji celem przedstawienia porównania skuteczności między populacją heterozygotyczną a homozygotyczną pacjentów z mukowiscydozą przeprowadzili obliczenia własne. Dla populacji pacjentów z mukowiscydozą główne punkty końcowe świadczące o skuteczności terapii to zmiana ppFEV1, zmiana stężenia chlorków w pocie oraz zmiana jakości życia

Dla oceny skuteczności terapii trójskładnikowej w odniesieniu do PLC rozumianego jako standard postępowania w populacji heterozygotycznej F/MF dane pochodziły z jednego badania, które w pełni odpowiada wnioskowanej populacji. Metaanaliza danych z prób Middleton 2019 i Keating 2018 nie była możliwa ze względu na istotną heterogeniczność w charakterystyce włączonej populacji – 12+ vs 18+, uwagę zwraca fakt, że pacjenci między 12. a 18. rokiem życia w badaniu Middleton 2019 stanowili odpowiednio 28,0% i 29,6% w grupach badanych. Nie zasadnym jest przyjmowanie założenia że populacja, w której jedna trzecia pacjentów jest w innym przedziale wiekowym mogącym mieć znaczny wpływ na wyniki i wnioskowanie jest równa populacji obejmującej węższy przedział wiekowy pacjentów. W związku z powyższym w zestawieniu uwzględniono dane Middleton 2019 dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Ocenę skuteczności w populacji homozygotycznej F/F dokonano poprzez porównanie pośrednie metodą Buchera dla miar ciągłych, uwzględniono tylko dane z badań dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, dane z badania VX18-445-109 dla porównania ELX/TEZ/IVA z TEZ/IVA oraz dane z badania EVOLVE dla porównania TEZ/IVA z PLC, korzystając ze wspólnego ramienia odniesienia – TEZ/IVA. W badaniach odnotowano podobne odsetki kobiet 48,8% w obu grupach badania 109 oraz 49,4% i 51,1% w badaniu EVOLVE, pacjenci w wieku <18 lat stanowili w badaniach odpowiednio 30% i 23%, średni wiek pacjentów włączonych do badań wyniósł odpowiednio 27,9±11,8 (ELX/TEZ/IVA), 27,8±11,0 (TEZ/IVA); 26,9±11,2 (TEZ/IVA), 25,7±9,5 (PLC) roku życia, pacjenci prowadzeni przez europejskie ośrodki stanowili odpowiednio 83% oraz 75% badanych. Mając na uwadze projekt badań, kryteria włączenia i wyłączenia, charakterystykę włączonej populacji uznano, że wyniki tych prób mogą być porównywane pośrednio.

Tabela 50. Wyniki skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA vs PLC, podsumowanie

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA vs PLC	
	F/MF (metaanaliza)	F/F (porównanie pośrednie)
ppFEV1	13,9 (12,8; 15,0)	15,2 (13,6; 16,8)
SwCl	-42,2 (-44,0; -40,4)	-
CFQ-R	17,5 (15,6; 19,5)	21,0 (16,4; 25,6)

Analiza porównawcza wykazała, że zastosowanie ELX/TEZ/IVA wykazuje stabilną oraz zbliżoną skuteczność w porównaniu do standardu postępowania w populacji homozygotycznej i heterozygotycznej pacjentów z mukowiscydozą i delecją F508. Wyniki te nie są znacznie różne z oszacowaniem wnioskodawcy, ale są uzyskane uprawnionym porównaniem pośrednim z uwzględnieniem charakterystyki metodologicznej prób klinicznych oraz charakterystyki klinicznej pacjentów.

Ocena rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 4 badań opisowych typu pretest/posttest prowadzone wśród chorych na mukowiscydozę w pojedynczych ośrodkach: DiMango 2020 (DiMango 2020 i DiMango 2021), Douglas 2020 oceniające wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA na objawy zatokowo-nosowe oraz CFFPR 2020 (EPAR Kaftrio 2020) i O'Shea 2020 oceniające skuteczność terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA u chorych na mukowiscydozę z zaawansowaną chorobą płuc. Badania prowadzone były w stosunkowo niedużej grupie chorych, 43 i 25 chorych w badaniach Di-Mango 2020 i Douglas 2020 oraz 14 w O'Shea 2020. Amerykański rejestr CFFPR 2020 obejmował łącznie 3 195 chorych. Wyniki odnalezionych dowodów potwierdzają efekt uzyskany w badaniach klinicznych.

Dodatkowe informacje na podstawie innych źródeł

Griese 2020

Publikacja jest listem do redakcji, w którym przedstawiono wyniki fazy przedłużonej OLE (open-label extension) dwóch badań klinicznych. Uczestnikami mogli być pacjenci, którzy spełnili kryteria kwalifikacyjne oraz ukończyli ostatnią wizytę w 24-tygodniowym okresie leczenia w głównym badaniu F/MF (Middleton 2019) lub w 4 tygodniowym okresie leczenia w głównym badaniu F/F (Hejerman 2019).

Łącznie 506 uczestników otrzymało ELX/TEZ/IVA w tym badaniu (n=399 F/MF; n=107 F/F). Dane demograficzne uczestników były podobne do tych obserwowanych w badaniach pierwotnych. W sumie 471 (93,1%) uczestników doświadczyło jakiegokolwiek AE. Skuteczność analizowanej terapii została oceniona jako model efektów mieszanych do analizy pomiarów z powtarzanymi oznaczeniami bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla parametrów ppFEV1, SwCl, BMI i CFQ-R według wizyt.

U uczestników, którzy otrzymali ELX/TEZ/IVA w badaniach pierwotnych, osiągnięta skuteczność utrzymywała się lub nadal się poprawiała przez 24 tygodnie (F/MF) lub 36 tygodni (F/F) dodatkowego leczenia. Wyniki potwierdzają trwałość odpowiedzi, bez pojawiających się zagrożeń bezpieczeństwa stosowania. Wśród uczestników, którzy otrzymywali placebo lub TEZ/IVA, rozpoczęcie ELX/TEZ/IVA szybko doprowadziło do znacznej poprawy miar skuteczności. Zatem można uznać, że wyniki analizy długookresowej skazują na bezpieczeństwo i trwałą skuteczność leczenia ELX/TEZ/IVA u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat lub starszych z jednym lub więcej mutacjami F508del

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF, z ang. Minimal Function).

Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano Kaftrio + Kalydeco + leczenie standardowe (ELX/TEZ/IVA+IVA + SoC) z leczeniem standardowym (SoC) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną). Wnioskodawca przedstawił model mikrosymulacyjny.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA + SoC w miejsce SoC [redacted] Aktualna wysokość proggu użyteczności kosztowej wynosi 155 514 zł.

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków Kaftrio i Kalydeco, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio [redacted]

Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanym komparatorem (SoC). Zgodnie z obowiązującą interpretacją AOTMiT oznacza to, że **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 UoR. Wnioskowane leki musiałyby jednak kosztować zero zł, aby wypełnić warunek opisany w art. 13, ponieważ w obydwu ramionach jest stosowane SoC (ELX/TEZ/IVA+IVA jest terapią dodaną do SoC). Wnioskodawca stoi na stanowisku, że z uwagi na stosowanie SoC w obydwu ramionach, terapia ELX/TEZ/IVA+IVA jest *de facto* porównywana z placebo, którego nie należy traktować jak refundowanego komparatora, a zatem w jego opinii nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13.

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

W analizie deterministycznej testowano takie zmiany jak zastosowanie alternatywnych użyteczności, kosztów czy parametrów służących do modelowania śmiertelności (łącznie 10 scenariuszy).

Wyniki analizy probabilistycznej [redacted]

¹⁰ 155 514 zł/QALY

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Ze względu na potencjalną możliwość zastosowania zarówno terapii Symkevi (AWA OT.4231.17.2021) oraz Kaftrio u pacjentów homozygotycznych (F/F) w wieku co najmniej 12 lat, wykonano obliczenia mające na celu oszacowanie łącznego wpływu obu wnioskowanych terapii na wydatki płatnika publicznego. Obliczenia zostały przeprowadzone w wariancie podstawowym z RSS w wariantach z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę oraz oszacowanej na podstawie danych NFZ.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni zwracają uwagę na możliwość rozszerzenia kryteriów kwalifikacyjnych pacjentów oraz włączenie dodatkowych badań przy monitorowaniu skuteczności leczenia. Jeden z ekspertów zwraca uwagę, że mikrobiologiczne badanie płwociny nie jest zasadnym badaniem.

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

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne agencji HAS z 2020 r. oraz G-BA z 2021 r. oraz jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Kaftrio + Kalydeco w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Istnieje istotna dodatkowa korzyść ze stosowania ocenianej terapii w porównaniu do leczenia tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (populacja homozygot) lub w przypadku najlepszej terapii wspomagającej (populacja heterozygot).

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

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analiza kliniczna

Wnioskodawca został poinformowany w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych pismem OT.4231.16.2021.MKS.15 o wątpliwościach metodologicznych przeprowadzonego porównania w AKL. Badania Keating 2018 oraz Donaldson 2018 przeprowadzone wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów, przez co próba badawcza złożona z dorosłych chorych, nie obejmując pacjentów w wieku 12–17 lat nie jest w pełni reprezentatywna dla populacji wnioskowanego programu. Badanie Schwarz 2020, w którym analizie poddano pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (terapia produktem Orkambi) z powodu wystąpienia co najmniej jednego z objawów ze strony układu oddechowego lub objawów uznawanych za wynikających bezpośrednio z leczenia. W badaniu Heijerman 2019 pacjenci włączani do badania byli uprzednio poddani terapią modulatorem CFTR 58% w grupie ELX/TEZ/IVA oraz 65% w grupie TEZ/IVA. Ponadto w badaniu Schwarz 2020 zgodnie z programem kwalifikowano pacjentów z wartością ppFEV1 w zakresie 25–90%, z kolei badania Heijerman 2019, Middleton 2019, Keating 2018 obejmowały pacjentów z wyjściową wartością ppFEV1 w zakresie 40–90%. W badaniu Donaldson 2018 w ramach badania oceny skuteczności schematu leczenia testowano inny schemat terapii TEZ/IVA niż w pozostałych badaniach → 50 mg TEZ + 150 mg IVA dwa razy na dobę vs 100 mg TEZ rano + 150 mg IVA rano i wieczorem, wyniki dla zakładanego w pozostałych badaniach schematu pochodzą z fazy zwiększania dawki.

Poza niespójnościami w zakresie badanych populacji oraz metodologii badań, wątpliwości wzbudza również fakt kumulacji wyników pochodzących z istotnie różnych okresów obserwacji (4 tyg. vs 24 tyg.), szczególnie przy zastosowaniu metody Buchera, która co do zasady nie jest wrażliwą metodą na szacowanie wyniku pośredniego przy istnieniu istotnych różnic metodologicznych między badaniami.

Wnioskodawca mimo wykazanych niejednorodności klinicznych jeżeli chodzi o włączoną populację pod względem wcześniejszego leczenia oraz parametrów wydolności płuc oraz niejednorodności metodycznych jeżeli chodzi o okres obserwacji badań oraz raportowanie wyników nie przedstawił analiz wrażliwości dla uzyskanych wyników w porównaniu pośrednim. Zasadniczo nie powinno przeprowadzać się porównania pośredniego na podstawie badań, które zostały przeprowadzone. W związku z powyższym należy uznać, że dane z porównania pośredniego obciążone są licznymi ograniczeniami oraz mają niską wiarygodność, ponadto zostały uzyskane w porównaniu przeprowadzonym w sposób nieuprawniony.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bailey 2020** Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, Padula L, Porco K, Alvarez JA. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet.* 2020 Jun 9:S2212-2672(20)30301-4. doi:10.1016/j.jand.2020.03.014. Epub ahead of print. PMID: 32532673.
- CFFPR 2020** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report – Kaftrio. EMA/385871/2020 Rev.1, 10 July 2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
- Dagenais 2020** Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Dec 23;10(1):23. doi:10.3390/jcm10010023. PMID: 33374882; PMCID: PMC7795777.
- DiMango 2020** DiMango E, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020 Jul 18:S1569-1993(20)30794-3. doi:10.1016/j.jcf.2020.07.002. Epub ahead of print. PMID: 32694034.
- Donaldson 2018** Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang LT; VX11-661-101 Study Group. Tezacaftor/ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jan 15;197(2):214-224. doi:10.1164/rccm.201704-0717OC. PMID: 28930490; PMCID: PMC5768901.
- Douglas 2020** Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjilias D, Hong G, Dorgan DJ, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa ND. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Feb;11(2):201-203. doi: 10.1002/alr.22716. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33070454.
- Gramegna 2020** Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 16;21(16):5882. doi: 10.3390/ijms21165882. PMID: 32824306; PMCID: PMC7461566.
- Griese 2020** Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines CL. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Feb 1;203(3):381-385. doi:10.1164/rccm.202008-3176LE. PMID: 32969708; PMCID: PMC8020728.
- Guerra 2020** Guerra L, Favia M, Di Gioia S, Laselva O, Bisogno A, Casavola V, Colombo C, Conese M. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2020 Aug;15(8):873-891. doi: 10.1080/17460441.2020.1750592. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32290721.
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 31679946; PMCID: PMC7571408.
- Keating 2018** Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL; VX16-445-001 Study Group. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018 Oct 25;379(17):1612-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1807120. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334692; PMCID: PMC6289290.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.
- O'Shea 2020** O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, Nicholson TT, Gallagher CG, McKone EF. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J.* 2021 Feb 25;57(2):2003079. doi: 10.1183/13993003.03079-2020. PMID: 33154033.

- Schwarz 2020** Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, Klingsberg RC, Fischer R, Rowe SM, Audhya PK, Ahluwalia N, You X, Ferro TJ, Duncan ME, Bruinsma BG. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros.* 2021 Mar;20(2):228-233. doi:10.1016/j.jcf.2020.06.001. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32586736.
- Southern 2020** Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 17;12(12):CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub3. PMID: 33331662; PMCID: PMC8094390.
- Taylor-Cousar 2017** Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017 Nov 23;377(21):2013-2023. doi: 10.1056/NEJMoa1709846. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099344.
- VX18-445-109** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972>
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001735-31/results>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CFF 2018** Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis, *Ann Am Thorac Soc* 2018, 15 (3): 271-280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342367/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>
[dostęp: 20.05.21 r.]
- ECFS 2018** Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C. i in., ECFS best practice guidelines: the 2018 revision, *Journal of Cystic Fibrosis* 2018, 17: 153-178.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>
[dostęp: 20.05.21 r.]
- G-BA 2020a** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)).
<https://www.g-ba.de/beschluesse/4711/>
[dostęp: 21.05.21 r.]
- G-BA 2020b** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)).
<https://www.g-ba.de/beschluesse/4707/>
[dostęp: 21.05.21 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.
<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>
[dostęp: 21.05.21 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.
<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>
[dostęp: 21.05.21 r.]

HAS 2020	<p>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.</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco</p> <p>[dostęp: 21.05.2021 r.]</p>
KOMPAS 2017	<p>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. <i>Pediatrics Polska</i> 92 (2017), s.431-445.</p> <p>https://www.termedia.pl/ReKOMendacje-PostepowAnia-w-mukowiScydozie-cystic-fibrosis-CF-dla-lekarzy-Podstawowej-Opieki-Zdrowotnej-KOMPAS-CF-czesc-1-,127,32022,1,0.html</p> <p>[dostęp: 19.05.2021 r.]</p>
NICE 2017	<p>National Institute for Health and Care Excellence, Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline, NG78, 2017.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ng78</p> <p>[dostęp: 20.05.2021 r.]</p>
NICE 2020 (Pathways)	<p>National Institute for Health and Care Excellence, COVID-19 rapid guideline: cystic fibrosis NICE guideline, NG170, 2020.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ng170</p> <p>[dostęp: 20.05.2021 r.]</p>
PTM 2019	<p>Sands D. (red.), Kozierkiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019.</p> <p>https://ptwm.org.pl/assets/file/501_raport_druk.pdf</p> <p>[dostęp: 19.05.2021 r.]</p>
RBH NHS 2020	<p>Clinical Guidelines: Care of Children with Cystics Fibrosis, Royal Brompton Hospital, 8th edition, 2020.</p> <p>https://www.rbht.nhs.uk/children/cf</p> <p>[dostęp: 20.05.2021 r.]</p>
ZN 2021	<p>ZN 2021- GVS-advies elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) in combinatie met ivacaftor (Kalydeco®).</p> <p>https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/29/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combinatie-met-ivacaftor-kalydeco</p> <p>[dostęp: 21.05.2021 r.]</p>

Pozostałe publikacje

AWA OT.4331.45.2019	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku Kalydeco (iwakaftor) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)” (BIP Agencji 176/2019).</p> <p>176/2019 ZLC (aotm.gov.pl)</p> <p>[dostęp: 19.05.2021 r.]</p>
ChPL Kaftrio	<p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaftrio,</p> <p>kaftrio-epar-product-information_pl.pdf</p> <p>[dostęp: 17.05.2021 r.]</p>
ChPL Kalydeco	<p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco,</p> <p>kalydeco-epar-product-information_pl.pdf</p> <p>[dostęp: 17.05.2021 r.]</p>
Ciastkowska 2017	<p>Ciastkowska M, Ciastkowski M, Kalicki B. Nowa kategoria pacjentów w diagnostyce mukowiscydozy. <i>Pediatr Med.</i> Rodz 2017, 13 (2), s. 163–169.</p> <p>http://pimr.pl/index.php/wydawnictwa/2017-vol-13-no-2/nowa-kategoria-pacjentow-w-diagnostyce-mukowiscydozy</p> <p>[dostęp: 19.05.2021 r.]</p>

EMA EPAR-Variation Kaftrio 2021	<p>Kaftrio: EPAR – Variation, z dnia 25 marzec 2021 r.</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf</p> <p>[dostęp: 18.05.2021 r.]</p>
EMA Orphan Maintenance Assessment Report Kaftrio 2021	<p>Kaftrio: Orphan Maintenance Assessment Report z dnia 26 kwiecień 2021 r.</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf</p> <p>[dostęp: 19.05.2021 r.]</p>
Mazurek 2020	<p>Mazurek H, Mejza F. Interna. Mukowiscydoza. Medycyna Praktyczna dla lekarzy.</p> <p>https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9</p> <p>[dostęp: 19.05.2021 r.]</p>
Middleton 2019	<p>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.</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908639</p> <p>[dostęp: 20.05.2021 r.]</p>