



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum +
elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum)
we wskazaniu:
Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.43.2022

Data ukończenia: 17.11.2022

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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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. 2022 poz. 902 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. 2019 poz. 1781 z późn. zm.)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CF	mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis)
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFPPR	Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPX	Cox Proportional Hazard
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
ELX	eleksaftor
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
F/F	homozygoty pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
G	mutacje bramkowania
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	immunoreaktywna trypsyna
IVA	iwakaftor
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 2301 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MCID	minimalna istotna różnica kliniczna ()
MD	różnica średnich (mean difference)
MF	mutacje minimalnej funkcji
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PEx	zaostrzenia płucne
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC / PBO	placebo
PO	poziom odpłatności
ppFEV1	przewidywana procentowa natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa należna dla płci, wieku i wzrostu
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RF	mutacje funkcji rezydualnej
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. 2014 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 o 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, z późn. zm.):
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)

SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
ToT	time on treatment
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. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VBA	Visual Basic for Application
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.

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	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	73
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	86
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	86

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	86
4.3.	Komentarz Agencji	88
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	91
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	91
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	93
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	99
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	99
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	101
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	101
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	103
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	103
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	104
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	104
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	105
5.4.	Komentarz Agencji	105
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	107
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	107
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	107
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	108
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	109
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	109
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	111
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	112
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	113
6.4.	Komentarz Agencji	113
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	114
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	115
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	116
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	124
11.	Kluczowe informacje i wnioski	132
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	136
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	137
14.	Źródła.....	138
15.	Załączniki.....	143

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.09.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1312.2022.13.AJA
PLR.4500.1311.2022.13.AJA
PLR.4500.1310.2022.13.AJA
PLR.4500.1309.2022.13.AJA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409;
 - Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902;
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., kod GTIN: 00351167144503;
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod EAN: 00351167136201.
 - Wnioskowane wskazanie: program lekowy B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki – ██████████ zł
 - Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabletki – ██████████ zł
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl. – ██████████ zł
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl. – ██████████ zł
-

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

Pismami z dnia 13.09.2022, znak PLR.4500.1312.2022.13.AJA, PLR.4500.1311.2022.13.AJA, PLR.4500.1310.2022.13.AJA, PLR.4500.1309.2022.13.AJA (data wpływu do AOTMiT 13.09.2022), 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409;
- Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902;
- Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., kod GTIN: 00351167144503;
- Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod EAN: 00351167136201

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.11.2022, znak OT.4231.43.2022 KP.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.10.2022 pismem znak OT.4231.43.2022 KP.9 z dnia 27.10.2022.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED] Kraków 2022;
- Analiza efektywności klinicznej dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED], Kraków 2022;
- Analiza ekonomiczna dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED], Kraków 2022;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED] Kraków 2022;
- Analiza racjonalizacyjna dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED] Kraków 2022;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409; Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902; Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., kod GTIN: 00351167144503; Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod EAN: 00351167136201
Kod ATC	Kaftrio - R07AX32; Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego Kalydeco - R07AX02; Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego
Substancja czynna	Kaftrio - ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum Kalydeco - ivacaftorum
Wnioskowane wskazanie	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • dwie tabletki leku Kaftrio (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru) rano oraz jedna tabletką zawierająca 75 mg iwakaftoru wieczorem u pacjentów w wieku 6-11 lat o masie ciała < 30 kg; • dwie tabletki leku Kaftrio (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) rano oraz jedna tabletką zawierająca 150 mg iwakaftoru wieczorem u pacjentów w wieku 6-11 lat o masie ciała ≥ 30 kg oraz w wieku ≥ 12 lat
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kaftrio</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Kalydeco</p> <p>Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania (...) powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału. 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. Może to wyjaśniać wyniki obserwowane u pacjentów z tą mutacją w badaniu 5 (...).</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 odpowiedziami farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.</p>

Źródło: ChPL Kaftrio, ChPL Kalydeco

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Kaftrio - 21 sierpnia 2020 Kalydeco - 23 lipca 2012, data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Kaftrio</p> <p>Produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)</p> <p>Kalydeco</p> <p>Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (ang.: Cystic F brosis, 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 brankowania (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, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFRT (...).
Status leku sierocego	Kaftrio – TAK, leczenie mukowiscydozy; Kalydeco - TAK, leczenie mukowiscydozy;
Warunki dopuszczenia do obrotu	Kaftrio - okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Kalydeco - okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Kaftrio, ChPL Kalydeco

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa były negatywne. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2021 z dnia 7 czerwca 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dane wskazują na efektywność kliniczną, w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych w perspektywie krótkoterminowej, oraz zadowalający profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii. Brak jest danych dot. wpływu interwencji na przeżywalność chorych. Wytyczne kliniczne oraz eksperci popierają wprowadzenie finansowania. Jednakże w chwili obecnej, proponowana cena leku jest bardzo wysoka, parametry użyteczności kosztowej [redacted]. Dodatkowo wydaje się, że wnioskowana technologia jest mniej skuteczna od potrójnej terapii modyfikującej CFTR.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje [redacted]. Konieczne jest: a) znaczące obniżenie ceny leku, b) wprowadzenie limitu maksymalnych rocznych wydatków budżetowych.</p> <p>Zdaniem Rady, wskazane jest opracowanie zintegrowanego projektu programu lekowego, dotyczącego leczenia mukowiscydozy, z uwzględnieniem aktualnie finansowanych technologii, jak również technologii wnioskowanych oraz działań pozwalających na poprawę standardu opieki koordynowanej nad pacjentami, poprawę dostępności do podstawowych leków i świadczeń oraz utworzenia sieci ośrodków leczenia mukowiscydozy, spełniających międzynarodowe standardy, mającej decydujący wpływ na wydłużenie życia chorych.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2021 z dnia 10 czerwca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) 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.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przeprowadzono osobno dla populacji heterozygotycznej (F/MF) i homozygotycznej (F/F). Interwencją stanowiło podanie iwakaftoru (IVA) + tezakaftoru (TEZ) + eleksakaftoru (ELX) w skojarzeniu z IVA oraz standardowym leczeniem objawowym (SoC), zaś komparatorem było placebo (PLC) stosowane z SoC. Dla populacji F/MF zidentyfikowano badania kliniczne z randomizacją, w których bezpośrednio porównywano interwencję z komparatorem. Uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji w wynkach oceny jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza CFQ-R – po 24 tyg. średnia różnica pomiędzy grupami wyniosła 20,20 pkt (95%CI: 16,19; 24,21). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w bezwzględnej zmianie stężenia chlorków w pocie (SwCl). Po 24 tyg. w grupie interwencji zmiana wyniosła -42,2 mmol/l, zaś w grupie PLC -0,4 mmol/l. Różnica była istotna statystycznie i wyniosła -41,8 mmol/l (95%CI: -44,4; -39,3; p < 0,001). Dla zmiany procentu przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1) po 4 tyg. stosowania w grupie interwencji zmiana wyniosła 13,6 punktu procentowego, zaś w grupie komparatora -0,2 p.p. Różnica była istotna statystycznie i wyniosła 13,8 p.p. (95%CI: 12,1; 15,4; p < 0,001). Dla populacji F/F nie odnaleziono wyników porównania bezpośredniego stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PLC+SoC. W porównaniu pośrednim dla 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskano wyniki: zmiana ppFEV1 15,2 p.p. (95%CI: 13,6; 16,8); zmiana CFQ-R 21,0 pkt (95%CI: 16,4; 25,6). Uzyskane wartości sugerują, że interwencja przynosi efekty w populacji F/F zbliżone do tych zaobserwowanych w populacji F/MF. Przedstawiane w badaniach włączonych do analizy informacje wskazują na zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.</p> <p style="background-color: yellow; height: 60px; margin: 10px 0;"></p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje </p> <p style="background-color: yellow; height: 20px; margin: 10px 0;"></p> <p>Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2020, G-BA 2021) oraz jedną rekomendację negatywną (ZN 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści stosowania technologii. W rekomendacji negatywnej podniesiona została kwestia braku danych na temat skutków długoterminowych oraz bardzo wysokie obciążenie dla budżetu w porównaniu ze stosowaniem IVA.</p> <p>Podstawowym argumentem przeciwko finansowaniu jest koszt, który skutkuje znacznym przekroczeniem prognozy opłacalności. </p> <p> Pod uwagę wzięto także, że dostępne są jedynie dane na temat efektywności klinicznej z perspektywy krótkookresowej, przedstawiające głównie zastępcze punkty końcowe, bez możliwości oceny wpływu stosowania technologii na przeżycie i wyleczenie. Należy także wskazać, że w badaniach komparator stanowi standardowe leczenie objawowe (SoC), które w istotny sposób różni się między krajami. Szczególne różnice zauważalne są między warunkami Polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki krajów, w których prowadzono badania. Ponadto, w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata, zaś we włączonych do analizy badaniach pacjenci w momencie randomizacji mieli średnio 25-30 lat. Dane te sugerują, że wyniki badań mogą nie być adekwatne do warunków polskich. Celowe jest raczej podjęcie w pierwszej kolejności działań na rzecz poprawy standardu opieki koordynowanej nad pacjentami oraz poprawy dostępności do podstawowych leków i świadczeń, co będzie miało wpływ na wydłużenie życia chorych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409 [redacted] zł • Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902 [redacted] zł • Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., kod GTIN: 00351167144503 – [redacted] • Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod EAN: 00351167136201 - [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejące grupy limitowe kalydeco - 1216.0, lwakaftor; kaftrio - 1216.3, lwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	4. [redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „LECZENIE CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ (ICD-10: E84)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem mukowiscydozy, którzy spełniają jednocześnie niżej przedstawione warunki: <ul style="list-style-type: none"> 1) pisemna zgoda pacjenta na udział w programie; 2) do leczenia iwakaftorem w monoterapii kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym wystąpieniem jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych; 3) do leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 2 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu CFTR na obu allelach;

	<p>4) do leczenia tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający 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;</p> <p>5) do leczenia eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni terapią modulatorami receptora CFTR w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<p>1) przeciwwskazania do udziału w programie wynikające z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym;</p> <p>2) brak zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych (pacjent powinien zostać włączony do rejestru mukowiscydozy nie później niż 12 miesięcy od włączenia do programu).</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego, doświadczonego w leczeniu chorych z mukowiscydozą, decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>2) stan po przeszczepieniu płuc;</p> <p>3) aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej 5-krotnie większa od górnej granicy normy lub 3-krotnie większa od górnej granicy normy z jednoczesnym podwyższeniem stężenia bilirubiny 2-krotnie powyżej górnej granicy normy (po zmniejszeniu i ustabilizowaniu aktywności tych parametrów, można rozważyć powrót do leczenia, bez ponownej kwalifikacji chorego);</p> <p>4) okresowe przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia interakcji z innymi lekami – zgodnie z ChPL poszczególnych produktów;</p> <p>5) ciężkie zaburzenia funkcjonowania wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) – dotyczy wyłącznie terapii eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem;</p> <p>6) ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią (wyłączenie czasowe, na okres trwania ciąży, planowania ciąży i karmienia piersią). (zalecenie wynika z braku wystarczających danych bezpieczeństwa; stosowanie jest możliwe, o ile lekarz prowadzący i pacjentka wyrażą na to zgodę);</p> <p>7) wycofanie zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych;</p> <p>8) uporczywe zaniebdywanie zaleceń terapeutycznych lekarza prowadzącego.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1) test potowy po 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</p> <p>2) badanie spirometryczne (u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu) po 6 i 12 miesiącach po rozpoczęcia leczenia, a następnie raz w roku;</p> <p>3) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie raz w roku;</p> <p>4) aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny po 3, 6, 9 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</p> <p>5) konsultacja okulistyczna raz w roku u pacjentów <18rż;</p> <p>6) pomiar ciśnienia tętniczego na każdej wizycie kontrolnej – dotyczy wyłącznie leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem.</p>

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 dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, oraz fakt iż przedmiotowy wniosek stanowi rozszerzenie populacji dla już refundowanego leczenia przedmiotową technologią medyczną, Analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianych produktów leczniczych do już istniejących poszczególnych grup limitowych.

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). Rozwiją 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, moczówce 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 kropeł krwi na specjalną bibułę filtracyjną, a następnie w laboratorium badane jest stężenie immunoreaktywnej trypsyny (IRT). Stężenie przekraczające 99,4 centyli jest wskazaniem do badania genetycznego tej samej próbki krwi w kierunku obecności zmutowanych alleli genu CFTR. W przypadku obecności mutacji w jednym lub obu allelach genu CFTR dziecko wzywane jest do ośrodka referencyjnego na konsultację weryfikacyjną. Po potwierdzeniu rozpoznania pacjent zostaje objęty opieką specjalistyczną ośrodka mukowiscydozy. Rodzeństwo nowo rozpoznanych pacjentów powinno być również wezwane do ośrodków referencyjnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia choroby. Obecnie stosowany w Polsce schemat IRT/DNA z rozszerzonym panelem analizy DNA daje możliwość wczesnego rozpoznania CF, nawet u dzieci z prawidłowymi wartościami testów potowych. Wczesne rozpoznanie pozwala na włączenie leczenia żywieniowego i fizjoterapii często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, co korzystnie wpływa na rokowanie.

KOMPAS 2017, Mazurek 2020

Równie istotna jest ocena kliniczna obejmująca m.in. ocenę układu oddechowego (posiewy z dróg oddechowych w kierunku patogenów związanych z mukowiscydozą, odpowiednie dla wieku badania czynnościowe i obrazowe układu oddechowego), a także nieinwazyjną diagnostykę 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 6. 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 allelu 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

Rokowanie

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

3.3. Liczebność 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 7. 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
	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 8. 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 MUKOWISCYDOZĄ	195	292	262	332	141
E84.1	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	0	1	4	0	1
E84.8	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	188	25	144	166	98
E84.9	LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW/ ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	119	104	136	188	100
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 MUKOWISCYDOZĄ	2	1	9	14	0
E84.8	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	0	0	0
E84.9	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISCYDOZĄ	1	0	0	0	0
E84.9	PODWARIANT A - ZASTOSOWANIE TECHNIK VIDEOSKOPOWYCH	1	0	1	0	1
E84.9	WARIANT 3 - PRZESZCZEPIENIE OBU PŁUC U PACJENTA Z MUKOWISCYDOZĄ	1	0	1	0	0

Tabela 9. 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 10. Liczebność wnioskowanej populacji zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów

Pytanie z formularza	Waldemar Majek Prezes Zarządu – Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą	[REDACTED]
Obecna liczba chorych w Polsce	Szacunkowo populacja chorych na mukowiscydozę to 1700 osób, w tym około 900 osób mogących spełniać kryteria wyłączeniowe w zakresie wieku i mutacji CFTR	1 473
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 80	70
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	60%	1036 z 1473 = 70,3%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	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	Polskie dane za rok 2021 z Rejestru Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

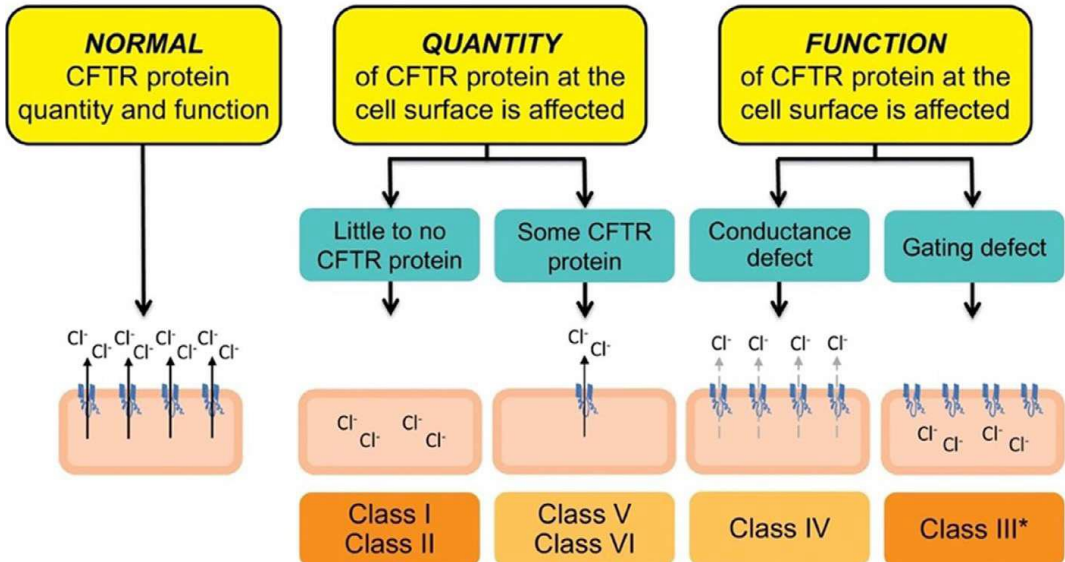
- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM), <https://pcfs.pl/>
- European Cystic Fibrosis Society (ECFS), <https://www.ecfs.eu/>
- Cystic Fibrosis Foundation (CFF), <https://www.cff.org/>
- Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals (RBH NHS), <https://www.rbht.nhs.uk/>
- 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 8-9 listopada 2022 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 8 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 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ECFS 2022 Konfl kt interesów: brak</p>	<p>Wytyczne dotyczące standardów leczenia pacjentów z mukowiscydozą, z uwzględnieniem typu mutacji w genie CFTR.</p> <p style="text-align: center;">Classification of CFTR variants</p>  <p>Rysunek 1. Klasyfikacja wariantów mutacji w genie CFTR</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z objawami mukowiscydozy, wskazanie chorobotwórczych wariantów genu CFTR, odpowiedzialnych za powstanie choroby, powinno zostać przeprowadzone z wykorzystaniem uznanego i zwalidowanego programu (np.: CFTR2 lub CFTR France); • Osoby, u których rozważa się zastosowanie modulatora CFTR, powinny mieć wykonane molekularne badania diagnostyczne genu CFTR, ze szczególnym uwzględnieniem wariantów najbardziej popularnych w danej populacji. Dalsza analiza, przeprowadzona w przypadku niepełnego genotypu po pierwotnym badaniu genetycznym, może obejmować: regiony egzoniczne, połączenia intronekson oraz obecność wariantów liczby kopii; • W przypadku braku dowodów epidemiologicznych lub laboratoryjnych, warianty genu CFTR należy uznać za mające niepewne znaczenie kliniczne dla rozwoju mukowiscydozy. Warianty te powinny być poddane dalszej ocenie w celu określenia ich patogenicznego lub łagodnego statusu i potencjalnej odpowiedzi na terapię dopasowaną do wariantu choroby (ang.: <i>variant-specific therapy</i>, VST); • <u>Pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starsi, z jednym lub dwoma wariantami F508del, powinni być leczeni codziennie za pomocą terapii potrójnym modulatorem (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor).</u> • U pacjentów z mukowiscydozą i co najmniej jednym odpowiadającym wariantem nie-F508del, powinno się rozważyć terapię z pomocą: mono (ivacaftor), podwójnego (tezacaftor-ivacaftor) lub potrójnego leczenia modulatorem CFTR (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor); • Dzieciom z mukowiscydozą i kwalifikującymi się wariantami genu CFTR, należy zaproponować leczenie ivacaftorem od 4 miesiąca życia; • Dzieciom w wieku 2-5 lat z mukowiscydozą homozygotyczną dla wariantu F508del, należy zaproponować leczenie podwójnym modulatorem CFTR (Lumacaftor-ivacaftor);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Rodzice/opiekunowie dzieci w wieku przedszkolnym z mukowiscydozą, powinni znać dane dotyczące skuteczności i profilu bezpieczeństwa VST przed rozpoczęciem leczenia; • Przed rozpoczęciem terapii, pacjenci z mukowiscydozą oraz ich rodziny powinny odbyć rozmowę z lekarzami prowadzącymi leczenie na temat wpływu terapii CFTR na przebieg choroby. należy przekazać również informacje w formie papierowej; • Przed rozpoczęciem terapii modulatorem CFTR należy uzyskać szczegółowy wywiad lekowy i sprawdzić go z informacją o potencjalnych interakcjach lekowych; • Pacjenci powinni być obserwowani co najmniej co 3 miesiące po rozpoczęciu terapii modulatorem CFTR w celu monitorowania postępów i wykrywania działań niepożądanych; • Zespoły zajmujące się mukowiscydozą powinny monitorować przestrzeganie zasad terapii modulatorem CFTR, na przykład za pomocą danych z apteki; • Przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu terapii VST, pacjenci z mukowiscydozą oraz ich rodziny mogą wymagać dostosowania i optymalizacji technik oczyszczania dróg oddechowych i leczenia zatok, które dotychczas były stosowane u pacjenta przez fizjoterapeutów; • U pacjentów z mukowiscydozą rozpoczynających VST, postępowanie z CFRD powinno być zweryfikowane i dostosowane indywidualnie, z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta i jego odżywienia; • U pacjentów z mukowiscydozą leczonych VST, należy kontynuować regularne monitorowanie stanu odżywienia i przyjmowanej diety, zgodnie ze zmieniającym się zapotrzebowaniem na energię; • Częstotliwość oceny stanu odżywienia powinna być zindywidualizowana, w zależności od wieku, stanu klinicznego i terapii modulatorem CFTR; • Zespół leczący mukowiscydozę powinien znać wpływ psychologiczny VST i przygotować, doradzić i wspierać pacjentów z mukowiscydozą i ich opiekunów, angażując psychologa, gdy jest to wskazane; • Objawy depresji i lęku powinny być oceniane przed VST i nie później niż 3 miesiące po rozpoczęciu terapii; • Przed rozpoczęciem terapii VST u kobiet z mukowiscydozą, należy ponownie rozważyć stosowaną antykoncepcję oraz zapewnić odpowiednie doradztwo; • Decyzja o zastosowaniu VST w czasie ciąży powinna uwzględniać ryzyko dla zdrowia matki w przypadku wstrzymania terapii oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa dla płodu; • Kobiety leczone VST planujące karmienie piersią powinny być poinformowane o braku danych dotyczących bezpieczeństwa podczas karmienia piersią; • Pacjenci z mukowiscydozą i wariantem genetycznym o nieokreślonej odpowiedzi na terapię CFRC, powinni zostać skierowani na badania do ośrodka w którym możliwa jest ocena odpowiedzi ex-vivo, w celu określenia indywidualnego planu terapii modulatorami; • Wszyscy pacjenci z niereagującymi wariantami genu CFTR powinni nadal otrzymywać wysokiej jakości specjalistyczną wielodyscyplinarną opiekę w specjalistycznym lub akredytowanym ośrodku leczenia mukowiscydozy; • Ważne jest, aby pacjenci z mukowiscydozą będący nosicielami niereagujących na leczenie wariantów genu CFTR, byli informowani o badaniach klinicznych i otrzymywali wspierane w możliwości uczestniczenia w nich; • U pacjentów z mukowiscydozą i po przeszczepie narządów litych, po omówieniu pomiędzy pacjentem, zespołem leczącym mukowiscydozę i zespołem transplantacyjnym potencjalnego ryzyka i korzyści powinno się rozważyć zastosowanie VST; • U pacjentów z mukowiscydozą i zdiagnozowanymi zaburzeniami w przebiegu tej choroby, nie ma dowodów uzasadniających zastosowanie VST, poza badaniami klinicznymi; • W przypadku niemowląt z niejasnym rozpoznaniem po przeprowadzeniu badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy (CRMS/CFSPID) stosowanie VST nie jest wskazane; • W przypadku nowych, wysokokosztowych terapii mukowiscydozy, prawidłowa ocena technologii medycznych powinna ocenić ich wpływ na pacjentów z mukowiscydozą i społeczeństwo; • Dowody na podstawie których podejmowane są decyzje dotyczące refundacji ze środków publicznych, powinny być przejrzyste i dostępne dla społeczeństwa; • Społeczność pacjentów z mukowiscydozą powinno opowiadać się globalnie za sprawiedliwym dostępem do nowych terapii o udowodnionej skuteczności dla wszystkich chorych. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<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>W Polsce w momencie publikacji polskich wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy (2019 rok) leczenie farmakologiczne chorych na mukowiscydozę miało charakter wyłącznie objawowy.</p> <p>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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Europejskie standardy leczenia mukowiscydozy, terapia farmakologiczna.</u></p> <p>Pierwotne zakażenie bakteryjne: preferowane opcje terapeutyczne to: trwająca 28 dni terapia tobramycyną w roztworze do inhalacji (polski program terapeutyczny leczenia tobramycyną wziewną nie dopuszcza zastosowania leku w celu eradykacji pierwotnego zakażenia) lub trwające do 3 miesięcy leczenie skojarzone kolistyną w formie nebulizacji oraz ciprofloksacyną podawaną doustnie. Inną opcją jest antybiotykoterapia dożylna.</p> <p>Przewlekłe zakażenie dróg oddechowych: antybiotyk w postaci wziewnej. W Polsce najczęściej stosowana jest kolistyna. Innym leczeniem stanów przewlekłych jest stosowanie tobramycyny w postaci wziewów. Oprócz antybiotykoterapii, stosowane jest farmakologiczne leczenie mukolityczne oraz nawilżające drogi oddechowe, a także dieta, leki i suplementy redukujące niedobory żywieniowe. Mukolityki są lekami pierwszego rzutu w leczeniu chorych na CF, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Lekami o udowodnionej skuteczności są jedynie dornaza alfa i hipertoniczny roztwór NaCl.</p> <p>W ostatnich latach, wraz z odkryciem modulatorów CFTR, intensywnie rozwijane są możliwości personalizowanego leczenia chorych na CF z zastosowaniem leków ukierunkowanych na poszczególne mutacje genu CFTR. Jeden z nich, iwakaftor, wzmacniacz CFTR, wykazał skuteczność kliniczną u chorych z mutacją bramkującą G551D, który to typ mutacji jest stwierdzany u blisko 5% chorych na świecie (w Polsce mutacją 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 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 rozwinię się pełne spektrum powłok 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>Konfl kt 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, moksyfloksacyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol +trimethoprim, tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo, kolistymetazol sodowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa, aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji, wankomycyna pozajelitowo, gentamycyna pozajelitowo, meropenem pozajelitowo, amikacyna pozajelitowo, ceftazydym pozajelitowo.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: itrakonazol doustnie, wotikonazol doustnie, amfoterycynę wziewnie, najczęściej razem z GKS</p> <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>Konfl kt 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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> <p>Makrolidy (azytromycyna): stosowane są ze względu na ich działanie przeciwzapalne i zwalczające zakażenie.</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: zaleca się ich stosowanie z/bez GKS w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej.</p> <p>Przeszczep: stanowi metodę stosowaną w terapii schyłkowej choroby płuc i wątroby u chorych z mukowiscydozą.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>CFF 2018</p> <p><u>Konfl kt 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 dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starszych z FEV1 <90% (umiarkowana jakość dowodów) oraz warunkowe rekomendacje leczenia IVA/LUM u dorośli 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 PPFEV1. Kolejnym czynnikiem jest zrównoważenie potencjalnych korzyści dla populacji z dobrze udokumentowaną nietolerancją IVA/LUM u pacjentów z zaburzoną czynnością płuc. Dodatkowe rozważania obejmują możliwe interakcje między lekami, ubezpieczenie i koszty dla pacjenta.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Dowody naukowe zostały ocenione przy użyciu podejścia Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) i na podstawie tej analizy sformułowano zalecenia.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniu 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>Konfl kt 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>Konfl kt 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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 przeciwzapalne: u chorych z mukowiscydozą i pogarszającą się funkcją płuc lub powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w obrębie płuc, należy stosować długoterminowe leczenie azytromycyną w dawce immunomodulującej. W przypadku chorych, u których utrzymuje się pogorszenie czynności płuc lub nie ustępują zaostrzenia płucne podczas długotrwałego leczenia azytromycyną, należy przerwać stosowanie leku i rozważyć doustne podanie kortykosteroidów.</p> <p>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 umożliwia 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 wankomycynę w nebulizacji. W zakażeniu <i>P. aeruginosa</i> zaleca się eradykację z zastosowaniem cyprofloksacyny doustnie (lub dożylnie w terapii złożonej) + tobramycynę w nebulizacji. W przypadku niepowodzenia eradykacji stosowane są ceftazydim + 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leki przeciwgrzybicze: stosowane głównie w leczeniu zakażenia <i>Aspergillus fumigatus</i>, najczęściej itraconazol 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>

W jedynych odnalezionych wytycznych, opublikowanych po dacie zarejestrowania przedmiotowej technologii medycznej (ECFS 2022), wskazano iż pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starsi, z jednym lub dwoma wariantami F508del, powinni być leczeni codzienne za pomocą terapii potrójnym modulatorem (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor).

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

W odniesieniu do populacji będącej przedmiotem analiz tj. w wieku 6-11 lat o genotypie F/F (F508del/F508del) pozytywnie zarekomendowano stosowanie skojarzenia LUM/IVA: w wytycznych CFF – w populacji o genotypie F508del-F508del, ppFEV1 <40% lub 40-90% lub > 90% (w każdym przypadku rekomendacja warunkowa). Z kolei w wytycznych ECFS wskazano, że w badaniach oceniających terapię skojarzoną LUM/IVA pozytywne efekty leczenia obserwowano również u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o genotypie F/F (F508del-F508del). Jak zauważono w rekomendacji RBH w praktyce klinicznej terapia skojarzenia LUM/IVA będzie stosowana u chorych w wieku 2–11 lat, ponieważ dzieci w wieku 12 lat i powyżej mogą otrzymywać skojarzenie TEZ/IVA (lek Symkevi). Jednocześnie zaznaczono, że po rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla tego skojarzenia będzie ono stosowane u młodszych dzieci zamiast skojarzenia LUM/IVA. Również w wytycznych kanadyjskiego CFC terapia LUM/IVA (zgodnie ze wskazaniem zaaprobowanym przez *Health Canada*) wskazywana jest jako opcja terapeutyczna dla chorych w wieku co najmniej 2 lat o genotypie F/F (F508del-F508del).

U chorych w wieku 12 lat i powyżej, o genotypie F/F (F508del/F508del) pozytywnie zaopiniowano terapię z zastosowaniem skojarzenia LUM/IVA w wytycznych CFF (rekomendacja silna dla chorych z ppFEV1 <40 lub w zakresie 40–90 i rekomendacja warunkowa u chorych z ppFEV1 >90) oraz ECFS (leczenie powinno być dostępne jako opcja terapii). W wytycznych RBH zauważono, że pomimo jej możliwości stosowania u dzieci w wieku >2 lat, w praktyce u dzieci w wieku 12 lat i powyżej lek ten zastępowany jest przez inną terapię skojarzoną, TEZ/IVA, o lepszym profilu bezpieczeństwa. W wytycznych NICE stwierdzono, że terapia LUM/IVA dostępna jest w ramach NHS, pomimo negatywnej rekomendacji NICE. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach NHS England leczenie LUM/IVA dostępne jest dla pacjentów w wieku co najmniej 2 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) (NHS England 2022).

Do terapii skojarzonej TEZ/IVA odniesiono się tylko w dwóch dokumentach – wytycznych RBH oraz wytycznych CFC. W wytycznych RHB zauważono, że terapia skojarzona TEZ/IVA (stosowana u chorych o genotypie F/F; F508del-F508del) wykazuje skuteczność zbliżoną do terapii LUM/IVA, lecz przy lepszej tolerancji, posiada mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii; jest to terapia stosowana, zgodnie z rejestracją (obowiązującą w okresie opracowywania cytowanych wytycznych), u chorych w wieku od 12 r.ż., przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach NHS England terapia jest objęta refundacją w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 6 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i jednej z 14 mutacji genu *CFTR* (F/x), odpowiadających wskazaniu rejestracyjnemu leku Symkevi. Dodatkowo w ramach NHS England pacjenci mają dostęp do leczenia *off-label* tj. kwalifikowani są do niego pacjenci w wieku co najmniej 6 lat, u których wykazano obecność jakiegokolwiek z 140 mutacji genu *CFTR* poza wskazaniem rejestracyjnym na terenie Wielkiej Brytanii, zgodnie z podejściem FDA (mutacja odpowiadająca na TEZ/IVA, co określono na podstawie danych z badań *in vitro*). Z kolei w wytycznych CFC skojarzenie TEZ/IVA + IVA wskazywane jest (zgodnie ze wskazaniem zaaprobowanym przez *Health Canada*) jako opcja terapeutyczna dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji genu *CFTR* tj. z genotypem F508del-dowolna mutacja (F/x) u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat.

Wytyczne RBH zawierają również informacje dotyczące terapii **eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor**, jednak pochodzące z okresu przed rejestracją leku Kaftrio w UE. Wyniki badań III fazy, przeprowadzonych u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mutacji Minimalnej Funkcji (F/MF), określono w cytowanym dokumencie jako „bardzo korzystne”. Z uwagi na brak rejestracji oraz rekomendacji NICE terapia ta była w okresie opracowywania wytycznych stosowana w szpitalach RBH jedynie u pacjentów z bardzo ciężką chorobą płuc, w ramach programu wczesnego dostępu prowadzonego

przez Vertex. W chwili obecnej, zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach NHS England terapia lekiem Kaftrio jest objęta refundacją w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 6 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/MF) lub heterozygotycznych pod względem F508del i jakiejkolwiek innej mutacji (F/x). Dodatkowo w ramach NHS England pacjenci mają dostęp do leczenia *off-label* tj. kwalifikowani są do niego chorzy w wieku co najmniej 6 lat heterozygotyczni pod względem jakiejkolwiek z mutacji określonych poza wskazaniem rejestracyjnym w Wielkiej Brytanii i jakiejkolwiek innej mutacji. W wytycznych kanadyjskiego CFC wskazano, że terapia **eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor** jest dostępna obecnie (od czerwca 2021 r. zgodnie z rejestracją przez *Health Canada*) dla chorych heterozygotycznych pod względem mutacji genu *CFTR* tj. z genotypem F508del-dowolna mutacja u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, jednak w niedalekiej przyszłości spodziewane jest obniżenie granicy wiekowej do co najmniej 6 lat. W opinii ekspertów spowoduje to sytuację, w której jedynie niewielka część dzieci z mukowiscydozą będzie leczona terapią skojarzoną lumakaftor/iwakaftor lub monoterapią iwakaftor. Jak podkreślono w dokumencie, wszyscy chorzy powinni mieć szansę na zmianę terapii z leczenia w schemacie lumakaftor/iwakaftor lub leczenia iwakaftorem na terapię eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5-ciu ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Tabela 13. Opinie zapytanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Pytanie z formularza	Waldemar Majek Prezes Zarządu – Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą	[REDACTED]
Proszę wskazać leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu	a) możliwe do zastosowania: Kafrio Symkevi Orkambi b) rekomendowane przez wytyczne kliniczne: brak rekomendacji – wytyczne kliniczne ECFS aktualizowane były w roku 2018 c) stosowane aktualnie w Polsce: Symkevi Orkambi	a) możliwe do zastosowania: Kafrio (Ivacaftorum + tezacaftorum + Elaxacaftorum) i Kalydeco (Ivacaftorum) – brak terapii alternatywnej b) rekomendowane przez wytyczne kliniczne: Kafrio (Ivacaftorum + tezacaftorum + Elaxacaftorum) i Kalydeco (Ivacaftorum) c) stosowane aktualnie w Polsce: Kafrio (Ivacaftorum + tezacaftorum + Elaxacaftorum) i Kalydeco (Ivacaftorum) u chorych z mukowiscydozą od 12 rż z mutacją F508del w obu allelach lub mutacją F508del w 1. allelu i mutacją typu minimal function w 2. allelu
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Dotychczas pacjenci w wieku powyżej 6 rż mieli dostęp do mniej skutecznych niż Kafrio leków przyczynowych kierowanych wyłącznie do wybranych mutacji lub mogli korzystać wyłącznie do leczenia objawowego. Leczenie objawowe pozwala na spowolnienie postępów choroby, ale nie pozwala na trwałą, utrzymującą się w czasie poprawę wskaźników spirometrycznych i innych aspektów istotnych z punktu widzenia pacjentów (tj. zmniejszenie ilości objawów ze strony układu oddechowego, zmniejszenie częstości zaostrzeń, czy poprawa stanu odżywienia). Pomimo stosowania wszelkich dostępnych możliwości farmakologicznych oraz optymalnego postępowania żywieniowego oraz rehabilitacji choroba prowadzi do przedwczesnej śmierci. Mediana wieku w momencie zgonu pacjentów w Polsce w 2016 r wynosiła 24 lata. Jedynie leki przyczynowe, w tym najskuteczniejszy obecnie lek Kafrio działała na przyczynę choroby i prowadzi do trwałej poprawy klinicznej u pacjentów	Obecnie program lekowy B.112 dopuszcza możliwość leczenia Kafrio (Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elaxacaftorum) i Kalydeco (Ivacaftorum) (ETI), ale w starszej grupie chorych (od 12 rż) i z dodatkowymi warunkami dotyczącymi genotypu. Po zmianie ChPL obecnie terapia ETI powinna być stosowana i refundowana u wszystkich chorych z od 6 rż i mutacją 508del w przynajmniej jednym allelu genu CFTR, niezależnie od mutacji w drugim allelu.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Nie jest możliwe wskazanie rozwiązania związanego z systemem ochrony zdrowia, które mogłoby poprawić sytuację pacjentów w tak efektywny sposób jak leki przyczynowe. Biorąc pod uwagę niezaspokojone potrzeby pacjentów sytuację osób chorych na mukowiscydozę może poprawić dostęp do stałej kompleksowej opieki prowadzonej przez wyspecjalizowane ośrodki leczenia mukowiscydozy (szczególnie dedykowane osobom dorosłym), dostęp do odpowiedniej dla ich potrzeb opieki domowej (szczególnie do stałej domowej rehabilitacji leczniczej) oraz dostęp do nowoczesnych terapii farmakologicznych, tj. leków działających przyczynowo i prowadzących do poprawy stanu klinicznego pacjentów	Refundacja leku zgodnie z ChPL
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w	Włączenie leczenia będzie wymagało potwierdzenia mutacji F508del genu CFTR – u części pacjentów konieczne będzie wykonanie badań molekularnych	Brak problemów

związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Lek powinien być przepisywany przez wąskie grono specjalistów w ramach programu lekowego, dlatego jeżeli warunkiem kontraktowania programu będzie dostęp do leku wyłącznie dla ośrodków leczenia mukowiscydozy to nie należy spodziewać się nadużyć lub niewłaściwego jego zastosowania	Jasne kryteria rozpoznania mukowiscydozy wg standardów ECFS oraz jasne kryteria kwalifikacji nie dają możliwości żadnych nadużyć. Środowisko medyczne związane z mukowiscydozą doskonale zna zagadnienie dostępności do programu lekowego B.112 dzięki szkoleniom organizowanym przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM)
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci w wieku powyżej 6 rż z zaawansowaną chorobą oskrzelowo-płucną, dla których nie ma możliwości zahamować postępów choroby za pomocą dostępnych opcji terapeutycznych oraz pacjenci heterozygotyczni z mutacjami nie uwzględnionymi w CHPL obecnie refundowanych leków przyczynowych	Dane literaturowe nie wskazują na podgrupy pacjentów z mukowiscydozą, które lepiej odpowiadają na terapię ETI.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Dzieci poniżej 6 roku życia, osoby bez mutacji wymienionych w ChPL ocenianej technologii	dzieci poniżej 6 rż. pacjenci z genotypem non-F508del/ non-F508del
Poproszę o wskazanie różnic w finansowanej ze środków publicznych „Najlepszej opiece wspomagającej” (ang. Standard of Care, SoC, obejmująca wszystkie terapie i świadczenia, nie wchodzące w skład leczenia przyczynowego mukowiscydozy), dostępnej dla pacjentów w Polsce, względem wysoko rozwiniętych państw Europy Zachodniej (np. Niemcy, Francja, Włochy). Czy ewentualne różnice wpływają na długość życia pacjentów z mukowiscydozą?	Aktualnie w Polsce większość chorych na mukowiscydozę ma dostęp do dobrej jakości opieki medycznej prowadzonej przez sieć wyspecjalizowanych ośrodków referencyjnych. W przypadku pacjentów pediatrycznych sieć ośrodków referencyjnych jest wystarczająca do prowadzenia opieki nad całą populacją chorych. Wyzwaniem dotyczącym dostępu do odpowiedniej jakości ośrodków referencyjnych pozostaje opieka dla osób dorosłych. Większość ośrodków pediatrycznych zapewnia odpowiednie warunki sanitarne oraz opiekę multidyscyplinarną oferując w ramach opieki oprócz konsultacji lekarskich również konsultacje dietetyków, psychologów i fizjoterapeutów. Różnica w długości życia chorych na mukowiscydozę w Polsce i w innych krajach Europy Zachodniej wynika z opóźnionego wdrożenia takiego modelu opieki oraz braku jej należytego finansowania (brak mechanizmów finansowania w ramach koordynowanej, kompleksowej opieki), przez co standard ten nie jest wdrożony w jednakowym zakresie we wszystkich ośrodkach. Ze względu na rosnącą populację chorych po 18 roku życia aktualnie konieczne jest zwiększenie liczby ośrodków referencyjnych dedykowanych dla pacjentów dorosłych. Działania takie są aktualnie podejmowane przez Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą, które jest partnerem społecznym utworzenia ośrodków dla chorych dorosłych w Warszawie i Rabce-Zdroju. Istotne różnice w dostępie do świadczeń w Polsce dotyczą opieki domowej – pacjenci w Polsce nie mają zapewnionej rehabilitacji w warunkach domowych, zaś domowa antybiotykoterapia dożylna pomimo wprowadzenia świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych ze względu na zbyt restrykcyjne, nierealistyczne warunki dotyczące opieki pielęgniarstwa w miejscu zamieszkania chorego nie jest w praktyce realizowana. Należy podkreślić, że dostęp do ww świadczeń jest uzupełnieniem zasadniczej opieki nad pacjentami. Znaczące różnice w zakresie opieki wspomagającej dotyczą dostępu do refundacji leków	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja wszystkich antybiotyków wziewnych dostępnych w Europie Zachodniej; • refundacja leczenia przeciwgrzybiczego (w tym posakonazol, izawukonazol, amfoterycyna B (amfoterycyna do leczenia w nebulizacji)); • finansowanie zespołów interdyscyplinarnych; • finansowanie nowoczesnego sprzętu do fizjoterapii; • refundacja profilaktyki przeciwko RSV; • refundacja szczepień ochronnych przeciw meningokokom, WZW A, grypie oraz pneumokokom; • refundacja poszerzonego panelu hiperkalorycznych odżywek dla różnych grup wiekowych

	<p>i sprzętu rehabilitacyjnego i pomocniczego. W Polsce pacjenci mają dostęp do wszystkich podstawowych leków objawowych i sprzętu medycznego, jednak tylko część z nich objęta jest refundacją (brak refundacji dotyczy szczególnie niskoskoncentrowanych enzymów trzustkowych, części antybiotyków, soli hipertonicznej, witamin), zaś refundacja antybiotyków wziewnych jest ograniczona przez restrykcyjne kryteria włączenia do programu leczenia zakażeń płuc. W przypadku sprzętu medycznego na uwagę zasługują limity obowiązujące pacjentów po osiągnięciu przez nich 18 rż, które ograniczają dostęp dla tej populacji. Brak lub ograniczenia refundacji leków i sprzętu nie oznacza jednak, że pacjenci nie są leczeni optymalnie – większość rodzin pozyskuje środki na opłacenie kosztów zakupu leków z dobroczynności oraz z mechanizmu odpisów 1% podatków</p>	
--	---	--

3.5. Refundowane technologie medyczne

Terapie przyczynowe zarejestrowane do stosowania u chorych w wieku ≥ 6 lat, homozygotycznych i/lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del obejmują złożone produkty lecznicze: tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) – stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco) oraz wnioskowaną terapię trójskładnikową, tj. eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Kaftrio) + iwakaftor (Kalydeco) oraz monoterapię iwakaftor (Kalydeco). Zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Orkambi lek ten, w postaci granulatu, jest zarejestrowany do stosowania u dzieci w wieku co najmniej 2 lat, jednak w dalszej części tego dokumentu, w odniesieniu do dawkowania u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat znajduje się odesłanie do dawkowania tego leku w formie tabletek powlekanych. Fakt ten wskazuje, że wyłącznie ta forma produktu leczniczego Orkambi może być stosowana w populacji w wieku ≥ 6 lat.

Ponadto finansowanie w leczeniu mukowiscydozy objęte są produkty lecznicze (w ramach wykazu A1) oraz produkty spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne na receptę (wykaz A2).

Wskazania refundacyjne modulatorów CFTR wg zapisów programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/10/2022) wyszczególniono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wskazania refundacyjne modulatorów CFTR wg zapisów programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/10/2022).

Terapia	Wiek	Genotyp
Kaftrio + Kalydeco (ELX/TEZ/IVA + IVA)	≥ 12 lat	pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu <i>CFTR</i> (F/MF)
Symkevi + Kalydeco (TEZ/IVA + IVA)	≥ 6 lat	pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający jedną z następujących mutacji genu <i>CFTR</i> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (F/RF)
Orkambi (LUM/IVA)	≥ 2 lat do 6 lat*	mutacja F508del genu <i>CFTR</i> na obu allelach (F/F)
Kalydeco (IVA)	≥ 12 miesięcy	mutacja w przynajmniej 1 allelu genu <i>CFTR</i> : mutacja bramkująca genu <i>CFTR</i> (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R (x/G)

Szczegółowe dane dotyczące warunków ich refundacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 20/10/2022)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1216.3 Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum							
Kaftrio, tabl. powl., 75+50+100 mg	56 szt.	00351167143902	47 389,85	49 759,34	49 759,34	bezpłatny	0
1216.0 Ivacaftorum							
Kalydeco, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	00351167136201	27 103,63	28 458,81	28 458,81	bezpłatny	0
Kalydeco, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	00351167104606	67 176,00	70 534,80	70 534,80	bezpłatny	0
Kalydeco, granulaty w saszetce, 50 mg	56 szt.	00351167112205	67 176,00	70 534,80	70 534,80	bezpłatny	0
Kalydeco, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	00351167144503	27 103,63	28 458,81	28 458,81	bezpłatny	0
Kalydeco, granulaty w saszetce, 75 mg	56 szt.	00351167113103	67 176,00	70 534,80	70 534,80	bezpłatny	0
1216.2 Ivacaftorum + Tezacaftorum							
Symkevi, tabl. powl., 150+100 mg	28 szt.	00351167136102	21 234,93	22 296,68	22 296,68	bezpłatny	0
Symkevi, tabl. powl., 75+50 mg	28 szt.	00351167144404	21 234,93	22 296,68	22 296,68	bezpłatny	0
1216.1 Ivacaftorum + Lumacaftorum							
Orkambi, granulaty, 125+100 mg	56 sas.	00351167131701	48 511,44	50 937,01	50 937,01	bezpłatny	0
Orkambi, granulaty, 188+150 mg	56 sas.	00351167131800	48 511,44	50 937,01	50 937,01	bezpłatny	0

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
F/F, 6-11 lat: TEZ/IVA + IVA	terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) w wieku ≥ 6 lat	Wybór zasadny. Należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca przedstawił analizy dla pacjentów o genotypach F/F i F/MF od 6. roku życia. Od marca wnioskowana interwencja jest refundowana w tej subpopulacji od 12 roku życia, zatem ocena powinna dotyczyć jedynie pacjentów w wieku 6-11 lat.
F/RF, ≥ 12 lat: TEZ/IVA + IVA	terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku ≥ 6 lat	
F/RF, 6-11 lat: TEZ/IVA + IVA	terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku ≥ 6 lat terapia rekomendowana w wytycznych klinicznych w rozpatrywanej populacji (CFC 2021)	
F/MF, 6-11 lat: SoC	brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji brak rekomendacji klinicznych dla modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji	
F/inna*, 6-11 lat: SoC	brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji	
F/inna*, ≥ 12 lat: SoC	brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji	
F/G, ≥ 12 lat: IVA	terapia IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów z jedną z mutacji bramkowania (G), w wieku ≥ 12 miesięcy	
F/G, 6-11 lat: IVA	terapia rekomendowana w wytycznych klinicznych w rozpatrywanej populacji (CFC 2021)	

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne 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	<p>Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> (F/x) (pełna populacja rejestracyjna i nowa łączna refundacyjna). W obrębie tej populacji można wyróżnić nową populację refundacyjną obejmującą pacjentów, którzy są:</p> <ul style="list-style-type: none"> homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) w wieku 6-11 lat lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF) w wieku 6-11 lat lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją funkcji rezydualnej genu <i>CFTR</i> (F/RF) w wieku ≥ 6 lat lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją bramkowania genu <i>CFTR</i> (F/G) w wieku ≥ 6 lat lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją genu <i>CFTR</i> nieskasyfikowaną jako MF, RF lub G, w wieku ≥ 6 lat <p>wyróżnianie nowej populacji refundacyjnej ze względu na genotyp i wiek powinno mieć charakter dodatkowy, jak również służyć możliwości porównania z różnymi komparatorami, natomiast pełna ocena efektywności leku Kaftrio powinna dotyczyć łącznej populacji rejestracyjnej</p>	dzieci w wieku < 6 lat	Brak uwag.
Interwencja	<p>Terapia skojarzona eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w postaci do stosowania doustnego, w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco + leczenie standardowe (objawowe)</p>	<p>Inne terapie – dopuszczono leczenie skojarzone eleksakaftorem, tezakaftorem iwakaftorem podawanymi w oddzielnych tabletkach, pod warunkiem zgodności dawkowania oraz częstości podawania poszczególnych leków</p>	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Populacja F/F 6-11 lat oraz F/RF ≥ 6 lat: Terapia skojarzona tezakaftor/iwakaftor w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Symkevi i Kalydeco [TEZ/IVA] + SoC; Populacja F/G ≥ 6 lat: Monoterapia iwakaftor w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystyce produktu leczniczego Kalydeco [IVA + SoC] Populacja F/MF 6-11 lat oraz F/inna ≥ 6 lat: Leczenie standardowe (objawowe) SoC. <p>W każdej sytuacji dopuszczane jest dodanie placebo jako komparatora, celem zaślepienia ocenianej interwencji.</p> <p>W przypadku populacji, gdzie obecna jest refundacja modulatorów <i>CFTR</i> (TEZ/IVA, IVA), SoC nie został wskazany jako komparator podstawowy, ale uwzględniono go jako komparator dodatkowy celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej.</p> <p>Takie podejście w populacji obecnie objętej refundacją ELX/TEZ/IVA + IVA przyjęto również dla SoC (F/F ≥ 12 lat oraz F/MF ≥ 12 lat) oraz dla TEZ/IVA + IVA (F/F ≥ 12 lat). Należy mieć bowiem na uwadze charakter ocenianej jednostki chorobowej (choroba rzadka), konieczność dożywotniego prowadzenia leczenia, zróżnicowanie prowadzonej oceny (populacje o różnych genotypach, różne komparatory, różne grupy wiekowe)</p>	<p>Inne terapie, nie określane jako standardowe leczenie</p> <p>Dawkowanie modulatorów <i>CFTR</i> niezgodne z zarejestrowanym</p>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywnym, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej i wyróżnieniem wyników w nowej populacji refundacyjnej.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżywalność / śmiertelność • jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach) • zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami) • wydolność płuc (ppFEV1, FEV1, inne parametry spirometryczne) • wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, inne wskaźniki stanu odżywienia) • stężenie jonów chlorkowych w pocie zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych)	Parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne	Brak uwag.
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub oparte na rejestrach chorych; opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych prób RCT oraz badań rejestracyjnych Kaftrio; danych z badań nieopublikowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA; uwzględniono również nieopublikowane badania oraz skorygowane porównania pośrednie lub analizy w podgrupach dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny <u>W ramach własnego porównania pośredniego zaplanowano włączenie jedynie badań RCT</u>	Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy próby RCT oraz badania rejestracyjne Kaftrio; badania bez randomizacji ≤ 10 chorych	Brak uwag.

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 23 maja 2022 roku. 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 28 września 2022 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 raportu włączono 49 publikacji dotyczących badań prowadzonych w populacji chorych na mukowiscydozę. Badania podzielono na grupy wyróżnione na podstawie metodyki badania, porównywanych interwencji, genotypu pacjentów i wieku:

- 6 badań RCT dotyczących skojarzonej terapii eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem:
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC oraz IVA+SoC w populacjach o genotypie odpowiednio F/RF i F/G, w wieku ≥ 12 lat: *AURORA F/RF F/G* (VX18-445-104; NCT04058353; publikacja *Barry 2021*);
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC u dorosłych chorych o genotypie F/MF oraz vs TEZ/IVA+SoC u pacjentów w populacji F/F: VX16-445-001 (NCT03227471; publikacja *Keating 2018*);
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku ≥ 12 lat: *AURORA F/MF* (VX17-445-102; NCT03525444; publikacja *Middleton 2019*);
 - 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku 6-11 lat: *GALILEO* (VX19-445-116; NCT04353817; ██████████);
 - 2 badania RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC w populacji o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat: *AURORA F/F* (VX17-445-103; NCT03525548; publikacja *Heijerman 2019*) oraz *KEPLER* (VX18-445-109; NCT04105972; publikacja *Sutharsan 2021*);
- 7 badań RCT dotyczących komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim:
 - 3 badania RCT porównujące TEZ/IVA+SoC vs SoC, populacja o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat: *EVOLVE* (VX14-661-106; NCT02347657; publikacja *Taylor-Cousar 2017*), VX11-661-101 (NCT01531673; publikacja *Donaldson 2018*) oraz VX16-661-114 (NCT03150719; publikacja *Schwarz 2020*);
 - 1 badanie RCT porównujące TEZ/IVA+SoC vs SoC, populacja o genotypie F/RF, w wieku ≥ 12 lat: *EXPAND* (VX14-661-108; NCT02392234; publikacja *Rowe 2017*);
 - 3 badania RCT porównujące IVA+SoC vs SoC, populacja o genotypie F/G, w wieku ≥ 12 lat: *STRIVE* (VX08-770-102; NCT00909532; publikacje *Ramsey 2011*) oraz w wieku 6-11 lat: *KONDUCT* (VX11-770-110; NCT01614457; publikacja *Moss 2015*) oraz *KONNECTION* (VX12-770-111; NCT01614470; publikacja *De Boeck 2014*);
- 1 badanie jednoramienne dotyczące terapii Kaftrio w populacji pacjentów o genotypie F/F, w wieku 6-11 lat: *AURORA 6-11* (VX18-445-106; NCT03691779; publikacja *Zemanick 2021*);
- 3 badania fazy OLE (z ang. open-label extension):
 - *AURORA 6-11 OLE* (VX19-445-107; NCT04183790; ██████████) – faza OLE badania *AURORA 6-11*;
 - *GALILEO OLE* (VX20-445-119; NCT04545515; ██████████) – faza OLE badania *GALILEO*;
 - *Griese 2021* (VX17-445-105) – faza OLE badań *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*;
- Badania bez randomizacji, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej:
 - 4 badania w populacji o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat: *Carnovale 2022*, *CFFPR 2020* (*EPAR Kaftrio 2021*), *Graeber 2021*, ██████████ (VX20-445-120; ██████████);

- 5 badań w populacji o genotypie F/MF, w wieku ≥ 12 lat: *Carnovale 2021*, *CFFPR 2020* (EPAR *Kaftrio 2021*), *Graeber 2021*, [redacted] (VX19-CFD-003; [redacted]), [redacted] (VX20-445-120; [redacted]);
- 2 badania w populacji o genotypie F/G i F/RF, w wieku ≥ 12 lat: *CFFPR 2020* (EPAR *Kaftrio 2021*), [redacted] (VX20-445-120; [redacted]);
- 1 badanie w populacji o genotypie mieszanym F/x, w wieku 6-11 lat: *Anderson 2021*;
- 29 badań w mieszanej populacji F/x, w wieku ≥ 12 lat: *Birmingham 2021*, *Bacon 2022*, *Beswick 2022* (publikacje *Beswick 2022* i *Beswick 2022a*), *Burgel 2021*, *DiMango 2021* (publikacje *DiMango 2021* i *DiMango 2021a*), *Djavid 2021*, *Douglas 2021*, *FitzMaurice 2022*, *Gabillard-Lefort 2022*, *Keyte 2022*, *Kim 2022*, *Korten 2022*, *Martin 2021*, *Martin 2022*, *Miller 2022*, *PROMISE* (NCT04038047; publikacje: *Nichols 2021* i *Nichols 2021a*), *O'Connor 2021*, *O'Shea 2021*, *Pallenberg 2021*, *Petersen 2021*, *Scully 2021*, *Sosinski 2021*, *Stapleton 2022*, *Stylemans 2022*, *Taylor-Cousar 2021*, [redacted] ([redacted]), *Welsner 2022*, *Westhölter 2022* oraz *Wucherpennig 2022*.

W wyniku wyszukiwania doniesień konferencyjnych do włączonych badań randomizowanych oceniających terapię ELX/TEZ/IVA i komparatory w ramach porównań pośrednich oraz badań rejestracyjnych produktu leczniczego Kaftrio w niniejszym raporcie uwzględniono dodatkowo 5 następujących doniesień konferencyjnych:

- *Fajac 2020* abstrakt przedstawiający dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia w badaniu *AURORA F/MF* (VX17-445-102; NCT03525444);
- *Majoor 2020* abstrakt przedstawiający dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia w badaniu *AURORA F/F* (VX17-445-103; NCT03525548);
- *Ratjen 2021* [doniesienie konferencyjne i plakat] przedstawiający wyniki analizy *interim* badania *AURORA 6-11 OLE* (VX19-445-107; NCT04183790);
- *Daines 2021* plakat przedstawiający długoterminowe wyniki analizy *interim* oceny skuteczności i bezpieczeństwa (96-tyg.) fazy OLE badań *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*: publikacja *Griese 2021* (VX17-445-105);
- *Mall 2021* plakat przedstawiający wyniki badania *GALILEO* (VX19-445-116; NCT04353817).

Do analizy włączono także dane pochodzące z nieopublikowanych materiałów uzyskanych od Podmiotu Odpowiedzialnego:

- [redacted] – dokument zawierający wyniki porównania pośredniego terapii ELX/TEZ/IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA oraz placebo w populacji F/F, w wieku 6-11 lat;
- [redacted] – dokument Global Value Dossier,

oraz dokument *EPAR Kaftrio 2021* dostępny *on-line*.

Poniżej w tabeli przedstawiono wszystkie włączone próby w podziale na rodzaj badania, wiek włączonej populacji (6-11 lat oraz ≥ 12 lat) i genotyp (F/F, F/MF, F/RF, F/G oraz mieszany F/x).

Tabela 18. . Tabela przedstawiająca włączone badania podzielone według kategorii wiekowych oraz genotypów.

Kategoria wiekowa	
6-11 lat	≥ 12 lat
Populacja F/F	
<u>Badania eksperymentalne jednoramienne:</u> <i>AURORA 6-11</i> (VX18-445-106; publ. <i>Zemanick 2021</i>) <u>Badania OLE:</u> <i>AURORA 6-11 OLE</i> (VX19-445-107; [redacted])	<u>Badania RCT:</u> <i>Donaldson 2018</i> (VX11-661-101), <i>AURORA F/F</i> (VX17-445-103; publ. <i>Heijerman 2019</i>), <i>Keating 2018</i> (VX16-445-001), <i>KEPLER</i> (VX18-445-109; publ. <i>Sutharsan 2021</i>), <i>EVOLVE</i> (VX14-661-106; publ. <i>Taylor-Cousar 2017</i>), <i>Schwarz 2020</i> (VX16-661-114) <u>Badania OLE:</u> <i>Griese 2021</i> (VX17-445-105) <u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> <i>Carnovale 2022</i> , <i>CFFPR 2020</i> (EPAR <i>Kaftrio 2021</i>), <i>Graeber 2021</i> , [redacted] (VX20-445-120; [redacted])
Populacja F/MF	

Kategoria wiekowa	
6-11 lat	≥12 lat
<p><u>Badania RCT:</u> GALILEO (VX19-445-116; ██████████)</p> <p><u>Badania OLE:</u> GALILEO OLE (VX20-445-119; ██████████)</p>	<p><u>Badania RCT:</u> AURORA F/MF (VX17-445-102; publ. Middleton 2019), Keating 2018 (VX16-445-001)</p> <p><u>Badania OLE:</u> Griese 2021 (VX17-445-105)</p> <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> Carnovale 2021, CFFPR 2020 (EPAR Kaftrio 2021), Graeber 2021, ██████████ (VX19-CFD-003; ██████████), ██████████ (VX20-445-120; ██████████)</p>
Populacja F/RF	
-	<p><u>Badania RCT:</u> AURORA F/RF F/G (VX18-445-104; publ. Barry 2021), EXPAND (VX14-661-108; publ. Rowe 2017)</p> <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> CFFPR 2020 (dokument EPAR Kaftrio 2021), ██████████ (VX20-445-120; ██████████)</p>
Populacja F/G	
-	<p><u>Badania RCT:</u> AURORA F/RF F/G (VX18-445-104; publ. Barry 2021), STRIVE (VX08-770-102; publ. Ramsey 2011), KONDUCT (VX11-770-110; publ. Moss 2015), KONNECTION (VX12-770-111; publ. De Boeck 2014)</p> <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> CFFPR 2020 (dokument EPAR Kaftrio 2021), ██████████ (VX20-445-120; ██████████)</p>
Populacja mieszana (F/x)	
<p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> Anderson 2021</p>	<p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u> Birmingham 2021, Bacon 2022, Beswick 2022 (publikacje Beswick 2022 i Beswick 2022a), Burgel 2021, DiMango 2021 (publikacje DiMango 2021 i DiMango 2021a), Djavid 2021, Douglas 2021, FitzMaurice 2022, Gabillard-Lefort 2022, Keyte 2022, Kim 2022, Korten 2022, Martin 2021, Martin 2022, Miller 2022, PROMISE (NCT04038047; publikacje: Nichols 2021 i Nichols 2021a), O'Connor 2021, O'Shea 2021, Pallenberg 2021, Petersen 2021, Scully 2021, Sosinski 2021, Stapleton 2022, Stylemans 2022, Taylor-Cousar 2021, ██████████ (██████████), Welsner 2022, Westhölter 2022 oraz Wucherpfennig 2022</p>

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na dużą ilość badań włączonych do AKL wnioskodawcy, w celu zachowania czytelności niniejszej AWA, odstąpiono od przedstawiania ich charakterystyk. Szczegółowy opis badań znajduje się w rozdziałach 27.9.1-27.9.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W żadnym z badań włączonych do analizy nie oceniono wpływu terapii na przeżycie całkowite, co wynika z faktu, iż mukowiscydoza, jakkolwiek jest chorobą prowadzącą do przedwczesnej śmierci, jest jednak chorobą przewlekłą (przeżycia rzędu kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu lat); nie jest zatem możliwa ocena wpływu na przeżycie w szerokiej populacji chorych (nieograniczonej do najcięższych przypadków) w horyzoncie badań klinicznych, natomiast przeprowadzenie oceny wpływu wnioskowanej terapii na przeżycie na podstawie badań obserwacyjnych będzie możliwe po dłuższej obecności leku w praktyce klinicznej. Jednak większość analizowanych punktów końcowych, w szczególności wynik spirometrycznej oceny czynności płuc – ppFEV1, zaostżenia płucne oraz wskaźniki stanu odżywienia [BMI czy masa ciała] wykazują dobrze udokumentowany, silny i istotnie statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010,

Espel 2018, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, McKone 2015, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022). Zatem wykazanie poprawy w zakresie wymienionych wyników pozwala na pośrednie wnioskowanie o wysoce prawdopodobnym, korzystnym wpływie ocenianej terapii trójskładnikowej na przeżycie całkowite chorych na mukowiscydozę.

- Ogółem, odnalezione badania eksperymentalne oceniały populacje chorych z przynajmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR, ale oceniano w nich albo populacje 6-11 lat, albo populacje w wieku 12 lat lub więcej – niemniej jednak, wnioski całej analizy odzwierciedlają skuteczność ocenianego leczenia w całej populacji programu lekowego (chorych w wieku 6 lat lub więcej); ponadto odnaleziono szereg badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które obejmowały swym zakresem całą populację wnioskowanego programu lekowego. Pomimo różnorodności analiz, biorąc pod uwagę grupy wiekowe, genotypy i komparatory, wyniki są spójne, wzajemnie się uzupełniają i potwierdzają, że efekt trójkowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną.
- W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań, które prowadzone byłyby w większości polskiej populacji, co może ograniczać możliwość odniesienia ich wyników do ściśle polskich warunków, w szczególności względem wieku pacjentów, jednak takie ograniczenie nie powinno być istotne i nie powinno wpływać na interpretację skuteczności terapii w danej populacji – jak podkreślają eksperci, „mediana wieku w momencie zgonu określona w Polsce na 24 lata nie jest parametrem, który należy porównywać do średniego wieku populacji chorych włączonych do badania. Wiek 24 lata nie jest wiekiem granicznym, którego dożywają polscy pacjenci, zaś w populacji żyjących pacjentów jest znaczący odsetek osób w wieku powyżej 30 i 40 roku życia. Dane dotyczące mediany wieku w momencie zgonu oraz średniego wieku populacji żyjących pacjentów nie powinny być podstawą do wnioskowania na temat skuteczności leków” (KKdsChPD 2021).
- W przeprowadzonej analizie uwzględnione badania oceniały analizowane terapie stosowane w połączeniu ze standardowym leczeniem (SoC), które również stanowiło komparator w niektórych porównaniach z uwagi na szeroki zakres możliwych terapii stosowanych w ramach SoC może zachodzić obawa, że w polskiej praktyce klinicznej pojawiają się różnice w standardowej terapii wobec tej stosowanej w badaniach, z uwagi na zakres refundowanych w Polsce środków. Eksperci wskazują jednak, że polscy pacjenci co do zasady nie są pozbawieni dostępu do dobrej jakości opieki medycznej i podstawowych świadczeń oraz podstawowych leków podtrzymujących, jednak w dużej mierze z powodu braku refundacji są obciążeni kosztami ich finansowania (zatem nie występuje różnica pomiędzy SoC w badaniach a polską praktyką, a wyłącznie różnica pomiędzy SoC a leczeniem refundowanym przez NFZ, KKdsChPD 2021).
- W badaniu AURORA F/MF [NCT03525444, VX17-445-102, publikacja Middleton 2019) wynik oceny głównego (I-rzędowego) punktu końcowego określono jako wynik analizy interim, jednak jak wyjaśnili badacze, z uwagi na szybszą niż oczekiwano rekrutację, możliwe było przeprowadzenie wspomnianej analizy w całej populacji badania, a nie, jak planowano, w subpopulacji chorych o wielkości co najmniej najwcześniej włączonych 140 pacjentów, posiadających wyniki oceny w 4 tygodniu – wynik analizy interim jest zatem w tym przypadku równoważny wynikowi analizy końcowej; nie są obecnie także dostępne końcowe wyniki przedłużonej fazy badań AURORA F/MF i AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019) – faza AURORA OLE (VX17-445-105, publikacja Griese 2021 opisuje wyniki analizy śródkresowej: drugiej analizy wstępnej [interim], wykonanej gdy ostatni pacjent ukończył 24 tydzień obserwacji). Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym przedstawiono również wyniki kolejnej analizy interim (trzecia analiza), przeprowadzonej z datą odcięcia 25 marca 2021, wykonanej w momencie, gdy ostatni pacjent ukończył 96 tydzień leczenia (Daines 2021).
- W badaniach RCT analizy skuteczności nie przeprowadzono w populacji ITT, tylko w populacji mITT, którą zdefiniowano jako chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej dawkę leku/placebo. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu GALILEO (VX19-445-116) wszyscy chorzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia, w próbach AURORA F/MF (VX17-445-102, publ. Middleton 2019), AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019), KEPLER (VX18-445-109, publ. Sutharsan 2021), Keating 2018 (VX16-445-001) i AURORA F/RF F/G (VX18-445-104, publ. Barry 2021) co najmniej jedną dawkę leku otrzymało przynajmniej około 99% pacjentów.
- Wszystkie wyniki badania GALILEO (NCT04353817; VX19-445-116) oraz niezakończonych jeszcze fazy rozszerzonej do tego badania GALILEO-OLE (NCT04545515; VX20-445-119) pochodzą z plakatu

konferencyjnego oraz nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [redacted] oraz częściowo z bazy *clinicaltrials.gov*. Są to jedyne wyniki dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat będących heterozygotami F/MF pochodzące z wysokiej jakości badania eksperymentalnego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, jednak można przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości będą powszechnie dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej.

- Wyniki dla populacji chorych na mukowiscydozę w wieku przynajmniej 12 lat o genotypie F/G i F/RF pochodzą z badania *AURORA F/RF F/G (VX18-445-104, publ. Barry 2021)*, w którym terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównano ze standardem opieki dla poszczególnych populacji: IVA dla F/G (w tym F/R117H) i TEZ/IVA dla F/RF. Natomiast porównanie z PBO+SoC przeprowadzono za pomocą porównania pośredniego poprzez badania *AURORA F/G (VX18-445-104, publikacja Barry 2021)*. Natomiast po stronie SoC (SoC+PBO) uwzględniono 3 badania: *STRIVE (VX08-770-102, publikacja Ramsey 2011)*, *KONNECTION (VX12-770-111, publikacja De Boeck 2014)* i *KONDUCT (VX11-770-110, publikacja Moss 2015)* dla populacji F/G i *EXPAND (VX14-661-108, publ. Rowe 2017)* dla populacji F/RF. Ze względu na brak danych dokładnie dla populacji F/G w powyższych badaniach (włączano pacjentów z przynajmniej allelem *CFTR* z mutacją bramkującą [x/G]), przedstawiono wyniki analizy pochodzącej z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, w której autorzy korzystali z danych z poziomu pacjenta [redacted]. Podobnie, dla populacji F/RF korzystano z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [redacted], w których analizę przeprowadzono dla danych z poziomu pacjentów.
- Dane dla młodszej populacji homozygot F/F, w wieku 6-11 lat, dostępne były w jednoramiennym badaniu 3 fazy *AURORA 6-11 (VX-18-445-106, publ. Zemanick 2021)*, w którym brak jednak było grupy kontrolnej umożliwiającej porównanie ze standardową terapią. Jednak w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny [redacted] wykonano porównanie pośrednie na podstawie dostępnych badań, które umożliwiłyby ocenę skuteczności terapii trójlekowej w stosunku do najlepszej dostępnej opieki medycznej (SoC+PBO). Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną, która stanowiłaby element pośredni w tworzonym porównaniu (jedyne dostępne badanie dla ELX/TEZ/IVA w zakładanej populacji było próbą jednoramienną), autorzy analizy wykonali porównanie danych interwencji wykorzystując metaanalizę danych dla indywidualnych pacjentów (IPD, z ang. *individual patients data*) – dane pierwotne posłużyły do modelowania efektu terapeutycznego w ocenianych grupach interwencji w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. *mixed model repeated measures*), a następnie wyznaczano efekt względny dla docelowego porównania.
- Większość wyników oceny jakości życia przeprowadzonej w badaniach *AURORA F/MF (VX17-445-102, abs. Fajac 2020)* i *AURORA F/F (VX17-445-103, abs. Majoor 2020)*, pochodzi z doniesień konferencyjnych, a nie publikacji pełnotekstowych; jednak wyniki najważniejszego parametru jakości życia chorych na mukowiscydozę, tj. domeny oddechowej w kwestionariuszu CFQ-R, dla której wyznaczono wartość MCID, prezentowano w pełnotekstowych artykułach.
- W badaniach RCT oceniających efektywność kliniczną ELX/TEZ/IVA+IVA okres obserwacji był stosunkowo krótki – 4, 8 lub 24 tygodnie – w stosunku do przewidywanego czasu trwania leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej; czas ten był jednak wystarczający na wykazanie istotnych statystycznie i klinicznie efektów terapii, ponieważ są one uzyskiwane, zwłaszcza poprawa czynności oddechowej i jakości życia, w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia. Ocenę utrzymywania się (już wykazanego w fazie RCT) efektu terapii po dłuższym czasie leczenia prowadzono jako kontynuację badań z randomizacją, w badaniu fazy wydłużonej, bez grupy kontrolnej i zaślepienia (open-label extension) *AURORA OLE (VX17-445-105, publikacja Griese 2021)* opisuje wyniki analizy drugiej analizy wstępnej [interim], wykonanej gdy ostatni pacjent ukończył 24 tydzień obserwacji, a doniesienie konferencyjne Daines 2021 wyniki kolejnej analizy interim [trzecia analiza], przeprowadzonej z datą odcięcia 25 marca 2021, wykonanej w momencie, gdy ostatni pacjent ukończył 96 tydzień leczenia). Przyjęcie takiego schematu badawczego jest uzasadnione zarówno ze względów etycznych (skuteczniejsze leczenie mogli otrzymać także pacjenci z grup kontrolnych), jak i metodologicznych (możliwość bardziej precyzyjnej oceny częstości zdarzeń niepożądanych, w dwukrotnie większej próbie chorych).
- Do badania *AURORA F/MF (VX17-445-102, publ. Middleton 2019)* zakwalifikowano pewien odsetek 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 *AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019)*, gdzie włączono 10 (9,3%) osób z FEV1 < 40% wartości należnej. Biorąc jednak pod uwagę, że do wnioskowanego programu pacjenci z rozpoznaniem mukowiscydozy

o genotypie F/F lub F/MF będą kwalifikowani, zgodnie z rejestracją wnioskowanych produktów leczniczych, bez względu na aktualną wartość ppFEV1, włączenie wspomnianych pacjentów nie stanowi istotnego ograniczenia wnioskowania (a nawet zwiększa wiarygodność zewnętrznej badań).

- W badaniach AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019), Keating 2018 (VX16-445-001), KEPLER (VX18-445-109, publ. Sutharsan 2021) i AURORA F/RF F/G (VX18-445-104, publ. Barry 2021) wszyscy pacjenci przechodzili okres wstępny (run-in), w którym byli poddawani terapii tezakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (lub iwakaftorem w populacji F/G), wobec czego oszacowania zmian ocenianych parametrów względem wartości wyjściowych nie można bezpośrednio odnieść do standardowej opieki mukowiscydozy (PBO+SoC), z którą wykonano porównanie pośrednie, ponieważ w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim po stronie PBO+SoC pacjenci nie otrzymują żadnego leczenia przyczynowego przez rozpoczęciem właściwego etapu badania z randomizacją; ograniczenie to działa jednak w kierunku konserwatywnym, tj. w kierunku niedoszacowania dodatkowej korzyści z terapii trójlekowej, gdyż ocena parametrów wyjściowych włączonej populacji (np. FEV1, stężenia SwCl w pocie) wykonywana była po okresie run-in, kiedy to chorzy byli już przeleczeni i uzyskali poprawę wyników poszczególnych parametrów (a więc wykazanie istotnej statystycznie różnicy względem PBO+SoC w porównaniu pośrednim tym bardziej wskazuje na wysoką skuteczność terapii trójlekowej). Ponadto różnica ta nie ma wpływu na różnice pomiędzy grupami (uwzględnione następnie w porównaniu pośrednim), ponieważ faza run-in była jednakowa dla obu grup w badaniu.
- Badanie Keating 2018 (VX16-445-001) było najmniej liczną próbą RCT włączoną do analizy, a ponadto w przeciwieństwie do pozostałych badań z randomizacją oceniających ELX/TEZ/IVA+IVA, uwzględniono w nim tylko dorosłych pacjentów, a nie chorych w wieku ≥ 12 lat – niemniej jego wyniki w zakresie ocenianych parametrów skuteczności były zbliżone do rezultatów z badań AURORA F/MF (VX17-445-102, publ. Middleton 2019) i AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019).
- Wyniki dużego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej zaczerpnięto ze sprawozdania oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Kaftrio (EPAR Kaftrio 2021) – CFFPR 2020. Badanie przeprowadzono na danych ponad 3 tysięcy pacjentów z rejestru US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR), zarządzanego przez US Cystic Fibrosis Foundation. Badanie to nie zostało opublikowane w czasopiśmie naukowym, ponieważ zostało przeprowadzone na potrzeby procesu rejestracyjnego w UE, a jego zakres był ograniczony (do jednego punktu końcowego – ppFEV1); niemniej dokument wytworzony przez Europejską Agencję Leków, z którego zaczerpnięto dane do analizy, podobnie jak źródłowy rejestr pacjentów, stanowi źródło o wysokiej wiarygodności.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Ograniczona dostępność bezpośrednich porównań z niektórymi zakładanymi komparatorami skutkowałą koniecznością porównania pośredniego analizowanych interwencji. Wnioski z porównania pośredniego cechuje niższa wiarygodność niż porównania bezpośredniego (możliwego w populacji F/MF), należy jednak mieć na uwadze, że w populacjach F/F, F/RF i F/G w zakresie większości ocenianych punktów końcowych skuteczności bezpośrednio wykazano istotne statystycznie i klinicznie korzyści nad aktywną, dwuskładnikową lub jednoskładnikową terapią przyczynową (która wcześniej została zarejestrowana na podstawie przewagi nad samym leczeniem objawowym). Ograniczenia pośredniego porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC dotyczą zatem precyzji przedstawionych oszacowań, a nie istotności statystycznej i klinicznej wykazanych różnic (zwłaszcza, że różnice wykazane w zakresie poprawy jakości życia w domenie oddechowej CFQ-R i w wartości BMI znacząco przekraczają predefiniowane wartości MCID; w odniesieniu do ppFEV1 wykazywane zmiany są w większości na poziomie świadczącym, wg polskich konsultantów krajowych i ekspertów klinicznych, o „wyjątkowo wysokiej skuteczności” (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019)).
- Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim dla populacji F/F w wieku przynajmniej 12 lat różniły się liczebnością pacjentów w poszczególnych ramionach. Do grup ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, uwzględnionych w 3 badaniach, zakwalifikowano 55 chorych w próbie AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019), niemal połowę mniej w próbie Keating 2018 (VX16-445-001) ($n = 28$), a w badaniu KEPLER (VX18-445-109, publ. Sutharsan 2021) 87 chorych. Zaznaczyć należy jednak, że dla tych punktów końcowych, gdzie było to możliwe wykonywano metaanalizę wyników i w przypadku większości punktów

końcowych testy statystyczne nie wykazały istotnej heterogeniczności (co oznacza, że wyniki małych badań były spójne z wynikami dużych prób, a ewentualny błąd wynikający z niskiej liczebności niektórych badań nie ma wpływu na wyniki metaanalizy); w pozostałych badaniach porównujących terapię trójlekową z dwulekową, liczebności grup interwencji i kontrolnej były zbliżone). 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 (VX14-661-106, publ. Taylor-Cousar 2017), do 17 w badaniu Donaldson 2018 (VX11-661-101) oraz dla ramienia PBO 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). Niemniej jednak, podobnie jak w badaniach po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w większości przypadków metaanaliza danych pozwalała uniknąć ryzyka wystąpienia błędu wynikającego z niskiej liczebności danej grupy – ograniczenie mogło powstać jedynie wtedy, gdy do porównania pośredniego wykorzystywano dane z pojedynczego badania o niskiej liczebności.

- Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim dla populacji F/F w wieku przynajmniej 12 lat 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 AURORA F/F (VX17-445-103, publ. Heijerman 2019) oraz Keating 2018 (VX16-445-001) po stronie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC leczenie trwało 4 tygodnie, podobnie w próbie Donaldson 2018 (VX11-661-101). Wśród badań oceniających terapię trójlekową naj-dłużej leczono pacjentów badania KEPLER (VX18-445-109, publ. Sutharsan 2021), gdzie okres leczenia wynosił 24 tygodnie. Okresy leczenia w pozostałych badaniach po stronie terapii dwulekowej były nieco dłuższe: 8 tygodni w próbie Schwarz 2020 (VX16-661-114) oraz 24 tygodnie w próbie EVOLVE (VX14-661-106, publ. Taylor-Cousar 2017) (należy zaznaczyć, że badanie to obejmowało największą liczebnie populację – ponad 500 pacjentów). Z kolei w porównaniu pośrednim dla populacji F/G i F/RF w wieku przynajmniej 12 lat ze wszystkich badań wykorzystano wyniki po 8 tygodniach leczenia.
- Do części badań włączonych do analizy (Keating 2018, Donaldson 2018) kwalifikowano wyłącznie dorosłych pacjentów (≥ 18 roku życia), co może ograniczać zewnętrzną wiarygodność analizy (do wnioskowanego programu będą włączani pacjenci od 6 roku życia); niemniej w badaniach RCT o największych liczebnościach prób i stanowili 29% populacji (AURORA F/F, AURORA F/MF, KEPLER) uczestniczyli chorzy w wieku ≥ 12 lat, a zatem mających największy wpływ na wyniki przeprowadzonych metaanaliz, a także w największym, obejmującym ponad 3000 pacjentów, badaniu obserwacyjnym (CFFPR 2020), jednak w tym przypadku odsetek osób < 18 lat nie jest podany. Wyniki u dzieci w wieku 6-11 lat dla populacji F/MF pochodzą z badania RCT GALILEO (NCT04353817; VX19-445-116), w którym uczestniczyło 121 pacjentów, a w badaniu AURORA 6-11 (VX-18-445-106, publikacja Zemanick 2021) uczestniczyli chorzy w wieku 6-11 lat o genotypie F/F i F/MF – 66 osób. Niemniej dalsze dowody naukowe w młodszej populacji pochodzą z badań bez randomizacji.
- W badaniach klinicznych z randomizacją (AURORA F/MF [VX17-445-102], AURORA F/F [VX17-445-103], Keating 2018 [VX16-445-001], KEPLER [VX18-445-109], AURORA F/RF F/G [VX18-445-104]) włączano pacjentów z wyjściową wartością FEV1 w zakresie 40–90% wartości należnej – co jest ograniczeniem nie uwzględnionym we wskazaniach rejestracyjnych wnioskowanych leków ani w proponowanym programie lekowym, ale można uznać, że wartość ppFEV1 $< 40\%$ to już postać ciężka mukowiscydozy, a $< 30\%$ stawowi klasyfikację do przeszczepienia, zatem pozytywna opinia minimum 2 lekarzy, w tym jednego z co najmniej 10-letnim doświadczeniem klinicznym w pracy z chorymi na mukowiscydozę, częściowo rekompensuje ocenę stanu wydolności płuc. Ponadto, zgodnie z raportem dotyczącym polskiej populacji chorych, opracowanym pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, na niewydolność oddechową cierpi blisko 5% pacjentów, z czego część wymaga przeszczepienia płuc (Sands 2019). Wobec tego populacja badań z randomizacją jest reprezentatywna dla większości docelowej populacji wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, dla populacji chorych o gorszej wydolności płuc, tj. ppFEV1 $< 40\%$ dostępne było odrębne badanie obserwacyjne (O'Shea 2020).
- 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 2022). Natomiast 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). Poprawa ppFEV1 wykazana dla wnioskowanej terapii Kaftrio + Kalydeco względem terapii standardowej (PBO+SoC) wykazana w metaanalizie badań z randomizacją (populacja F/MF w wieku przynajmniej 12 lat), jak i w porównaniu pośrednim opartym na metaanalizach badań z randomizacją (populacja F/F w wieku przynajmniej 12 lat) wynosi 14 p.p. (F/MF), w młodszej populacji F/MF i F/G, w wieku 6-11 lat, wynik jest nieco niższy – wynosi 11 p.p., ale też wysoce skuteczny klinicznie. Również w pozostałych populacjach – F/g i F/RF – w porównaniu pośrednim opartym na wynikach badań RCT (i ich metaanalizach) wykazano wysoką poprawę ppFEV1 wnioskowanej terapii Kaftrio + Kalydeco względem terapii standardowej (PBO+SoC) rzędu 15 p.p. i prawie 9 p.p., wskazującą na wyjątkowo wysoką i wysoką skuteczność terapii. Niepewność co do wartości MCID, biorąc pod uwagę tak dużą wielkość efektu ocenianej terapii (przekraczającą zarówno wartości MCID proponowane przez poszczególne agencje HTA, jak i wartość określoną przez polskich ekspertów jako świadcząca o wysokiej skuteczności), nie wpływa na zmianę wniosków, wobec czego nie stanowi istotnego ograniczenia analizy klinicznej.

- Opis interwencji w badaniach bez randomizacji włączonych do niniejszej analizy jest bardzo szczątkowy. Jednak z uwagi na fakt, że opisane badania prowadzone były po dopuszczeniu do stosowania produktu Kaftrio, założyć można, że dawkowanie było zgodne z zalecanym. Ograniczeniem oceny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może być fakt, że nie odnaleziono żadnych prób bez z randomizacji z grupą kontrolną. Wskazać przy tym jednak trzeba, że oceny poprawy funkcji płuc wyrażonej jako ppFEV1 na podstawie badań typu pretest-posttest jest wiarygodna ze względu na znany i naturalny przebieg mukowiscydozy, w którym dochodzi do deterioracji tego parametru w czasie i nie jest możliwa stabilna, samoistna poprawa, więc można ją przypisać ELX/TEZ/IVA+IVA.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 próby kliniczne z randomizacją, porównujące terapię trójlewkową ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową TEZ/IVA, w populacji o genotypie F/F oraz wieku przynajmniej 12 lat: AURORA F/F (VX17-445-103, publikacja Heijerman 2019), Keating 2018 (publikacja Keating 2018) oraz KEPLER (VX18-445-109, publikacja Sutharsan 2021). Wszystkie odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przy czym badania AURORA F/F oraz KEPLER były próbami klinicznymi III fazy, natomiast badanie Keating 2018 – próbą kliniczną II fazy.

W każdym z badań przez pierwsze 4 tygodnie pacjenci otrzymywali terapię dwulekową TEZ/IVA, aby zapewnić podobne początkowe warunki badania, a następnie pacjentów leczono przydzieloną terapią przez 4 tygodnie (badania AURORA F/F oraz Keating 2018) lub 24 tygodnie (KEPLER). Po zakończeniu leczenia pacjenci obserwowani byli jeszcze przez dodatkowe 4 tygodnie w kierunku oceny bezpieczeństwa.

Badania AURORA F/F oraz KEPLER były stosunkowo dużymi próbami, uwzględniając odpowiednio 107 oraz 175 pacjentów, natomiast w próbie Keating 2018 uwzględniono jedynie 28 chorych, przy czym w grupie kontrolnej (terapii dwulekowej TEZ/IVA) – jedynie 7 chorych. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach ocenianych badań był zbliżony i mieścił się w granicach około 28-30 lat, pomimo różnic w kryteriach włączenia pacjentów względem wieku – w próbach AURORA F/F oraz KEPLER uwzględniono pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, natomiast w badaniu Keating 2018 uwzględniono dorosłych chorych (18 lat lub więcej). W badaniach AURORA F/F oraz KEPLER udział osób poszczególnych płci był dobrze zbalansowany pomiędzy

grupami – jedynie w próbie Keating 2018, gdzie grupa kontrolna była bardzo mało liczna (7 osób), obserwowano znaczne dysproporcje w odsetku pacjentów płci męskiej: 57% vs 86%.

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised) – domena oddechowa

W próbach AURORA F/F i KEPLER odnotowano, że podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do PBO+TEZ/IVA+SoC nastąpiła znamienna poprawa punktacji oceniającej sprawność oddechową w ramach CFQ-R, odpowiednio MD = 17,4 pkt. (95% CI: 11,8; 23,0), $p < 0,0001$ i MD = 15,9 pkt. (95% CI: 11,7; 20,1), $p < 0,0001$. Podobną zmianę odnotowano także w próbie Keating 2018, ale nie była ona istotna statystycznie.

Metaanaliza wszystkich trzech prób wykazała, że terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC poprawia istotnie, o 16,4 punktu ocenę w obrębie domeny oddechowej CFQ-R w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = 16,40 pkt. (95% CI: 13,11; 19,69), $p < 0,0001$ – rezultat ten spełnił kryterium minimalnie istotnej poprawy klinicznej w postaci różnicy o wielkości co najmniej 4 pkt.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1)

We wszystkich analizowanych badaniach odnotowano istotnie większą poprawę ppFEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC, odpowiednio MD = 10,0 p.p. (95% CI: 7,4; 12,6), $p < 0,0001$, MD = 10,60 p.p. (95% CI: 4,37; 16,83), $p = 0,0008$ i MD = 10,2 p.p. (95% CI: 8,2; 12,1), $p < 0,0001$.

Istotny wpływ ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC na poprawę ppFEV1 wykazała także metaanaliza danych uwzględnionych badań – MD = 10,16 p.p. (95% CI: 8,64; 11,67), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1)

Istotne różnice między analizowanymi grupami wykazała także ocena względnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 wykonana w próbie Keating 2018 – MD = 17,80 p.p. (95% CI: 6,66; 28,94), $p = 0,0017$.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]

Na podstawie danych z próby Keating 2018, wartość FEV1 zwiększyła się znamiennie w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC o 0,46 l w porównaniu do zmiany odnotowanej w grupie kontrolnej: MD = 0,46 l (95% CI: 0,26; 0,66), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]

W badaniu Keating 2018 odnotowano istotne zwiększenie procentowej (względnej) zmiany wartości FEV1 od wartości wyjściowej, w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej; MD = 18,69 p.p. (95% CI: 8,46; 28,92), $p = 0,0003$.

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie)

Tylko w badaniu KEPLER ryzyko wystąpienia takich zaostrzeń płucnych było istotnie, o 72% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do terapii PBO+TEZ/IVA+SoC, RR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,53), $p < 0,0001$, NNT = 4 (3; 6). W pozostałych próbach różnice między analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. W badaniu AURORA F/F podano także, że w obu grupach odnotowano po 1 przypadku ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych, RR obliczony przez autorów raportu wskazywał na brak istotnych różnic między ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a PBO+TEZ/IVA+SoC: 0,95 (95% CI: 0,06; 14,73), $p = 0,9681$.

Metaanaliza uwzględnionych badań wykazała, że ryzyko wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych jest o 69% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC – RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55), $p < 0,0001$, NNT = 6 (4; 9).

Wskaźnik BMI

W obu badaniach oceniających ten punkt końcowy (AURORA F/F, KEPLER) obserwowano zwiększenie wskaźnika BMI, ale efekt (z uwagi na dłuższy okres obserwacji) był wyższy w badaniu KEPLER (1,44 vs 0,60).

Metaanaliza danych z obu badań również wskazywała na istotne zwiększenie wskaźnika BMI po za-stosowaniu terapii trójelkowej, w porównaniu do terapii dwulekowej: MD = 1,00 (95% CI: 0,18; 1,83), $p = 0,0167$.

Masa ciała

U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu AURORA F/F odnotowano znamienne zwiększenie masy ciała, o 1,6 kg (95% CI: 1,0; 2,1), $p < 0,0001$.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W obu analizowanych próbach odnotowano istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC – w badaniu AURORA F/F stężenie to zostało zredukowane o -45,1 mmol/l, natomiast w próbie Keating 2018 o -40,4 mmol/l, odpowiednio MD = -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1), $p < 0,0001$ i MD = -40,40 mmol/l (95% CI: -51,46; -29,34), $p < 0,0001$. Różnica względem grupy kontrolnej w badaniu KEPLER wyniosła natomiast -42,8 mmol/l (95% CI: -46,2; -39,3), $p < 0,0001$.

Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – MD = -44,38 mmol/l (95% CI: -46,11; -40,64), $p < 0,0001$.

Zestawienie tabelaryczne wyników, z uwzględnieniem kategorii i wagi punktów końcowych. Wyniki oceny skuteczności klinicznej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ+IVA+SoC na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką bold oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 19. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ+IVA+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań > 1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	4 – 24 tyg.	3	MD = 16,40 (13,11; 19,69) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie fizyczne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 11,8 (6,5; 17,0) pkt
Jakość życia – CFQ-R, witalność; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 12,5 (6,0; 19,0) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie emocjonalne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 1,8 (-1,4; 5,1) pkt
Jakość życia – CFQ-R, obraz ciała; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 2,4 (-1,7; 6,6) pkt
Jakość życia – CFQ-R, problemy żywieniowe; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 6,8 (1,3; 12,4) pkt
Jakość życia – CFQ-R, obciążenie terapią; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 3,4 (-2,0; 8,7) pkt
Jakość życia – CFQ-R, postrzeganie stanu zdrowia; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 9,5 (3,6; 15,4) pkt
Jakość życia – CFQ-R, masa ciała; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 12,5 (4,1; 20,9) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie układu pokarmowego; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 0,9 (-5,1; 6,9) pkt
Jakość życia – CFQ-R, pełnienie ról społecznych; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 6,0 (1,1; 10,9) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie społeczne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	4 tyg.	1	MD = 5,4 (1,2; 9,6) pkt
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	4 – 24 tyg.	3	MD = 10,16 (8,64; 11,67) p.p.
ppFEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	29 dni	1	MD = 17,80 (6,66; 28,94) p.p.
FEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	29 dni	1	MD = 0,46 (0,26; 0,66) l
FEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	29 dni	1	MD = 18,69 (8,46; 28,92) p.p.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Infekcyjne zaostrzenie płucne – ryzyko wystąpienia [#]	Istotny klinicznie, krytyczny ^{^^}	nd.	4 – 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia)	3	RR = 0,31 (0,18; 0,55), NNT = 6 (4; 9)
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością ^{††} , ważny	0,3 kg/m ²	4 – 24 tyg.	2	MD = 1,00 (0,18; 1,83) kg/m²
Masa ciała, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością ^{††} , ważny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 1,6 (1,0; 2,1) kg
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności ^{###} , ważny	nie określono	4 – 24 tyg.	2	MD = -44,30 (-48,86; -39,75) mmol/l

jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należącej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

^^ zaostrzenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015; za: APD Kaftrio 2022);

† wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019; za: APD Kaftrio 2022);

†† wskaźnik stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

punkt końcowy „infekcyjne zaostrzenie płucne” w badaniach klinicznych włączonych do analizy podlegał ocenie jako zdarzenie niepożądane;

w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022)

Ogółem, w 16 na 20 parametrów skuteczności ocenionych w populacji F/F wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w tym dla punktów końcowych istotnych klinicznie (jakość życia, zaostrzenia płucne) lub o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę (ppFEV1, FEV1, BMI, masa ciała). W przypadku wszystkich punktów końcowych, dla których określono MCID wynik przekraczał także zdefiniowany próg skuteczności klinicznej. Dla zmian w ppFEV1 nie określono MCID, ale różnica względnych, jak i bezwzględnych zmian względem wartości początkowej, w porównaniu do komparatora, przekraczała wartość uznawaną za świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności.

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 3 badań z randomizacją, w których oceniano trójlewkową terapię skojarzoną eleksakaftorem + tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z terapią dwulewkową tezakaftorem + iwakaftorem (PBO+TEZ/IVA+SoC), w populacji chorych na mukowiscydozę, będących homozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F): AURORA F/F (Heijerman 2019), Keating 2018 oraz KEPLER (Sutharsan 2021). Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u homozygot F/F, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator TEZ/IVA+ SoC, uwzględniając badania porównujące TEZ/IVA z SoC: EVOLVE (publikacja Taylor-Cousar 2017), Donaldson 2018, oraz Schwarz 2020. Wszystkie odnalezione badania były wielośrodowymi próbami RCT, z podwójnym zaślepieniem.

Ogółem, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+IVA+SoC oceniano łącznie 163 vs 147 chorych, a dla porównania TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC – 315 vs 327 chorych. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się liczebnością pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach. W ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, które oceniane było przez 3 badania, uwzględniono 87 chorych w badaniu KEPLER, 55 chorych w próbie AURORA F/F, i najmniej w próbie Keating 2018 (n = 28). Natomiast w grupach

kontrolnych liczebności wynosiły od 7 w Keating 2018, poprzez 52 w AURORA F/F, do 88 w KEPLER. Zaznaczyć należy jednak, że dla tych punktów końcowych, gdzie było to możliwe wykonywano metaanalizę danych, co wzmacniało dostępne dowody. W przypadku badań oceniających terapię dwulekową w porównaniu do placebo również obserwowano duże zróżnicowanie liczebności pacjentów – dla ramienia PBO+TEZ/IVA+SoC od 248 w badaniu EVOLVE, poprzez 50 w badaniu Schwarz 2020, do 17 w badaniu Donaldson 2018, oraz dla ramienia PBO+SoC od 256 w próbie EVOLVE, przez 47 w badaniu Schwarz 2020, 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 różniły się również okresem obserwacji, co wynikało głównie z różnicy w okresie leczenia – ogółem, pacjentów oceniano w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu. W badaniach oceniających terapię trójlekową leczenie trwało 4 tygodnie (w AURORA F/F oraz Keating 2018) lub 24 tygodnie (w badaniu KEPLER), natomiast w badaniach po stronie terapii dwulekowej okres obserwacji wynosił 4 tygodnie (w próbie Donaldson 2018), 8 tygodni (w próbie Schwarz 2020) oraz 24 tygodnie (w próbie EVOLVE).

Włączone badania charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 4 lub 5 punktów w skali Jadad.

W ramach porównania pośredniego zaplanowano porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do standardowego postępowania (PBO+SoC), przez wspólny komparator PBO+TEZ/IVA+SoC. Wszystkie obliczenia w porównaniu pośrednim przeprowadzono prostą metodą Buchera, z uwagi na obecność jedynie dwóch porównywanych interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz PBO+SoC), a także obecność tylko jednego wspólnego komparatora (TEZ/IVA+SoC – w grupie badań oceniających trójlekową terapię skojarzoną określane jako PBO+TEZ/IVA+SoC). Po stronie ocenianej interwencji dane pochodziły z badań AURORA F/F, Keating 2018 oraz KEPLER, natomiast po stronie komparatora – z badań Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018. W ocenie skuteczności klinicznej wybrano punkty końcowe najczęściej oceniane w badaniach populacji z mukowiscydozą: wydolność płuc – zmiany należnej wartości FEV1 (ppFEV1), stężenie jonów chlorkowych w pocie oraz ocenę jakości życia za pomocą domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Oceniono również zmiany wartości FEV1, wartość współczynnika BMI, a także częstość występowania ciężkich oraz infekcyjnych zaostrzeń płucnych. W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz poszczególne AEs, dla których odnaleziono dane w ocenianych próbach klinicznych po stronie ocenianej interwencji oraz po stronie komparatora.

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R – domena oddechowa, bezwzględna zmiana wyniku (próg istotności klinicznej wynosi 4 punkty):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 16,40 pkt. (95% CI: 13,11; 19,69), istotna statystycznie korzyść dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -5,1 pkt. (95% CI: -7,0; -3,2), wynik istotny statystycznie, istotny klinicznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 21,50 pkt. (95% CI: 17,70; 25,30), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie (próg istotności klinicznej przekroczony ponad 5-krotnie), na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) (zmiana powyżej 10 p.p. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 10,16 p.p. (95% CI: 8,64; 11,67), wynik istotny statystycznie i wysoce istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -3,99 p.p. (95% CI: -4,81; -3,17), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 14,15 p.p. (95% CI: 12,43; 15,87;), wynik istotny statystycznie i wysoce istotny klinicznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**

Wydolność płuc – względna zmiana [%] odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 17,80 p.p. (95% CI: 6,66; 28,94), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -6,82 p.p. (95% CI: -8,26; -5,38), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 24,62 p.p. (95% CI: 13,39; 35,85), wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).**

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 0,46 litra (95% CI: 0,26; 0,66); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -0,14 litra (95% CI: -0,17; -0,11); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 0,60 litra (95% CI: 0,40; 0,80), wynik istotny statystycznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 18,69 p.p. (95% CI: 8,46; 28,92); $p=0,0003$, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -6,64 p.p. (95% CI: -8,20; -5,08); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 25,33 p.p. (95% CI: 14,98; 35,68), wynik istotny statystycznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,95 (95% CI: 0,06; 14,73), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *AURORA F/F*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,46 (95% CI: 0,93; 2,29), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,65 (95% CI: 0,04; 10,45), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

Infekcyjne zaostrzenia płucne:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55), NNT = 6 (95% CI: 4; 9) wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,30 (95% CI: 1,03; 1,63), NNH = 13 (95% CI: 7; 102), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,44), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), wynik istotny statystycznie** na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Wskaźnik BMI (próg istotności klinicznej wynosi 0,3 kg/m²):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 1,00 kg/m² (95% CI: 0,18; 1,83), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F* oraz *KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -0,06 kg/m² (95% CI: -0,19; 0,08), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 1,06 kg/m² (95% CI: 0,23; 1,90), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);

Stężenie jonów chlorkowych w pocie:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = -44,38 mmol/l (95% CI: -46,11; -40,64), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = 8,02 mmol/l (95% CI: 3,26; 12,77), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = -51,40 mmol/l (95% CI: -56,88; -45,91), wynik istotny statystycznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);

Zestawienie tabelaryczne wyników, z uwzględnieniem kategorii i wagi punktów końcowych Wyniki oceny skuteczności klinicznej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie

obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 20. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją (metaanalizach – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Jakość życia (CFQ-R RD), zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	Do 24 tyg.	3 vs 1	MD = 21,50 (17,70; 25,30) pkt
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	Do 24 tyg.	3 vs 2	MD = 14,15 (12,43; 15,87) p.p.
ppFEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	Do 24 tyg.	1 vs 2	MD = 24,62 (13,39; 35,85) p.p.
FEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	Do 24 tyg.	1 vs 1	MD = 0,60 (0,40; 0,80) l
FEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	Do 24 tyg.	1 vs 1	MD = 25,33 (14,98; 35,68) p.p.
Infekcyjne zaostrzenie płucne, ciężkie – ryzyko wystąpienia#	Istotny klinicznie, krytyczny^^	n.d.	Do 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia)	1 vs 3	RR = 0,65 (0,04; 10,45)
Infekcyjne zaostrzenie płucne – ryzyko wystąpienia#	Istotny klinicznie, krytyczny^^	n.d.	Do 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia)	3 vs 3	RR = 0,24 (0,13; 0,44), NNT = 4 (3; 6)
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością††, ważny	0,3 kg/m ²	Do 24 tyg.	2 vs 1	MD = 1,06 (0,23; 1,90) kg/m²
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności###, ważny	nie określono	Do 24 tyg.	2 vs 2	MD = -51,40 (-56,88; -45,91) mmol/l

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

^^ zaostrzenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015; za: APD Kaftrio 2022);

† wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2022);

†† wskaźnik stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

punkt końcowy „infekcyjne zaostrzenie płucne” w badaniach klinicznych włączonych do analizy podlegał ocenie jako zdarzenie niepożądane;

w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022)

Ogółem, w 8 na 9 parametrów skuteczności ocenionych w populacji F/F wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w tym dla punktów końcowych istotnych klinicznie (jakość życia, zaostrzenia

płucne) lub o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę (ppFEV1, FEV1, BMI). W przypadku wszystkich punktów końcowych, dla których określono MCID wynik przekraczał także zdefiniowany próg skuteczności klinicznej. Dla zmian w ppFEV1 nie określono MCID, ale różnica względnych, jak i bezwzględnych zmian względem wartości początkowej, w porównaniu do komparatora, przekraczała wartość uznawaną za świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności.

Kaftrio + Kalydeco; populacja homozygot F/F oraz heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat

Badanie AURORA 6-11 (VX-18-445-106, publikacja Zemanick 2021) było jednoramienną, wieloośrodkową próbą kliniczną 3 fazy, prowadzoną bez zaślepienia, w której ocenie poddano pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat oraz profilem genetycznym choroby F/F lub F/MF, otrzymujących terapię skojarzoną ELX/TEZ/IVA.

W części I badania uwzględniono 16 pacjentów, a głównym przedmiotem oceny były parametry farmakokinetyczne stosowanych leków, a także bezpieczeństwo terapii. Pierwszą część badania prowadzono w 6 ośrodkach w USA. Druga część badania objęła łącznie 66 pacjentów i była prowadzona w 21 ośrodkach ulokowanych w 5 krajach. Głównym punktem końcowym ocenianym w ramach 2 części była ocena bezpieczeństwa.

Ogółem, badanie (w drugiej części) uwzględniało w większości pacjentów płci żeńskiej (59,1%), w wieku średnio około 9 lat, wzroście około 134 cm oraz masie ciała średnio 30 kg – wartości te w niewielkim stopniu były mniejsze niż wartości w populacji ogólnej dla ludzi w tym wieku. Wyjściowa wartość FEV1 była obniżona w stosunku do należącej dla danej płci i wieku (stanowiła około 89% wartości należącej), ale odsetek pacjentów z ppFEV1 < 70% był niewielki (około 15%). Wyjściowa wartość stężenia chlorków w pocie wynosiła średnio około 102 mmol/l, natomiast wartość wskaźnika oczyszczania płuc LC12,5 wynosiła około 10 jednostek. Wyjściowy wynik oceny objawów oddechowych według kwestionariusza CFQ-R RD wynosił średnio 80 punktów

W części I badania oceniano głównie parametry farmakokinetyczne stosowanej terapii w trakcie 2-tygodniowego leczenia. Średni czas ekspozycji pacjentów na ocenianą terapię wynosił 14,9 dni. Średnie geometryczne stężenia poszczególnych składników terapii (wraz z ich procentowymi współczynnikami zmienności, %CV) wynosiły: 2,86 (%CV: 47,7) µg/ml dla ELX, 1,06 (%CV: 34,4) µg/ml dla TEZ oraz 0,297 (%CV: 58,2) µg/ml. Średnie szczytowe (ang. *peak*) stężenie ocenianych leków wynosiło 6,13 (%CV: 24,8) µg/ml dla ELX, 6,93 (%CV: 28,3) µg/ml dla TEZ oraz 1,01 (%CV: 27,7) µg/ml dla IVA. Wartości pola pod krzywą stężenia leku w ciągu 24 godzin (dla ELX oraz TEZ), oraz w ciągu 12 godzin dla IVA wyniosły odpowiednio 107 (SD: 28,7) h× µg/ml, 58,4 (SD: 13,5) h× µg/ml oraz 8,12 (SD: 2,93) h× µg/ml.

W części II badania odnotowano następujące wyniki:

- **W populacji ogólnej:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **10,2 (7,9; 12,6), p < 0,001;**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **7,0 (4,7; 9,2), p < 0,001;**
 - Zmiana LC12,5 [jednostki]: **-1,71 (-2,11; -1,30), p < 0,001;**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-60,9 (-63,7; -58,2), p < 0,001;**
- **W populacji F/MF:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **9,1 (6,3; 11,9), p < 0,001;**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **6,9 (3,2; 10,6), p < 0,001;**
 - Zmiana LC12,5 [jednostki]: **-1,72 (-2,11; -1,33), p < 0,001;**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-55,1 (-59,0; -51,2), p < 0,001;**
- **W populacji F/F:**
 - Zmiana ppFEV1 [p.p.]: **11,2 (7,2; 15,2), p < 0,001;**
 - Zmiana wyniku CFQ-R RD [punkty]: **7,0 (3,9; 10,1), p < 0,001;**
 - Zmiana LC12,5 [jednostki]: **-1,64 (-2,34; -0,94), p < 0,001;**
 - Zmiana zawartości chlorków w pocie [mmol/l]: **-70,4 (-75,6; -65,3), p < 0,001.**

W ramach oceny całej analizowanej populacji przedstawiono również wyniki oceny parametrów wskazujących na rozwój pacjenta, takich jak masa ciała, BMI, czy wzrost – w każdym z tych parametrów odnotowano istotną zmianę w stosunku do wartości wyjściowych, podobnie obserwowano istotne zmiany wskaźników wskazujących na różnice tych parametrów względem wartości populacyjnych, wskazujące na poprawę po zastosowaniu trójlekowego leczenia. W trakcie leczenia odnotowano 4 zdarzenia zaostrzeń płucnych u 4 (6,1%) pacjentów, co świadczyło o częstotści 0,12 zaostrzeń/pacjenta/rok.

Tabela 21. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF i F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, 6-11 lat; badanie AURORA 6-11.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Średnia zmiana (95% CI)
Populacja ogółem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), n = 66					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono†	24 tyg.	1	10,2 (7,9; 12,6), p < 0,001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	24 tyg.	1	-60,9 (-63,7; -58,2), p < 0,001
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	24 tyg.	1	7,0 (4,7; 9,2), p < 0,001
LCl _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1	-1,71 (-2,11; -1,30), p < 0,001
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością ^{††} , ważny	0,3 kg/m ²	24 tyg.	1	1,02 (0,76; 1,28), p < 0,001 SE: 0,13; N = 33
Populacja F/MF (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), n = 37					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono†	24 tyg.	1	9,1 (6,3; 11,9), p < 0,001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	24 tyg.	1	-55,1 (-59,0; -51,2), p < 0,001
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	24 tyg.	1	6,9 (3,2; 10,6), p < 0,001
LCl _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1	-1,72 (-2,11; -1,33), p < 0,001
Populacja F/F (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), n = 29					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono†	24 tyg.	1	11,2 (7,2; 15,2), p < 0,001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	24 tyg.	1	-70,4 (-75,6; -65,3), p < 0,001
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	24 tyg.	1	7,0 (3,9; 10,1), p < 0,001
LCl _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1	-1,64 (-2,34; -0,94), p < 0,001

[^] wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[#] w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022)

[†] wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019; za: APD Kaftrio 2022);

czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

^{††} wskaźnik stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022).

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku 6-11 lat – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (terapię ELX/TEZ/IVA) z najlepszą dostępną opieką medyczną (SoC) w populacji dzieci 6-11 lat, homozygotycznych względem mutacji F508 (F/F), Wnioskodawca zdecydował się na wykonanie porównania pośredniego na podstawie dostępnych badań, które umożliwiłyby ocenę skuteczności terapii trójlekowej w stosunku do najlepszej dostępnej opieki medycznej (). Dane dla terapii ELX/TEZ/IVA zaczerpnięto z badania AURORA 6-11 (VX-18-445-106, publikacja Zemanick 2021), jednoramiennej próby 3 fazy, natomiast dane dla grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną wraz z placebo pochodziły z badania RCT porównującego terapię dwulekową LUM/IVA z PBO – próby Ratjen 2017 (określanej również jako badanie 809-109).

Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną, która stanowiłaby element pośredni w tworzonym porównaniu (jedynie dostępne badanie dla ELX/TEZ/IVA w zakładanej populacji było próbą jednoramienną), autorzy analizy wykonali porównanie danych interwencji wykorzystując metaanalizę danych dla indywidualnych pacjentów (IPD, z ang. *individual patients data*) – dane pierwotne posłużyły do modelowania efektu terapeutycznego w ocenianych grupach interwencji w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. *mixed model repeated measures*), a następnie wyznaczano efekt względny dla docelowego porównania.

W porównaniu pośrednim skuteczność oceniano na podstawie wybranych punktów końcowych, przedstawiając wynik analizy po 24 tygodniach leczenia: zmianę od wartości wyjściowej ppFEV1, zmianę wartości LCI_{2,5} (wskaźnik oczyszczania płuc [do poziomu 2,5% wyjściowego stężenia azotu], ang. *lung clearance index*), zmianę różnicy masy ciała względem należnej oraz różnicy BMI względem należnego (z-score), a także zmiany wyniku domeny oceniającej objawy oddechowe arkusza CFQ-R (CFQ-R RD). Autorzy przedstawili również wyniki dla oceny liczby zaostrzeń płucnych w okresie leczenia, ale z uwagi na małe liczebności populacji oraz fakt, że częstość zaostrzeń u młodszych pacjentów jest często niska, nie wykonano obliczeń efektu pomiędzy grupami, a jedynie podsumowano obserwowane zaostrzenia w sposób opisowy. W analizie Wnioskodawcy nie wykonano porównania pośredniego dla bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Odnotowano następujące różnice (MD) pomiędzy grupą otrzymującą terapię trójlekową, a grupą leczoną placebo (wszystkie wskazywały na istotną poprawę ocenianego parametru po zastosowaniu terapii trójlekowej):

- Zmiana wartości ppFEV1 po 24 tygodniach: **MD = 13,9 (95% CI: 10,2; 17,6), p < 0,0001;**
- Zmiana LCI_{2,5} po 24 tygodniach: **MD = -1,96 (95% CI: -2,68; -1,23), p < 0,0001;**
- Zmiana różnicy masy ciała względem należnej (z-score) po 24 tygodniach: **MD = 0,26 (95% CI: 0,14; 0,37), p < 0,0001;**
- Zmiana różnicy BMI względem należnego (z-score) po 24 tygodniach: **MD = 0,35 (95% CI: 0,19; 0,52), p < 0,0001;**
- Zmiana wyniku CFQ-R RD po 24 tygodniach: **MD = 5,2 (95% CI: 1,2; 9,2), p = 0,0108.**

Ogółem, w trakcie 24 tygodni leczenia terapią trójlekową nie obserwowano żadnego zdarzenia zaostrzenia płucnego, podczas gdy w grupie otrzymującej standardowe leczenie odnotowano 18 takich zdarzeń. Zdarzenia te odnotowano w sumie u 15 spośród 101 ocenianych pacjentów, co przekładało się na roczną częstość zaostrzeń równą 0,36.

Tabela 22. Podsumowanie wyników porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC+PBO, po-populacja F/F 6-11 lat; analiza wnioskodawcy ()

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	MD (95% CI)
Populacja F/F 6-11 lat, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC+PBO					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	24	1 vs 1	13,9 (10,2; 17,6) p < 0,0001
LCI _{2,5}	brak danych	-	24 tyg.	1 vs 1	-1,96 (-2,68; -1,23) p < 0,0001
Zmiana różnicy masy ciała względem należnej (z-score)	brak danych	-	24 tyg.	1 vs 1	0,26 (0,14; 0,37) p < 0,0001
Zmiana różnicy BMI względem należnego (z-score)	brak danych	-	24 tyg.	1 vs 1	0,35 (0,19; 0,52) p < 0,0001

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	MD (95% CI)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.		1 vs 1	5,2 (1,2; 9,2) p = 0,0108

[^] wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[†] wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźn ków spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019; za: APD Kaftrio 2022); czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono cztery próby: retrospektywne Carnovale 2022 i CFFPR 2020 oraz prospektywne Graeber 2021 i [REDACTED]. Wszystkie zostały przeprowadzone w wielu ośrodkach. [REDACTED] w badaniu CFFPR 2020 [REDACTED] wykorzystano dane pochodzące z dużego rejestru chorych na mukowiscydozę w USA (CFFPR). Włączono łącznie 1 1096 pacjentów o genotypie F/F. Wiek badanych zawierał się w zakresie 26,7-31,1 lat. Wyjściowa wartość ppFEV1 była zróżnicowana: od średniej równej 29,9% (Carnovale 2022) [REDACTED]. Badania Carnovale 2022 i [REDACTED] charakteryzowały się dłuższym (odpowiednio 48 tyg. i średnio 8,8 mies.) okresem obserwacji w porównaniu do prób CFFPR 2020 i Graeber 2021 (średnio 65,4 dni i 8-16 tyg.).

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA, natomiast w badaniach Carnovale 2022 i [REDACTED] zawarto również wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Parametry funkcji płuc

W badaniu Carnovale 2022 istotną poprawę w zakresie parametrów funkcji płuc zaobserwowano już po 4 tygodniach leczenia, a zmiany utrzymywały się w dalszym okresie. Ostatecznie wartość ppFEV1 po 48 tygodniach obserwacji wzrosła z średniego wyjściowego poziomu 29,9% (SD: 8,4%) o średnio 14,48 p.p. (95% CI: 10,64; 18,32), $p < 0,0001$. Podobne wyniki stwierdzono w przypadku ppFVC – wzrost o średnio 18,50 p.p (95% CI: 13,64; 23,35) z początkowej średniej wartości 50,9% (SD: 11,6), $p < 0,0001$. U każdego z uczestników stwierdzono poprawę wartości ppFEV1: u 17 osób (65,4%) zmiana przekraczała wartość 10 p.p., natomiast u kolejnych 6 pacjentów (23,1%) wynosiła > 20 p.p.

U pacjentów biorących udział w próbie CFFPR 2020 stwierdzono średnią poprawę ppFEV1 o 9,0 (95% CI: 8,6; 9,4) z wyjściowej średniej wartości 65,8 p.p.

Podobnie w próbie Graeber 2021 po 8-16 tygodniach obserwacji zarówno u pacjentów niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR cechujących się lepszymi wyjściowymi wskaźnikami funkcji płuc, jak i u osób stosujących wyjściowo leczenie TEZ/IVA stwierdzono istotną poprawę wartości FEV1 i ppFEV1, zmiana odpowiednio o medianę 10,5 (IQR: 5,0; 15,3), $p < 0,001$ i 8,4 (IQR: 2,7; 15,7), $p < 0,001$.

Wskaźnik masy ciała

W badaniu Carnovale 2022 stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA wiązało się z istotnym zwiększeniem wartości wskaźnika masy ciała. Z wyjściowego średniego BMI równego 20,9 (SD: 2,16) kg/m^2 jego wartość zmieniła się o średnio 2,08 (95% CI: 1,63; 2,52) kg/m^2 po 48 tygodniach leczenia do 23,0 (SD: 2,2), $p < 0,0001$. Początkowo 5 pacjentów (19,2%) charakteryzowało się za niską masą ciała, natomiast wartość wskaźnika u pozostałych osób zawierała się w prawidłowym zakresie (18,5-24,9 kg/m^2). Po 24 tygodniach leczenia wszyscy chorzy z niedowagą zwiększyli swoje BMI do odpowiedniej wartości, a wartość u 3 innych uczestników przekroczyła górny zakres normy.



Zarówno u chorych niestosujących wyjściowo modulatorów CFTR, jak i u osób poddanych terapii skojarzeniem TEZ/IVA po 8-16 tygodniach leczenia w ramach badania *Graeber 2021* zaobserwowano zwiększenie wartości BMI, odpowiednio o medianę 0,3 (IQR: 0,0; 1,3), $p < 0,01$ oraz 1,2 (IQR: 0,5; 1,5), $p < 0,001$.

Badanie *CFFPR 2020* nie przedstawiało danych dotyczących BMI.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W trakcie leczenia w ramach badania *Carnovale 2022* zmniejszeniu uległo stężenie jonów chlorkowych w pocie. Wyjściowo wynosiło średnio 77,5 (SD: 35,3) mmol/l. Już po 4 tygodniach leczenia średnie stężenie osiągnęło o ponad połowę mniejszą wartość, a w kolejnych tygodniach parametr ten utrzymał się na podobnym poziomie, by ostatecznie po 48 tygodniach obserwacji wynieść średnio 29,2 (SD: 19,5) mmol/l, $p < 0,0001$.

Wyniki badania *Graeber 2021* również wskazywały na istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie. Początkowo mediana u pacjentów niestosujących wyjściowo niestosujących modulatorów CFTR była równa 96,5 (IQR: 88,3; 106,5) mmol/l. Po okresie obserwacji uległa ona zmniejszeniu o 50,5 (IQR: 36,3; 60,3), $p < 0,0001$ i 61,0 (IQR: 41,0; 74,0), $p < 0,0001$ odpowiednio u chorych, którzy przed włączeniem leczenia ELX/TEZ/IVA stosowali jeszcze TEZ/IVA i u osób, które były leczone wyłącznie terapią trójlekową.

Natomiast w  *CFFPR 2020* , nie przedstawiono wyników dla takiego punktu końcowego.

Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne

W badaniu *Carnovale 2022* w ciągu 48 tygodni przed rozpoczęciem terapii u 26 uczestników badania wystąpiło łącznie 105 zaostrzeń płucnych, spośród których 42 wymagało dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA stwierdzono 97% redukcję występowania zaostrzeń płucnych, tylko jeden pacjent wymagał podać jednego cyklu antybiotyku i.v. U 23 osób (84,6%) nie zaobserwowano żadnego zaostrzenia płucnego.

W próbach *CFFPR 2020* i *Graeber 2021* nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących antybiotykoterapii czy występowania zaostrzeń płucnych.

Domena oddechowa CFQ-R

Jedynie w badaniu *Carnovale 2022* przedstawiono wyniki oceny jakości życia przy użyciu domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Wyjściowa mediana wynosiła 55,5 (zakres: 27,8-88,9), natomiast po 48 tygodniach terapii zaobserwowano wzrost o średnio 32,6 (95% CI: 24,6; 40,1) punktów do wartości 94,4 (zakres: 77,8-100), $p < 0,00001$.

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego eleksaftor + tezakaftor + iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) w odniesieniu do terapii standardowej (PBO+SoC, z ang. *standard of care*) u pacjentów z mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF): *AURORA F/MF* (publikacja *Middleton 2019* i doniesienie konferencyjne *Fajac 2020*) i *Keating 2018* (publikacja *Keating 2018*). W badaniu *Keating 2018* uwzględniono także chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F, w której ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównywano z PBO+TEZ/IVA+SoC), jednak szczegółowe informacje o tej populacji, jak i wynikach w niej uzyskanych przedstawiono w osobnych rozdziałach. Łącznie w obu analizowanych badaniach uwzględniono 221 pacjentów, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (w próbie *Keating 2018* eleksaftor mógł być podawany w dawce 50, 100 lub 200, ale w niniejszej analizie opisano tylko ostatnią z nich, jako zgodną z obecnie zalecanym dawkowaniem) oraz 215 chorych, którzy otrzymali PBO+SoC. W badaniu *AURORA F/MF* maksymalny okres leczenia wynosił 24 tyg., a w próbie *Keating 2018* 4 tyg.

W sytuacji, gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy wyników obu uwzględnionych badań. Ponieważ dla próby *AURORA F/MF* dla niektórych punktów końcowych były dostępne wyniki zarówno po 4 tyg., jak i 24 tyg. leczenia, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono ilościową syntezę wyników po 4 tyg. w próbie *AURORA F/MF* i po 29 dniach w próbie *Keating 2018* oraz po 24 tyg. z próby *AURORA F/MF* i po 29 dniach z próby *Keating 2018*. Wyniki obu wykonanych metaanaliz, które przedstawiono poniżej, wskazują na podobne wnioski, bez względu na to, który okres obserwacji z badania *AURORA F/F* został wykorzystany. Ocena bezpieczeństwa obejmowała natomiast 4 tyg. w próbie *Keating 2018* i 24 tyg. w badaniu *AURORA F/MF* (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia).

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechowa

W badaniu *AURORA F/MF* po dodaniu ELX/TEZ/IVA+IVA do SoC odnotowano istotne zwiększenie punktacji w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R w 4 tyg.: MD = 20,1 pkt. (95% CI: 16,9; 23,2), $p < 0,001$, jak i w 24 tyg.: MD = 20,2 pkt. (95% CI: 17,5; 23,0), $p < 0,001$. Istotną poprawę, o 21,5 pkt. podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC stwierdzono także w badaniu *Keating 2018*: MD = 21,50 pkt. (95% CI: 9,47; 33,53), $p = 0,0005$.

Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *AURORA F/MF* i *Keating 2018*, zarówno dla okresu 4 tyg., jak i 24 tyg. z pierwszej próby wykazała, że bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC wynosi ponad 20 pkt. i jest to zmiana istotna statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, odpowiednio MD = 20,19 (95% CI: 17,14; 23,24), $p < 0,0001$ i MD = 20,26 (95% CI: 17,58; 22,95), $p < 0,0001$. Wszystkie opisane wyniki spełniły kryterium minimalnie istotnej poprawy klinicznej w postaci różnicy o wielkości co najmniej 4 pkt, przekroczyły ten próg 5-krotnie.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1)

W obu włączonych próbach stwierdzono istotną poprawę ppFEV1 w grupach ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC – w badaniu *AURORA F/MF* po 4 tyg. wyniosła ona 13,8 p.p. (95% CI: 12,1; 15,4), $p < 0,001$, a po 24 tyg. – 14,3 p.p. (95% CI: 12,7; 15,8), $p < 0,001$, natomiast w próbie *Keating 2018* – 13,8 p.p. (95% CI: 9,01; 18,59), $p < 0,0001$. Wyniki analizy bezwzględnej zmiany ppFEV1 w 4 tygodniu wykonanej w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były zgodne z wynikami w populacji ogólnej.

Obie przeprowadzone metaanalizy wykazały, że zastosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do PBO+SoC wiąże się ze znamionym statystycznie i klinicznie, o około 14 p.p. zwiększeniem ppFEV1 – MD = 13,80 (95% CI: 12,24; 15,36), $p < 0,0001$ dla danych po 4 tyg. z badania *AURORA F/MF* i MD = 14,25 (95% CI: 12,78; 15,73), $p < 0,0001$ dla danych po 24 tyg. z tej próby.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1)

Istotne różnice między analizowanymi grupami wykazała także ocena względnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 wykonana w próbie *Keating 2018* – MD = 25,90 p.p. (95% CI: 15,04; 36,76), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]

Na podstawie danych z próby *Keating 2018*, wartość FEV1 zwiększyła się znamionnie w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej o 0,57 litra (95% CI: 0,36; 0,78), a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i wyniosła 28,71 p.p. (95% CI: 17,87; 39,55), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]

W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie FEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+SoC. Biorąc pod uwagę zmianę względną, wartość analizowanego parametru zwiększyła się znamionnie, o prawie 29 p.p., w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej; MD = 28,71 p.p. (95% CI: 17,87; 39,55), $p < 0,0001$.

Zaostrzenia płucne - częstość

W badaniu *AURORA F/MF* częstość zaostrzeń płucnych ogółem (w oparciu o liczbę zdarzeń) była znamionnie, o 63% niższa podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, iloraz częstości wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,55), $p < 0,001$. Podobnie było w przypadku zaostrzeń płucnych prowadzących do hospitalizacji czy leczonych antybiotykami – ryzyko ich wystąpienia było istotnie, odpowiednio o 71% i 78% niższe dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Iloraz szans wyniósł odpowiednio 0,29 (95% CI: 0,14; 0,61) i 0,22 (95% CI: 0,11; 0,43).

Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych w 24 tygodniu badania *AURORA F/MF* wyniosło w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC 84,2% (95% CI: 78,3%; 88,6%), a w grupie PBO+SoC 62,9% (95% CI: 55,8%; 69,2%). Hazard względny wystąpienia zaostrzeń płucnych w okresie 24 tygodni wyniósł 0,34 (95% CI: 0,22; 0,52).

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie)

W obu analizowanych próbach odnaleziono informacje na temat liczby i odsetka chorych z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi – ich częstość była mniejsza w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej, ale tylko w próbie *AURORA F/MF* obserwowane różnice były istotne statystycznie: RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), $p < 0,0001$. Także ryzyko ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych było w badaniu *AURORA F/MF* znamionnie niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, RR = 0,33 (95% CI: 0,17; 0,64), $p = 0,0009$, NNT = 10 (95% CI: 6; 21).

Metaanaliza danych z obu prób wykazała, że podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC ryzyko wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych było istotnie, o 55% niższe, RR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Wskaźnik BMI

W badaniu *AURORA F/MF* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika BMI w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, o 1,04 kg/m², ponad 3-krotnie przekraczające próg istotności klinicznej. Wzrost wskaźnika BMI odniesionego do wieku także był znamionny statystycznie.

Masa ciała

U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu *AURORA F/MF* odnotowano znamienne zwiększenie masy ciała, o 2,9 kg (95% CI: 2,3; 3,4).

Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W obu analizowanych próbach odnotowano istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC – w badaniu *AURORA F/MF* stężenie to zostało zredukowane o 41,2 mmol/l po 4 tyg. (95% CI: 38,5; 44,0), $p < 0,001$ i o 41,8 (95% CI: 39,4; 44,4), $p < 0,001$ po 24 tyg., natomiast w próbie *Keating 2018* o 36,9 mmol/l (95% CI: 27,37; 46,43), $p < 0,0001$.

Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – w obliczeniach z wykorzystaniem danych dla 4 tyg. z badania *AURORA F/MF* różnica między grupami na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła MD = -40,87 mmol/l (95% CI: -43,51; - 38,23), p < 0,0001, a dla danych po 24 tyg. z tej próby MD = -41,48 mmol/l (95% CI: -41,48; - 39,07), p < 0,0001.

Zestawienie tabelaryczne wyników, z uwzględnieniem kategorii i wagi punktów końcowych. Wyniki oceny skuteczności klinicznej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF ≥12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	29 dni – 24 tyg.	2	MD = 20,26 (17,58; 22,95) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie fizyczne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 12,5 (9,9; 15,0) pkt
Jakość życia – CFQ-R, vitalność; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 13,1 (10,5; 15,8) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie emocjonalne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 3,4 (1,5; 5,2) pkt
Jakość życia – CFQ-R, obraz ciała; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 3,8 (1,2; 6,5) pkt
Jakość życia – CFQ-R, problemy żywieniowe; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 4,9 (2,6; 7,1) pkt
Jakość życia – CFQ-R, obciążenie terapią; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 6,8 (4,5; 9,2) pkt
Jakość życia – CFQ-R, postrzeganie stanu zdrowia; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 17,0 (14,1; 20,0) pkt
Jakość życia – CFQ-R, masa ciała; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 13,1 (8,3; 17,9) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie układu pokarmowego; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 2,5 (-0,1; 5,1)
Jakość życia – CFQ-R, pełnienie ról społecznych; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 6,8 (4,6; 9,1) pkt
Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie społeczne; zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 5,9 (3,7; 8,0) pkt
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	29 dni – 24 tyg.	2	MD = 14,25 (12,78; 15,73) p.p.
ppFEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	29 dni	1	MD = 25,90 (15,04; 36,76) p.p.
FEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	29 dni	1	MD = 0,57 (0,36; 0,78) l
FEV1, zmiana względna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono	29 dni	1	MD = 28,71 (17,87; 39,55) p.p.
Zaostrzenia płucne, częstość – ogółem	Istotny klinicznie, krytyczny ^{^^}	nie dotyczy	24 tyg.	1	Iloraz częstości = 0,37 (0,25; 0,55)
Zaostrzenia płucne, częstość – prowadzące do hospitalizacji	Istotny klinicznie, krytyczny ^{^^}	nie dotyczy	24 tyg.	1	Iloraz częstości = 0,29 (0,14; 0,61)
Zaostrzenia płucne, częstość – leczone antybiotykami	Istotny klinicznie, krytyczny ^{^^}	nie dotyczy	24 tyg.	1	Iloraz częstości = 0,22 (0,11; 0,43)

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Przeżycie wolne od zaostrzeń płucnych	Istotny klinicznie, krytyczny ^{^^}	nie dotyczy	24 tyg.	1	HR = 0,34 (0,22; 0,52)
Infekcyjne zaostrzenie płucne – ryzyko wystąpienia [#]	Istotny klinicznie, krytyczny ^{^^}	nie dotyczy	4 – 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia)	2	RR = 0,45 (0,34; 0,61), NNT = 4 (3; 6)
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością ^{††} , ważny	0,3 kg/m ²	24 tyg.	1	MD = 1,04 (0,85; 1,23) kg/m²
BMI, zmiana bezwzględna – odniesiony do wieku (z score)	Związany ze śmiertelnością ^{††} , ważny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 0,30 (0,17; 0,43)
Masa ciała, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością ^{††} , ważny	nie określono	24 tyg.	1	MD = 2,9 (2,3; 3,4) kg
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności ^{###} , ważny	nie określono	29 dni – 24 tyg.	2	MD = -41,48 (-43,90; -39,07) mmol/l

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

^^ zaostrzenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015; za: APD Kaftrio 2022);

† wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019; za: APD Kaftrio 2022);

†† wskaźnik stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

punkt końcowy „infekcyjne zaostrzenie płucne” w badaniach klinicznych włączonych do analizy podlegał ocenie jako zdarzenie niepożądane;

w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022)

Ogółem, w 24 na 25 parametrów skuteczności ocenionych w populacji F/MF wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w tym dla punktów końcowych istotnych klinicznie (jakość życia, zaostrzenia płucne) lub o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę (ppFEV1, FEV1, BMI, masa ciała). W przypadku wszystkich punktów końcowych, dla których określono MCID wynik przekraczał także zdefiniowany próg skuteczności klinicznej. Dla zmian w ppFEV1 nie określono MCID, ale różnica względnych, jak i bezwzględnych zmian względem wartości początkowej, w porównaniu do komparatora, przekraczała wartość uznawaną za świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności.

Kaftrio + Kalydeco +SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wieku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie

Na plakacie konferencyjnym *Mall 2021*, a także w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny oraz w bazie *clinicaltrials.gov* zamieszczono informacje dotyczące zakończonego już badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia skojarzonego eleksaftoru + tezakaftoru + iwakaftoru (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) w odniesieniu do terapii standardowej (PBO+SoC, z ang. *standard of care*) u pacjentów z mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mutacji minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF), w wieku 6-11 lat: GALILEO (NCT04353817; VX19-445-116).

Skuteczność i bezpieczeństwo ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC w ramach badania GALILEO oceniano wśród 60 vs 61 chorych. Łączny okres obserwacji w próbie GALILEO wynosił około 32 tygodni – w tym 4 tygodnie screeningu, 24 tygodnie leczenia aktywnego oraz około 4 tygodnie obserwacji (28 ± 7 dni) w ramach oceny bezpieczeństwa.

Próba *GALILEO* charakteryzowała się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5 punktów w skali Jadad. Dodatkowo, dla analizowanego badania oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych przy użyciu narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (Sterne 2019, Higgins 2022) – dla każdej z ocenianych domen określono je jako niskie.

Ponadto odnaleziono informacje o niezakończonym badaniu rozszerzonym dla badania *GALILEO*, prowadzonej bez zaślepienia: *GALILEO-OLE* (NCT04545515; *VX20-445-119*), w której ocenia się bezpieczeństwo i skuteczność terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Do badania tego mogli zostać włączeni wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu *GALILEO* (zarówno ci, którzy je ukończyli jak i ci, którzy mieli przerwane leczenie, ale stawili się na wszystkich wizytach kontrolnych w okresie leczenia aktywnego). Chorzy z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania *GALILEO* kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – łączenie włączono 120 pacjentów. Dla badania *GALILEO-OLE* zaplanowano 100 tygodni obserwacji (planowana data ukończenia badania to kwiecień 2023 r.).

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości wskaźnika LCI_{2.5} (zmiana o 1-2 j. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej)

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: MD = -2,26 j. (95% CI: -2,71; -1,81), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) (zmiana powyżej 10 p.p. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej)

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: MD = 11,0 p.p. (95% CI: 6,9; 15,1), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: -51,2 (95% CI: -55,3; -47,1), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R – domena oddechowa, bezwzględna zmiana wyniku (próg istotności klinicznej wynosi 4 punkty)

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+IVA+SoC: MD = 5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), p = 0,0174, istotna statystycznie i istotna klinicznie korzyść dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Zestawienie tabelaryczne wyników, z uwzględnieniem kategorii i wagi punktów końcowych Wyniki oceny skuteczności klinicznej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie porównania bezpośredniego w badaniu *GALILEO*, w 24-tygodniowym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 24. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania bezpośredniego w badaniu GALILEO

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
LCI _{2.5} , zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością [§] , krytyczny	nie określono ^	24 tyg.	1	-2,26 (95% CI: -2,71; -1,81), p < 0,0001
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono †	24 tyg.	1	11,0 (95% CI: 6,9; 15,1), p < 0,0001
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności###, ważny	nie określono	24 tyg.	1	-51,2 (95% CI: -55,3; -47,1), p < 0,0001
Jakość życia (CFQ-R RD), zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	24 tyg.	1	5,5 (95% CI: 1,0; 10,0), p = 0,0174

* czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

^ w przypadku oceny LCI_{2.5} jak do tej pory nie wyznaczono wartości MCID, jednak eksperci EMA przyjęli, że za wartość taką należy uznać każdy efekt przekraczający naturalną zmienność tego parametru czyli o 1 do 2 jednostek lub 15% wartości wyjściowej (EPAR *Symkevi* 2020);

§ wskaźnik LCI_{2.5} stanowił istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w badaniu *Kurz 2022*;

- ** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);
- † wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2022);
- †† wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);
- ## w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022).

Ogółem, we wszystkich parametrach skuteczności ocenionych w populacji F/MF, w wieku 6-11 lat wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w tym dla punktów końcowych istotnych klinicznie (jakość życia) lub o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę (ppFEV1). W przypadku wszystkich punktów końcowych, dla których określono MCID wynik przekraczał także zdefiniowany próg skuteczności klinicznej.

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥ 12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat włączono pięć wieloośrodkowych badań: Carnovale 2021, CFFPR 2020, Graeber 2021, [redacted]. Zarówno w badaniu CFFPR 2020 [redacted] wykorzystano dane pochodzące z dużego rejestru chorych na mukowiscydozę w USA (CFFPR). Uwzględniono w nich łącznie 5222 chorych o genotypie F/MF. Wiek badanych zawierał się w zakresie 19,9-32 lat (średnia lub mediana). Pod względem wyjściowej wartości ppFEV1 populacje były zróżnicowane: od średniej równej 31,3% w badaniu Carnovale 2021 [redacted]. Badania CFFPR 2020 i Graeber 2021 charakteryzowały się krótszym (odpowiednio około 2-miesięcznym oraz około od 2 do 4 miesięcy) czasem obserwacji w porównaniu do próby Carnovale 2021, w której wynosił on 6 miesięcy, [redacted].

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat skuteczności leczenia ELX/TEZ/IVA, natomiast w badaniach Carnovale 2021 [redacted] zawarto również wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Parametry funkcji płuc

W badaniu Carnovale 2021 średnia wyjściowa ppFEV1 wyniosła 31,3% (SD: 8,5%). Średnia bezwzględna zmiana po 6 miesiącach terapii zmiana osiągnęła istotną statystycznie wartość 14,16 (95% CI: 11,43; 16,89). Podobne różnice względem wartości wyjściowych stwierdzono w przypadku ppFVC oraz ppFEF₂₅₋₇₅. Poprawę ppFEV1 po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano u wszystkich pacjentów, jednak miała ona różne nasilenie. U 6 (12,8%) chorych bezwzględna zmiana wartości tego wskaźnika wyniosła do 5%, u 13 osób (27,7%) zawierała się w przedziale 5,1-10%, u 10 (21,3%) w zakresie 10,1-15%, u 7 (14,9%) – 15,1-20%, natomiast u kolejnych 10 (21,3%) pacjentów wzrost ppFEV1 wyniósł > 20% względem wartości wyjściowej.

Podobne obserwacje zawarto w wynikach próby CFFPR 2020, w której średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8) po średnio 65 dniach leczenia.

Z kolei w badaniu Graeber 2021 pacjenci charakteryzujący się początkowo wartością ppFEV1 o medianie 50,6% (IQR: 32,8%; 74,0%) po 8-16 tygodniach leczenia uzyskali wartość 74,1% (IQR: 45,7%; 95,3%), zmiana o 13,0% (IQR: 7,1; 21,5), $p < 0,001$. Podobną istotną zmianę stwierdzono w przypadku FEV1 wyrażonych w litrach.

Test 6-minutowego marszu

Oceniony jedynie w próbie *Carnovale 2021* wpływ terapii ELX/TEZ/IVA na przebyty dystans w trakcie testu 6-minutowego marszu wykazał istotną poprawę. Średnia wyjściowa wartość 510,6 m wzrosła do 544,4 m po 6 miesiącach leczenia, $p = 0,0011$.

Wskaźnik masy ciała

W każdej próbie stwierdzono wzrost BMI (z wyjątkiem *CFFPR 2020*, w której nie przedstawiono danych na ten temat).

U uczestników badania *Carnovale 2021* jego wyjściowa wartość wyniosła średnio 20,5 kg/m², natomiast po 6 miesiącach leczenia – 22,3 kg/m², $p < 0,0001$. Dodatkowo BMI po 6 miesiącach leczenia u 8 z 10 pacjentów o początkowo nieodpowiednio niskiej wartości zwiększyło się do prawidłowego zakresu (18,5-24,9 kg/m²), natomiast 2 pozostałe osoby uzyskały wartość wskazującą na nadwagę.

Z kolei w próbie *Graeber 2021* stwierdzono istotny wzrost o wartość mediany 1,1 (IQR: 0,4; 1,9) z początkowej wartości 19,1 (IQR: 17,3; 20,5) do 20,1 (IQR: 18,3; 21,7), $p < 0,001$.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu *Carnovale 2021* wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w pocie uległo znaczącej redukcji. Wartość początkowa wynosiła 91,1 mmol/L, natomiast po 6 miesiącach zmniejszyła się do 46,2 mmol/L ($p < 0,0001$).

Z kolei w próbie *Graeber 2021* zaobserwowano redukcję o medianę 48,5 (IQR: 34,1; 65,3) mmol/l z początkowego stężenia 103,5 (IQR: 93,8; 109,1) mmol/l do 50,0 (IQR: 37,9; 66,4) mmol/l po 8-16 tygodniach leczenia, a zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Pozostałe badania, tj. *CFFPR 2020*, nie przedstawiały danych dotyczących tego punktu końcowego.

Antybiotykoterapia i zaostrzenia płucne

Leczenie ELX/TEZ/IVA w ramach badania *Carnovale 2021* znacząco zmniejszyło konieczność stosowania dożylniej antybiotykoterapii. W okresie 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie terapii u 47 uczestników badania stwierdzono łącznie 227 przypadków zaostrzeń płucnych, spośród których 79 wymagało podaży antybiotyków i.v. Dane po 6-miesięcznym czasie obserwacji w ujęciu rocznym (*annualised*) wskazały na 77% redukcję występowania zaostrzeń płucnych. Tylko u jednego pacjenta zastosowano cykl dożylniej antybiotykoterapii, natomiast u 30 osób (63,8%) nie wystąpił ani jeden epizod zaostrzenia podczas trwania badania.

Przedstawiono natomiast wyniki dodatkowej analizy w populacji F/MF z dostępnymi danymi z okresu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia (N = 3456). Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem płucnym wynosił kolejno 40,68%, 43,69%, 45,20%, 47,48% i 46,79% natomiast po 1 roku stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA zmniejszył się on do wartości 9,81%. Odpowiadająca średnia liczba zaostrzeń to 0,74, 0,85, 0,88, 0,95 i 0,99 na pacjenta, która uległa redukcji do 0,14. Zmiany te były zgodne z zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

Domena oddechowa CFQ-R

Wyłącznie w próbie *Carnovale 2021* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wartości oceny domeny oddechowej CFQ-R w okresie obserwacji. W wyniku leczenia stwierdzono istotną poprawę. Po 1 miesiącu terapii z wyjściowej mediany równej 55,5 (zakres: 22,2-83,3) wzrosła ona o średnio 27,8 (95% CI: 12,8; 42,8) do 83,3 (zakres: 50-100), $p < 0,00001$, natomiast po 6 miesiącach leczenia wzrost wyniósł średnio 36,0 (95% CI: 21,9; 50,1) do wartości 91,6 (zakres: 61,1-100), $p < 0,00001$.

Status osób oczekujących na przeszczepienie płuc

Początkowo 3 uczestników badania *Carnovale 2021* (6,4%) oczekiwało na przeszczepienie płuc. Po pełnym okresie obserwacji (6 miesięcy) wszystkie te osoby podjęły decyzję o zawieszeniu swojego statusu kandydata do przeszczepienia.

Przedstawiono natomiast wyniki dodatkowej analizy w populacji F/MF z dostępnymi danymi z okresu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia (N = 3456). Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji wynosił kolejno 40,97%, 43,75%, 44,94%, 47,11% i 46,59%, natomiast po 1 roku stosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA zmniejszył się on do wartości 13,22%. Odpowiadająca średnia liczba hospitalizacji to 0,77, 0,86, 0,90, 0,97 i 1,01 na pacjenta, która uległa redukcji do 0,20. Zmiany te były zgodne z zaobserwowanymi w populacji ogólnej.

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs TEZ + IVA + SoC lub IVA + SoC; populacja heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

W ramach porównania terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową (TEZ/IVA) lub jednolekową (IVA), w populacji chorych w wieku 12 lat lub więcej, o genotypie F/RF lub F/G uwzględniono jedno badanie kliniczne – próbę AURORA F/RF F/G (VX18-445-104), opisaną w publikacji Barry 2021. Badanie AURORA F/RF F/G (VX18-445-104) było 8-tygodniowym podwójnie zaślepionym, RCT z aktywną kontrolą, zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności ELX/TEZ/IVA. Badanie składało się z 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego (run-in), podczas którego pacjenci otrzymywali IVA lub TEZ/IVA w zależności od genotypu (odpowiednio F/G i F/RF). Po zakończeniu fazy wstępnej pacjentów przydzielono losowo (1:1) do 8 tygodni leczenia za pomocą ELX/TEZ/IVA (N = 132) lub terapii aktywnej kontroli (IVA dla pacjentów F/G [N = 45] lub TEZ /IVA dla pacjentów z F/RF [N = 81]). Wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej badania, jak również w podgrupach wyróżnionych względem genotypu: F/G oraz F/RF. Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane. Ogółem, średnia wieku osób uwzględnionych w badaniu wynosiła około 38 lat, choć w podgrupie o genotypie F/G dominowali wyraźnie młodsi pacjenci (około 31-34 lata), natomiast w podgrupie F/RF – starsi (około 40-42 lata). Większość ocenianych pacjentów (>88%) stanowiły osoby dorosłe (18 i więcej lat). Około połowa pacjentów biorących udział w badaniu AURORA F/RF F/G pochodziła z krajów europejskich.

Zmiana od wartości wyjściowej ppFEV1

Po 8 tygodniach była istotnie wyższa wśród chorych otrzymujących terapię trójlekową, w porównaniu do kontrolnej, co wskazuje większą skuteczność terapii trójlekowej w przywracaniu nominalnej czynności płuc

u pacjentów z mukowiscydozą: w populacji ogółem różnice względem kontroli wyniosły 3,5 (95% CI: 2,2; 4,7), $p < 0,001$ punktów procentowych; efekt w podgrupie o genotypie F/G był wyższy, MD = 5,8 (95% CI: 3,5, 8,0), a w podgrupie o genotypie F/RF nieco niższy, MD = 2,0 (95% CI: 0,5; 3,4) – ale w obu przypadkach różnice były istotne i wskazywały na korzyść terapii trójlekowej.

Zmiana stężenie jonów chlorkowych w pocie

Po 8 tygodniach leczenia była istotnie wyższa u chorych otrzymujących terapię trójlekową w porównaniu do kontroli, zarówno w populacji ogólnej badania: MD = -23,1 (95% CI: -26,1; -20,1) mmol/l ($p < 0,001$), podobnie, istotne wyniki odnotowano również w populacji chorych o genotypie F/G, MD = -20,0 (95% CI: -25,4; -14,6) mmol/l oraz w populacji chorych o genotypie F/RF, MD = -24,8 (95% CI: -28,4; -21,2) mmol/l.

Wynik domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R

Uległ istotnej, większej poprawie u chorych leczonych przez 8 tygodni terapią trójlekową w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie kontrolne – wielkość efektu była zbliżona w populacji ogólnej, MD = 8,7 (95% CI: 5,3; 12,1), w populacji o genotypie F/G, MD = 8,9 (95% CI: 3,8; 14,0) oraz w populacji o genotypie F/RF, MD = 8,5 (95% CI: 4,0; 13,1).

Tabela 25. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/RF i F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA lub IVA +SoC; badanie AURORA F/RF F/G.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	MD (95% CI)
Populacja ogółem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA lub IVA +SoC)					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	8 tyg.	1	3,5 (2,2; 4,7), $p < 0,001$
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	8 tyg.	1	-23,1 (-26,1; -20,1) $p < 0,001$
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1	8,7 (5,3; 12,1)
Populacja F/G (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs IVA+SoC)					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	8 tyg.	1	5,8 (3,5; 8,0)
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	8 tyg.	1	-20,0 (-25,4; -14,6)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1	8,9 (3,8; 14,0)
Populacja F/RF (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC)					
ppFEV1, zmiana od wartości wyjściowej	Związany ze śmiertelnością [^] , krytyczny	nie określono [†]	8 tyg.	1	2,0 (0,5; 3,4)
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana od wartości wyjściowej	Związany z predyktorem śmiertelności [#] , ważny	nie określono	8 tyg.	1	-24,8 (-28,4; -21,2)
Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa, zmiana od wartości wyjściowej	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1	8,5 (4,0; 13,1)

[^] wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należącej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

[#] w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022)

† wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019; za: APD Kaftrio 2022*); czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/G w wieku ≥ 12 lat – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 1 badania z randomizacją, w którym oceniano trójlekową terapię skojarzoną eleksakaftorem + tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z terapią iwakaftorem (PBO+IVA+SoC), w populacji chorych na mukowiscydozę, będących heterozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR i obecną mutacją bramkującą (populacja F/G): *AURORA F/G (VX18-445-104, publikacja Barry 2021)*. Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u heterozygot F/G, wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator IVA + SoC, uwzględniając 3 badania porównujące IVA z SoC: *STRIVE (VX08-770-102, Ramsey 2011)*, *KONNECTION (VX12-770-111, De Boeck 2014)* i *KONDUCT (VX11-770-110, Moss 2015)*. Odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami RCT 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem.

Badania *AURORA F/G*, *STRIVE* i *KONDUCT* prowadzone było w układzie grup równoległych (*parallel*), natomiast w *KONNECTION* obecne były grupy o układzie naprzemiennym – pacjenci leczeni w pierwszym okresie przypisanymi interwencjami, po jego zakończeniu i okresie wypłukiwania (*washout*) rozpoczynali kolejny okres leczenia interwencjami z grupy przeciwnej – następowała zamiana interwencji (*crossover*).

Do badania *AURORA F/G* włączano pacjentów będących heterozygotami względem Phe508del-CFTR, z obecną mutacją bramkującą (*Phe508del-gating, F/G*) lub funkcji rezydualnej (*Phe508del-residual function, F/RF*). Natomiast do pozostałych badań włączano pacjentów z przynajmniej jednym allelem CFTR z mutacją bramkującą. Ze względu na brak danych dla podgrupy F/G w publikacjach źródłowych, wszystkie dane dotyczące charakterystyki włączonej populacji o genotypie F/G i wyników skuteczności uzyskanych w takiej podgrupie zaczerpnięto z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, gdzie autorzy mieli dostęp do danych z poziomu pacjenta [redacted]. Celem uzyskania jak najbardziej zbliżonych grup do porównania wykorzystano dane dla podgrupy pacjentów o genotypie F/G (włączając F/R117H), w wieku ≥ 12 lat (w *AURORA F/G* była to dolna granica wieku kwalifikująca do udziału w badaniu), po 8 tygodniach leczenia (okres leczenia w badaniu *AURORA F/G*).

Włączone badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w ocenie narzędzia ROB2.

Tabela 26. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/G ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Jakość życia (CFQ-R RD), zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1 vs 1	
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	8 tyg.	1 vs 1	
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności###, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością††, ważny	0,3 kg/m ²	8 tyg.	1 vs 1	
wskaźnik z-score masy ciała dla wieku	Związany ze śmiertelnością††, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

† wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2022);

†† wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo + SoC; populacja heterozygot F/RF w wieku ≥ 12 lat – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 1 badania z randomizacją, w którym oceniano trójlekową terapię skojarzoną eleksakaftorem + tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z terapią dwulekową tezakaftorem + iwakaftorem (PBO+TEZ/IVA+SoC), w populacji chorych na mukowiscydozę, będących heterozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR i obecną mutacją funkcji rezydualnej (populacja F/RF): *AURORA F/RF* (VX18-445-104, publikacja Barry 2021). Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u heterozygot F/RF, wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator TEZ/IVA+ SoC, uwzględniając badanie porównujące TEZ/IVA z SoC: *EXPAND* (VX14-661-108, Rowe 2017). Odnalezione badania były wielośrodkowymi próbami RCT 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem.

Ogółem, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+IVA+SoC oceniano łącznie 82 vs 81 chorych, a dla porównania TEZ/IVA+SOC vs PBO+SoC – 161 chorych (badanie *crossover*).

Badania charakteryzowały się takim samym okresem leczenia, wynoszącym 8 tygodni. W badaniu *AURORA F/RF* okres leczenia podlegający analizie poprzedzony był 4-tygodniowym okresem wstępnym (*run-in*), w którym wszyscy pacjenci F/RF byli leczeni TEZ/IVA [okres wstępny został zaprojektowany w celu ustalenia wiarygodnych wartości wyjściowych w trakcie leczenia (TEZ/IVA) dla danego okresu leczenia].

Włączone badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w ocenie narzędzia ROB2.

Tabela 27. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/RF ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego oparte na badaniach z randomizacją w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Punkt końcowy	Kategoria i waga wyniku	MCID	Okres obserwacji	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Jakość życia (CFQ-R RD), zmiana bezwzględna	Istotny klinicznie, krytyczny	4 pkt.	8 tyg.	1 vs 1	
ppFEV1, zmiana bezwzględna	Związany ze śmiertelnością**, krytyczny	nie określono†	8 tyg.	1 vs 1	
Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna	Związany z predyktorem śmiertelności###, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	
BMI, zmiana bezwzględna – ogółem	Związany ze śmiertelnością††, ważny	0,3 kg/m ²	8 tyg.	1 vs 1	
wskaźnik z-score masy ciała dla wieku	Związany ze śmiertelnością††, ważny	nie określono	8 tyg.	1 vs 1	

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należącej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (17/17) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2022);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wyn k na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

† wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2022);

†† wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 12 na 17 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2022);

w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2022).

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja heterozygot F/G lub F/RF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Dane na temat skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji pacjentów z mukowiscydozą i genotypie F/G i F/RF w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odnaleziono w badaniach CFFPR 2020 (opublikowanym w dokumencie EPAR Kaftrio 2021) [redacted]. Łącznie prezentują one informacje o 764 pacjentach z genotypem F/G i 1491 chorych z genotypem F/RF.

Wydolność płuc – parametr ppFEV1

W badaniu CFFPR 2020 wykazano, że w populacji F/G wartość ppFEV1 wzrosła znacząco z 69,0% (SD: 26,1) do 73,3% (SD: 25,2) – średnia zmiana wyniosła 4,3 p.p. (SD: 9,6; 95% CI: 2,7; 5,9), a w populacji F/RF wzrosła istotnie z 66,6% (SD: 25,1) do 69,3% (SD: 24,8) – średnia zmiana wyniosła 2,7 p.p. (SD: 6,6; 95% CI: 1,7; 3,7). [redacted] W podgrupie pacjentów F/G wyjściowa wartość (w okresie roku przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA) wyniosła 75,03% (SD: 24,47, N = 583) i wzrosła o 4,88 p.p. (SD: 7,97, N = 443), a w podgrupie chorych F/RF odpowiednio 75,79% (SD: 24,21, N = 1229) i 2,27 p.p. (SD: 7,09, N = 897).

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja F/MF i F/F w wieku ≥12 lat – faza wydłużona badań AURORA F/MF i AURORA F/F (AURORA OLE)

Chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie AURORA F/MF oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu AURORA F/F, mogli wziąć udział w 196-tygodniowej fazie wydłużonej (OLE, z ang. *open-label extension*). Poniżej zaprezentowano dane przedstawiające utrzymywanie się efektu w przedłużonym okresie leczenia dla badania AURORA F/F, które pochodziły z fazy wydłużonej (publikacja Griese 2021 [wyniki drugiej analizy interim fazy OLE, gdzie chorzy byli leczeni przez przynajmniej dodatkowe 24 tygodnie] oraz doniesienie konferencyjne Daines 2021 [wyniki trzeciej analizy interim, leczenie przynajmniej przez 96 tygodni]). Mogli wziąć w niej udział chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie AURORA F/MF oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu AURORA F/F.

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised) – domena oddechowa

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (Griese 2021) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie AURORA F/F (MD = 16,0 pkt. [95% CI: 12,1; 19,9]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 14,3 pkt. (95% CI: 9,5; 19,2) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni. Dalszą poprawę obserwowano w dłuższym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, Daines 2021): 18,0 (95% CI: 13,6; 22,5).

Efekt wykazany w badaniu *AURORA F/MF* (MD = 16,8 [95% CI: 14,4; 19,3]) również utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [Griese 2021]): MD = 20,1 pkt. (95% CI: 17,6; 22,6) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni, i ulegał poprawie w dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, Daines 2021) – zmiana 21,7 (95% CI: 19,1; 24,2) punktów.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1)

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (Griese 2021) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (MD = 10,4 p.p. [95% CI: 8,6; 12,2]) utrzymał się w dalszej 36-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 11,9 p.p. (95% CI: 9,3; 14,5) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 40 tygodni. Podobne wyniki odnotowano w dalszym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, Daines 2021): 11,5 (95% CI: 8,8; 14,2).

Efekt wykazany w badaniu *AURORA F/MF* (MD = 13,9 [95% CI: 12,7; 15,2]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [Griese 2021]): MD = 14,3 p.p. (95% CI: 12,9; 15,7) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni. Po łącznie 120 tygodniach leczenia (Daines 2021), zmiany były zbliżone: 14,3 (95% CI: 12,7; 15,8).

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie)

W fazie OLE (Griese 2021) Ponadto dla obu analizowanych populacji podano informacje na temat częstości zaostrzeń płucnych oszacowanej na 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – w populacji F/MF wyniosła ona 0,30 (95% CI: 0,24; 0,39), a w populacji F/F także 0,30 (95% CI: 0,20; 0,45), w trakcie 2 analizy *interim*. Biorąc pod uwagę częstość na 100 pacjento-lat w ramach oceny przeprowadzonej w fazie OLE (Griese 2021) odnotowano zmniejszenie częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych względem wartości uzyskanych w próbie *AURORA F/MF* (odpowiednio 49,6 vs 64,9), natomiast w przypadku ciężkich infekcyjnych zaostrzeń wartości te były porównywalne (odpowiednio 12,2 vs 12,0).

W trzeciej analizie *interim* (doniesienie Daines 2021) oszacowania częstość występowania zaostrzeń płucnych przypadająca na 48 tygodni leczenia wyniosła 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26) w populacji F/MF i była zbliżona do częstości obserwowanej w grupie terapii trójlekowej badania *AURORA F/MF* (0,37) i niższa niż częstość odnotowana w grupie placebo tego badania (0,98). Analogicznie, w podgrupie F/F częstość zaostrzeń płucnych w fazie OLE wynosiła 0,21 (95% CI: 0,14; 0,30), co było zbliżoną wartością do wyniku w podgrupie F/MF.

Wskaźnik BMI

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (Griese 2021) podkreślono, że efekt (zmiana wskaźnika BMI) odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (MD = 0,53 kg/m² [95% CI: 0,39; 0,66]) utrzymał się, a nawet znacząco zwiększył w dalszej 36-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 1,30 kg/m² (95% CI: 0,95; 1,65) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 40 tygodni. W dłuższym okresie leczenia (łącznie 100 tygodni, Daines 2021) obserwowano dalszy wzrost wskaźnika BMI: 1,50 (95% CI: 1,03; 1,96).

Efekt wykazany w badaniu podstawowym *AURORA F/MF* (MD = 1,13 [95% CI: 0,99; 1,26]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [Griese 2021]): MD = 1,28 kg/m² (95% CI: 1,09; 1,46) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni. Po łącznie 120 tygodniach leczenia (Daines 2021), zmiana wskaźnika BMI wyniosła w tej grupie 1,58 (95% CI: 1,32; 1,84).

Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (Griese 2021) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *AURORA F/F* (MD = -43,4 mmol/l [95% CI: -46,9; -40,0]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła -47,2 mmol/l (95% CI: -52,0; -42,5) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni – efekt ten ulegał dalszej poprawie i zmiany po około 100 tygodniach leczenia (Daines 2021) wynosiły -49,7 (95% CI: -55,0; -44,4) mmol/l.

Efekt wykazany w badaniu *AURORA F/MF* (MD = -45,0 [95% CI: -47,4; -42,5]) utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [Griese 2021]), gdzie MD = -49,0 mmol/l (95% CI: -51,6; -46,4) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni. W dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, Daines 2021) zmniejszenie to utrzymywało się na podobnym poziomie: -45,8 (95% CI: -48,5; -43,0).

Kaftrio + Kalydeco; populacja F/x w wieku 6-11 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą z co najmniej jedną mutacją F508del, w wieku 6-11 lat włączono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne: *Anderson 2021*. Uwzględniono w nim 65 pacjentów.

Wyjściowa wartość ppFEV1 u chorych otrzymujących terapię ELX/TEZ/IVA w ramach wczesnego dostępu wynosiła 74% i zawierała się w zakresie 26%-125%. Zaznaczono, że byli to pacjenci z mukowiscydozą od łagodnej do ciężkiej postaci choroby. Po pierwszym kwartale leczenia chorzy zwiększyli swoją masę ciała o średnio 2,5 kg, a średni wzrost ppFEV1 wyniósł 13,3%. Po drugim kwartale masa ciała wzrosła względem wartości wyjściowej o 4,5 kg, natomiast ppFEV1 o 16,4%.

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja F/x w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA włączono 29 prób bez randomizacji: *Birmingham 2021, Bacon 2022, Beswick 2022* (publikacje *Beswick 2022* i *Beswick 2022a*), *Burgel 2021, DiMango 2021* (publikacje *DiMango 2021* i *DiMango 2021a*), *Djavid 2021, Douglas 2021, FitzMaurice 2022, Gabillard-Lefort 2022, Keyte 2022, Kim 2022, Korten 2022, Martin 2021, Martin 2022, Miller 2022, PROMISE (NCT04038047; publikacje: Nichols 2021 i Nichols 2021a), O'Connor 2021, O'Shea 2021, Pallenberg 2021, Petersen 2021, Scully 2021, Sosinski 2021, Stapleton 2022, Stylemans 2022, Taylor-Cousar 2021, Welsner 2022, Westhölter 2022* oraz *Wucherpennig 2022*.

W większości analizowanych badań przedstawiono informacje na temat skuteczności stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (poza badaniami *Douglas 2020, Martin 2021* gdzie podano tylko informacje dotyczące jakości życia). Ponadto w próbach *Beswick 2022, DiMango 2021, Douglas 2020, Martin 2021, PROMISE* przedstawiono informacje na temat jakości życia pacjentów. Z kolei dane na temat bezpieczeństwa pochodziły z 7 badań (*Birmingham 2021, Burgel 2021, Djavid 2021, Keyte 2022, Martin 2022, O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*). Uwzględniono także 2 badania, które prezentowały informacje o skuteczności i bezpieczeństwie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentek w ciąży i/lub karmiących piersią (*O'Connor 2021* i *Taylor-Cousar 2021*).

Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 2043 pacjentów. W badaniach homozygoty F/F stanowiły od 16% do 80% analizowanej populacji. W badaniach *Burgel 2021, Djavid 2021, FitzMaurice 2022, Martin 2021, Martin 2022, PROMISE* i *Wucherpennig 2022* podano, że poza homozygotami F/F i heterozygotami F/MF występowały także inne F/x (w tym F/RF, F/G, F/inne oraz F/none).

Jakość życia – domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R

W badaniu *DiMango 2021* po 3 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA uzyskano istotną poprawę w obrębie większości domen kwestionariusza CFQ-R. Wyniki istotne statystycznie odnotowano w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego, witalności, zachowania związanego z jedzeniem, ograniczeń związanych z jedzeniem, ograniczeń związanych z leczeniem, funkcjonowania społecznego, ról społecznych, masy ciała oraz funkcjonowania układu oddechowego. Dla domeny oddechowej zaznaczono, że zmiana była istotna klinicznie, jak i statystycznie. Podobnie, znamienne statystycznie i klinicznie poprawy dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R stwierdzono po 6 i 12 miesiącach odpowiednio w próbach *PROMISE* i *Djavid 2021*.

W badaniu *DiMango 2021* po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR, jak i chorych nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano istotną statystycznie poprawę wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Zmiany były również istotne klinicznie. Takie same wnioski dotyczą też tych podgrup w próbie *PROMISE*.

Objawy zatokowonosowe na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22

Wykazano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 o: -15,3 (SD: 11,3), $p < 0,001$ w badaniu *Beswick 2022*, -10,5 pkt., $p = 0,000003$ w próbie *DiMango 2020*, -10,18 (95% CI: -16,78; -3,58), $p = 0,004$ w badaniu *Douglas 2020* oraz $> 8,9$ pkt, $p < 0,0001$ w próbie *Stapleton 2022*.

Poprawa wyniku była obserwowana we wszystkich domenach kwestionariusza w badaniu *DiMango 2020* – zmiany w każdej domenie istotne statystycznie, a dla objawów pozanosisowych również istotne klinicznie. W badaniu *Douglas 2020* zmiany istotne statystycznie odnotowano w obrębie domen oceniających objawy nosowe, pozanosisowe oraz ze strony ucha/twarzy. Z kolei w próbie *Beswick 2022* zmiany były istotne statystycznie we wszystkich domenach, natomiast zmiany istotnie klinicznie odnotowano w domenach oceniających objawy nosowe, objawy pozanosisowe, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia snu.

Wśród pacjentów niestosujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano istotną statystycznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 o: -7,5, $p = 0,004$ w badaniu *DiMango 2020* i -11,30 (95% CI: -21,45; -1,15), $p = 0,03$ w badaniu *Douglas 2020* (była to zmiana istotna klinicznie). Wśród pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR uzyskano poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22: w badaniu *DiMango 2020* o 13,4, $p = 0,0003$ i była to zmiana istotna statystycznie i klinicznie, a w badaniu *Douglas 2020* o 8,50 (95% CI: -17,39; 0,39), $p = 0,06$ (zmiana nieznamienna statystycznie).

Odczucia pacjenta związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA

W próbie *Martin 2021* podano, że po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA pacjenci odnotowali szybkie i pozytywne efekty tak zdrowotne, jak i społeczne, która wpłynęła korzystnie na ich jakość życia oraz określanie nowych celów życiowych.

Dodatkowo w badaniu ankietowym *Keyte 2022* wykazano, że pomimo, iż większość respondentów przyznała, że cieszą się, że mogą stosować leczenie modulatorami CFTR (głównie ELX/TEZ/IVA+IVA), nadal dużym wyzwaniem jest ich samopoczucie psychiczne, a jako rozwiązanie sami pacjenci wskazali potrzebę proaktywnej psychoterapii.

Wydolność płuc – parametry ppFEV1, ppFVC oraz FEV1 i FVC

Średnia zmiana FEV1 wyrażona w litrach mieściła się w zakresie 0,27-0,54 i w większości analizowanych prób była znamienna statystycznie. Z kolei średnie zwiększenie ppFEV1 wynosiła w analizowanych badaniach od 6,1 do 17,3 p.p. i była istotna statystycznie w prawie wszystkich próbach, a ponadto w części z nich wartość ta wskazywała na bardzo wysoką skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA+IVA (poprawa o ≥ 10 p.p.). Podobnie było dla oceny FVC – średnie zmiany wyrażone w litrach mieściły się w zakresie 0,3-0,6, a w punktach procentowych w zakresie od 7 do 12,4 p.p. – we wszystkich próbach były one istotne statystycznie.

Autorzy badania *DiMango 2021* zaznaczyli ponadto, że największy efekt zaobserwowano u pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR. W badaniach *Burgel 2021* i *PROMISE* podano wyniki wskazujące, że zarówno średnia zmiana ppFEV1, jak i ppFVC była znamienna tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

Wydolność płuc – pozostałe parametry

W większości analizowanych w próbie *Stylemans 2022* dodatkowych parametrach spirometrycznych (DL_{CO}, K_{CO}, RV) stwierdzono istotną poprawę po blisko miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Znamiennych zmian nie zaobserwowano jedynie w ocenie całkowitej pojemności płuc. Z kolei w badaniu *Welsner 2022* odnotowano istotne zmiany w ocenie objętości zalegającej płuc po średnim okresie obserwacji wynoszącym 6,37 miesiąca. Podobnie wszystkie dodatkowe parametry (RV/TLC, MFEF, FEV1/FVC) uległy znamiennej poprawie po blisko miesiącu i ponad pół roku obserwacji oraz zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA odpowiednio w próbach *Korten 2022* i *FitzMaurice 2022*.

Zaostrzenia płucne

W próbie *Djavid 2021* w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wdrożenie terapii stwierdzono 79 takich zaostrzeń, średnio 3,76 (SD: 1,16) na pacjenta. Po 12 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wartość ta została zredukowana znamienne (p < 0,001) o 2,38 (SD: 2,20) do 1,38 zaostrzeń (SD: 1,16) przypadających na pacjenta. Z kolei w badaniu *Sosinski 2021* podano, że liczba zaostrzeń po okresie obserwacji wynoszącym średnio 6,63 miesiąca uległa redukcji z 2,63 na 2,45. W próbie *Stylemans 2022* liczba zaostrzeń infekcyjnych spadła z 0,33 do 0,07/miesiąc w ciągu 3 miesięcznego okresu obserwacji.

Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji

Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji w badaniu *O'Shea 2020* uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 0,28/miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA do 0,04/miesiąc w trakcie leczenia, p < 0,001.

Nieplanowane hospitalizacje

W badaniu *Martin 2022* w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych wymagających niezaplanowanych hospitalizacji wyniósł 90,5% (57/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej (p < 0,0001) redukcji do 31,8% (20/63). Średnia liczba dni takich hospitalizacji wyniosła 28,7 (SD: 20,4), a po rozpoczęciu leczenia 2,5 (SD: 5,0) – była to redukcja o 91%, która była znamienna statystycznie (p < 0,0001).

Wizyty medyczne i stosowanie antybiotyków związanych z zakażeniami

W próbie *Miller 2022* podano, że po 15-tygodniowym okresie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA odnotowano średnio o 3,51 (95% CI: -4,55, -2,47) mniej wizyt lekarskich w różnych lokalizacjach, o 2,5 (95% CI: -3,31; -1,78) mniej dni z wizytą u lekarza, o 0,16 (95% CI: -0,22; -0,10) mniej przyjęć do szpitala, o 0,62 (95% CI: -0,93; -0,31) mniej dni z wizytą związaną z zakażeniem, o 0,62 (95% CI: -0,81; -0,43) mniej dni w z wizytami ambulatoryjnymi z przepisaniem antybiotyku, o 0,78 (95% CI: -1,03; -0,54) mniej przepisanych różnych antybiotyków, a także o 16,08 (95% CI: -22,5; -9,66) mniej dni, w których pacjenci dostawali antybiotyki.

Ocena zmian zatokowych w obrazie TK i endoskopii

W próbie *Beswick 2022* zaobserwowano istotnie korzystne zmiany po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA zarówno pod względem zajęcia zatok, jak i całkowitej punktacji Lunda-Mackaya (w obu przypadkach p < 0,001). Z kolei w próbie *Stapleton 2022* wskazano, że mediana całkowitego wyniku Lunda-Mackaya uległa znamiennej redukcji z 16 do 12 (p = 0,0001). Ponadto w ostatnim badaniu, na podstawie badania endoskopowego, wykazano istotną (p = 0,0002) redukcję całkowitego wyniku Lunda-Kennedy'ego z mediany 6,0 (IQR: 3; 8,5) do 2 (IQR: 1; 3,5).

Współczynnik BMI

Średnie zwiększenie wartości BMI oscylowało w analizowanych badaniach w zakresie od 0,4 kg/m² do 2,6 kg/m² i w większości analizowanych prób były to zmiany znamienne statystycznie, a we wszystkich istotne klinicznie. W badaniu *PROMISE* istotnie klinicznie zwiększenie BMI obserwowano tak w przypadku pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR, jak i w przypadku chorych bez takiej terapii.

Współczynnik BMI (z-score)

W przypadku oceny zmiany wskaźnika BMI wyrażonego jako z-score dla populacji pediatrycznej próby *PROMISE* odnotowano jego istotny wzrost o 0,30 dla wszystkich chorych włączonych do badania. Podobny znamienny wzrost stwierdzono też w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej podwójną terapią modulatorami CFTR, jak i podgrupie chorych bez wcześniejszej terapii modulatorami CFTR (odpowiednio o 0,20 i o 0,37. Istotnych zmian nie stwierdzono u pacjentów, którzy w okresie 90 dni przed pomiarami wyjściowymi otrzymywali IVA. Brak istotnych zmian w takiej ocenie odnotowano też w próbie *Korten 2022*.

Ponadto w badaniu *Stapleton 2022* podano także informacje o zmianie percentyla BMI dla populacji pediatrycznej tej próby (18 pacjentów w wieku od 12 do 19 lat). Wartość ta uległa zwiększeniu z 53 (IQR: 47; 69) do 58 i zmiana ta była znamienne ($p = 0,047$)

Masa ciała

W populacji ogólnej prób wykazano, że średnia zmiana masy ciała mieściła się w zakresie 2,7-7,4 kg, w przypadku większości prób były to zmiany istotne statystycznie. W badaniu *Burgel 2021* podano dodatkowo, że zarówno wśród chorych, którzy byli wcześniej leczeni modulatorami CFTR, jak i pacjentami, którzy takiej terapii nie otrzymali, zwiększenie masy ciała było znamienne i wynosiło odpowiednio średnio 3,4 i 4,5 kg. Z kolei zmiany w masie ciała wyrażonej jako z-score w badaniu *Korten 2022* nie wykazały istotnych różnic między wartością początkową, a końcową.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie

Zakres zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie wyniósł od -41,70 do -55 mmol/l w populacjach ogólnych analizowanych prób. W większości badań obserwowane zmiany były istotne statystycznie. Zmiany te były znamienne także dla podgrup z badania *PROMISE*, które otrzymywały lub nie wcześniej terapii modulatorami CFTR.

Test SIT

W badaniu *Bacon 2022* po terapii ELX/TEZ/IVA+IVA nie odnotowano istotnej różnicy w punktacji SIT ($p = 0,815$). Z kolei w próbie *Beswick 2022* wykazano znamienne poprawę punktacji testu SIT z 31,3 na 29,2 punktu, $p = 0,009$.

Kwestionariusz Zaburzeń Węchu

W próbie *Beswick 2022* wykazano znamienne poprawę punktacji Kwestionariusza Zaburzeń Węchu z 6,1 na 3,7 punktu, $p = 0,008$.

Zatkanie (opacification) szczeliny węchowej (olfactory cleft)

W badaniu *Beswick 2022* nie stwierdzono istotnych różnic w tym punkcie końcowym po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wpływ na kwalifikację do przeszczepienia płuc

W próbie *Birmingham 2021* przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wszyscy pacjenci spełniali kryteria do wczesnego omówienia przeszczepienia lub mieli już skierowanie na jego wykonanie w ośrodku transplantacyjnym. Jednak poprawa funkcji płuc odnotowana po rozpoczęciu wspomnianego leczenia spowodowała zmianę kategoryzacji 7 pacjentów w taki sposób, że znaleźli się oni w grupie pacjentów bez wskazań do przeszczepienia (zmiana ta była znamienne, $p = 0,006$). Co więcej po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA o 19 pacjentów mniej spełniało kryteria do skierowania na przeszczepienia zgodnie z wytycznymi CFF z 2019 r. (była to zmiana istotna statystycznie, $p = 0,0001$).

Z kolei w badaniu *Djavid 2021* podano, że 4 chorych było na liście transplantacyjnej lub rozpoczęło procedurę przeszczepienia na początku badania, a 5 pacjentów wymagało dodatkowego wsparcia tlenowego. Po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA+IVA u jednej pacjenta wykonano przeszczepienie po 4 miesiącach trwania badania, jeden został usunięty ze wspomnianej listy, a u dwóch przeszczepienie zostało odroczone z uwagi na poprawę kliniczną. U wszystkich 5 pacjentów wymagających dodatkowego wsparcia tlenowego odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na nie.

Natomiast w próbie *Burgel 2021* podano, że w momencie rozpoczęcia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA 16 pacjentów (6,5%) znajdowało się na liście oczekujących na przeszczepienie z medianą okresu oczekiwania wynoszącą 128 (IQR: 14; 266) dni, a kolejnych 37 pacjentów (15,1%) było rozważanych jako kandydaci do włączenia do procedury transplantacyjnej w ciągu kolejnych 3 miesięcy. W momencie zakończenia obserwacji badania, tylko 2 pacjentów otrzymało przeszczepienie. 11 (73%) pacjentów z 15, którzy byli na liście oczekującej została z niej usunięta, a 36 (97%) z 37 pacjentów, którzy byli rozważani jako kandydaci do przeszczepienia na początku badania, nie spełniało dłużej kryteriów klinicznej ciężkości choroby wymaganych do przeszczepienia płuc.

W badaniu *Martin 2022* wykazano, że przed jego rozpoczęciem na liście transplantacyjnej znajdowało się 25,4% pacjentów, a 74,6% chorych było rozważanych jako kandydaci do umieszczenia na niej. Po roku od wdrożenia terapii ELX/TEZ/IVA+IVA już tylko 4% chorych znajdowało się na liście transplantacyjnej, podczas gdy 96,0% pacjentów nie spełniało już kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia płuc.

Ocena użyteczności zdrowotnej

W próbie *Beswick 2022* odnotowano znamiennej wzrost użyteczności zdrowotnej po 6 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ze średniej wartości 0,80 na 0,87, $p = 0,006$. Obserwowano zmiana była również istotna klinicznie.

Ocena produktywności i codziennej aktywności

W badaniu *Beswick 2022* po 6-miesięcznej terapii ELX/TEZ/IVA+IVA stwierdzono istotną poprawę w obrębie oceny prezenteizmu, pogorszenia aktywności oraz ogólnej utraty produktywności ($p \leq 0,049$) – nie odnotowano natomiast znamienych różnic w ocenie absenteizmu.

Stosowanie leków współtowarzyszących

W badaniu *Beswick 2022* wykazano, że dla wszystkich terapii współtowarzyszących odsetki chorób jest stosujących pozostały na podobnym poziomie. Z kolei w próbie *Burgel 2021* wykazano, że po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA odsetki chorych je stosujących uległy znamiennej redukcji, odpowiednio z 43,4% do 23,4% ($p < 0,0001$), z 28,1% do 19,8% ($p < 0,001$) i z 18,2% do 10,1% ($p < 0,0001$). Podobne dane odnaleziono również w próbie *Martin 2022*, gdzie odsetki chorych wymagających długookresowej terapii tlenowej, nieinwazyjnej wentylacji oraz żywienia dojelitowego po roku leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejszyły się odpowiednio z 73,0% do 30,0% ($p < 0,0001$), z 52,4% do 20,0% ($p < 0,0001$) i z 23,1% do 4,8%.

W próbie *Martin 2022* podano też, że w okresie 12 miesięcy poprzedzających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA odsetek chorych stosujących dożylnie antybiotyki wyniósł 93,7% (59/63). Po rozpoczęciu tego leczenia uległ on znamiennej ($p < 0,0001$) redukcji do 36,5% (23/63). Średnia liczba tych leków/pacjenta/rok wyniosła 73,3 (SD: 62,1), a po rozpoczęciu leczenia 11,1 (SD: 24,4) – była to redukcja o 86%, która była znamieną statystycznie ($p < 0,0001$).

Z kolei w badaniu *PROMISE* odnotowano istotne redukcje względem wartości wyjściowych po 6 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w odsetku chorych stosujących: wziewne antybiotyki (z 51% [248/486] na 33,8% [145/429], $p < 0,005$) azytromycynę (z 49,0% [238/486] na 44,5% [191/429], $p = 0,01$), sól hipertoniczną (z 75,7% [368/486] na 68,3% [293/429], $p < 0,005$) oraz domazę alfa (z 87,2% [424/486] na 81,6% [350/429], $p < 0,005$). Natomiast w badaniu *Gabillard-Lefort 2022* podano, że po 3 miesiącach analizowanej terapii liczba dni bez stosowania dożylnych antybiotyków wzrosła znamiennej ze średnio 68,2 (SD: 118,6) do 150 (SD: 138,8), $p < 0,001$.

Natomiast w próbie *Sosinski 2021* nie stwierdzono istotnych różnic pod względem stosowanych antybiotyków – zarówno wziewnych ($p = 0,10$), jak i doustnych/dożylnych ($p = 0,0857$), a także jakichkolwiek ($p = 0,549$).

Ocena skuteczności w czasie ciąży

W badaniu *O'Connor 2021* wykazano zmianę mediany ppFEV1 z 61% (zakres: 27-98) na 67% (zakres: 34-104) – mediana zmiany wyniosła 6 p.p. (zakres: 0-43) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 4 miesiące po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Nie zaobserwowano zaostrzeń wymagających hospitalizacji. Zmiana mediany BMI z 21 kg/m² (zakres: 16,9-29,47) na 22 kg/m² (zakres: 19,5-29,66).

Natomiast w próbie *Taylor-Cousar 2021* w czasie ciąży 5 kobiet było hospitalizowanych z powodu zaostrzeń chorób płuc, a 4 otrzymało dożylnie antybiotyki. Trzydzieści kobiet wymagało podania doustnych antybiotyków z powodu zaostrzeń płucnych. Żadne zaostrzenie nie zostało uznane za związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. U 5 kobiet, które przerwały wspomnianą terapię z uwagi na obawy o jej wpływ na płód, obserwowano pogorszenie (zmniejszenie spirometrii i/lub zaostrzone objawy), w tym jedna doświadczyła ciężkiego zaostrzenia płucnego z masywnym krwiopłuciem i spadku ppFEV1 z 73% do 47%. Dwie kobiety, które nie stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA na początku ciąży, rozpoczęły tą terapię w 3 trymestrze z powodu zaostrzenia choroby płuc/zatok.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

Większość odnotowanych w badaniu AURORA F/F miała charakter łagodny lub umiarkowany (58%-61% w obu grupach). Także w badaniu Keating 2018 AEs o łagodnym i umiarkowanym nasileniu stanowiły większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (79%), podobnie jak w badaniu KEPLER (77%-84%).

Biorąc pod uwagę ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, tylko w jednej z analizowanych prób (KEPLER) stwierdzono istotne różnice między grupą ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a PBO+TEZ/IVA+SoC – w pierwszej z nich ryzyko wystąpienia ciężkich AEs było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej, RR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,96),

$p = 0,0411$, $NNT = 10$ (95% CI: 6; 92). Podobne wnioskowanie w zakresie tej kategorii zdarzeń niepożądanych dała metaanaliza wszystkich analizowanych badań, w której wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkich AEs jest znacznie, o 58% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, $RR = 0,42$ (95% CI: 0,19; 0,96), $p = 0,0395$, $NNT = 16$ (95% CI: 9; 546). Poza tym, w żadnej z analizowanych prób nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości poszczególnych kategorii AEs, w tym jakichkolwiek AEs i AEs prowadzących do zakończenia leczenia, a także poszczególnych stopni nasilenia zdarzeń niepożądanych. Wnioskowanie to potwierdziły metaanalizy przeprowadzone na podstawie danych z uwzględnionych prób.

W większości poszczególnych AEs nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych ich doświadczających pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a PBO+TEZ/IVA+SoC – świadczą o tym wyniki pojedynczych badań, jak i przeprowadzone metaanalizy. Odnotowano natomiast, że w badaniu KEPLER ryzyko wystąpienia kaszlu było istotnie, o 52% mniejsze podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, $RR = 0,48$ (95% CI: 0,25; 0,93), $p = 0,0297$, $NNT = 8$ (95% CI: 4; 52). Odmienne wyniki w tym zakresie dała metaanaliza wszystkich badań, w której nie stwierdzono znamiennej różnicy w ocenie tego AE pomiędzy wyróżnionymi grupami leczenia. Dane z próby KEPLER wskazują także, że w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC istotnie częstsze są przypadki wysypki, $RR = 5,56$ (95% CI: 1,27; 24,37), $p = 0,0228$, $NNH = 10$ (95% CI: 6; 37). Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z prób AURORA F/F i KEPLER, która wykazała, że ryzyko występowania wysypki jest ponad 3-krotnie wyższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej, $RR = 3,22$ (95% CI: 1,08; 9,59), $p = 0,0361$, $NNH = 16$ (95% CI: 9; 114).

Zestawienie tabelaryczne wyników. Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką bold oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 28. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań > 1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
AEs, jakiegokolwiek	4 – 24 tyg.	3	$RR = 0,97$ (0,87; 1,08)
AEs, ciężkie	4 – 24 tyg.	2	$RR = 0,42$ (0,19; 0,96), $NNT = 16$ (9; 546)
AEs, prowadzące do zakończenia leczenia	4 – 24 tyg.	2	$RR = 0,43$ (0,07; 2,55)
AEs, łagodne nasilenie	4 – 24 tyg.	3	$RR = 1,08$ (0,85; 1,36)
AEs, umiarkowane nasilenie	4 – 24 tyg.	3	$RR = 0,83$ (0,56; 1,22)
AEs, 3 lub 4 stopień nasilenia (poważne)	4 – 24 tyg.	3	$RR = 0,80$ (0,33; 1,94),
AEs ciężkie związane z leczeniem	24 tyg.	1	$RR = 2,84$ (0,12; 68,17)
AEs związane z leczeniem	24 tyg.	1	$RR = 1,26$ (0,58; 2,74)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	4 – 24 tyg.	1	$RR = 1,01$ (0,20; 5,12),
Kaszlel	4 – 24 tyg.	3	$RR = 1,07$ (0,35; 3,25),
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	4 – 24 tyg.	3	$RR = 1,30$ (0,72; 2,35)
Ból jamy ustnej i gardła	4 – 24 tyg.	3	$RR = 1,78$ (0,82; 3,87)
Ból głowy	4 – 24 tyg.	3	$RR = 1,17$ (0,73; 1,89),
Krwiotłucie	4 – 24 tyg.	3	$RR = 0,53$ (0,21; 1,33)
Zwiększona objętość płwociny	4 – 24 tyg.	2	$RR = 1,38$ (0,15; 12,61)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 – 24 tyg.	2	$RR = 1,84$ (0,76; 4,47)
Wysypka	4 – 24 tyg.	2	$RR = 3,22$ (1,08; 9,59),, $NNH = 16$ (9; 114)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	4 – 24 tyg.	2	$RR = 3,95$ (0,86; 18,15),
Wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi	4 – 24 tyg.	2	$RR = 2,36$ (0,56; 9,95)
Biegunka	24 tyg.	1	$RR = 1,16$ (0,44; 3,05)
Aktywność AST lub ALT $> 3 \times$ GGN	4 tyg.	1	$RR = 8,52$ (0,47; 154,42)
Aktywność AST lub ALT $> 5 \times$ GGN	4 tyg.	1	$RR = 4,73$ (0,23; 96,30)
Aktywność AST lub ALT $> 1 \times$ i $\leq 3 \times$ GGN	4 tyg.	1	$RR = 0,67$ (0,15; 2,89)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Aktywność AST lub ALT > 3× i ≤5× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,67 (0,07; 6,28)
Aktywność AST lub ALT > 8× i ≤20× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)
Aktywność ALT > 1× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,12 (0,01; 2,68)
Aktywność ALT > 3× i ≤5× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,50 (0,10; 2,41)
Aktywność AST > 1× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,33 (0,02; 4,65)
Aktywność AST > 3× i ≤5× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,82 (0,10; 33,93)
Aktywność AST > 8× i ≤20× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 1× i ≤1,5× GGN	4 tyg.	1	RR = 2,55 (0,15; 44,03)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5× i ≤2× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 2× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,12 (0,01; 2,68)
Gorączka	4 tyg.	1	RR = 1,00 (0,12; 8,13)
Nudności	4 tyg.	1	RR = 0,33 (0,02; 4,65)
Zmęczenie	4 tyg.	1	RR = 3,27 (0,20; 54,22)
Wzrost aktywności AST	4 tyg.	1	RR = 2,55 (0,15; 44,03)
Nieprawidłowe oddychanie (<i>respiration abnormal</i>)	4 tyg.	1	RR = 1,82 (0,10; 33,93)
Wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>)	4 tyg.	1	RR = 1,09 (0,05; 24,13)

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia;

^ czcionką **bold** oznaczono wyn ki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Ogółem, w 2 na 39 parametrach bezpieczeństwa ocenionych w populacji F/F wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zastosowanie ocenianej terapii zmniejszało ryzyko wystąpienia AEs, m.in. ciężkich AEs), a tylko w 1 parametrze – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wysypka). Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥12 lat – porównanie pośrednie

AEs ogółem:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,97 (95% CI: 0,87; 1,08), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), NNH = 15 (95% CI: 9; 41), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0,79; 1,01), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

AEs związane z leczeniem (*related or possibly related*):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,74), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *AURORA F/F*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,09 (95% CI: 0,83; 1,43), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 1,15 (95% CI: 0,51; 2,62), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

Ciężkie (*serious*) AEs:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,96), NNT = 16 (95% CI: 9; 546), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,21), NNH = 17 (95% CI: 9; 140), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,28 (95% CI: 0,11; 0,69), NNT = 9 (95% CI: 5; 24), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).**

Ciężkie AEs związane z leczeniem:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 2,84 (95% CI: 0,12; 68,17), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *AURORA F/F*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 3,19 (95% CI: 0,13; 76,36), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Schwarz 2020*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0, 01; 79,66), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,43 (95% CI: 0,07; 2,55), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 0,75 (95% CI: 0,33; 1,71), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,57 (95% CI: 0,08; 4,06), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,01 (95% CI: 0,20; 5,12), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Keating 2018 i KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 2,98 (95% CI: 0,81; 10,97), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,34 (95% CI: 0,04; 2,72), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs o łagodnym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,08 (95% CI: 0,85; 1,36), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 0,90 (95% CI: 0,75; 1,09), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 1,19 (95% CI: 0,88; 1,61), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs o umiarkowanym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,83 (95% CI: 0,56; 1,22), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018, KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,20 (95% CI: 0,99; 1,46), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,69 (95% CI: 0,45; 1,06), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia - poważne (severe):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,80 (95% CI: 0,33; 1,94), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *AURORA F/F, Keating 2018 i KEPLER*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,07), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,64 (95% CI: 0,23; 1,76), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

Wykonanie porównania pośredniego pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a PBO+SoC było możliwe dla oceny ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: utrudnione oddychanie (*respiration abnormal*), kaszel, ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zwiększenie ilości płwociny, gorączka, krwioplucie, ból jamy ustnej i gardła, zmęczenie, nudności, biegunka, nieżyt nosa, wysypka, zwiększona aktywność ALT (w zakresie $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN), zwiększona aktywność AST (w zakresie $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN oraz $>8 \times$ GGN), zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej (w zakresie $>1,5 \times$ GGN do $\leq 2 \times$ GGN oraz $>2 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN). Wszystkie wykonane analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia wymienionych powyżej AEs u chorych otrzymujących terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w porównaniu do chorych otrzymujących standardowe leczenie objawowe (PBO+SoC).

Zestawienie tabelaryczne wyników Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań klinicznych z randomizacją,

w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 29. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją (metaanalizach – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
AEs, jakiegokolwiek	Do 24 tyg.	3 vs 3	RR = 0,89 (0,79; 1,01)
AEs o możliwym lub ustalonym związku z leczeniem	Do 24 tyg.	1 vs 2	RR = 1,15 (0,51; 2,62)
AEs, ciężkie	Do 24 tyg.	3 vs 3	RR = 0,28 (0,11; 0,69), NNT = 9 (5; 24)
AEs, ciężkie, związane z leczeniem	Do 8 tyg.	1 vs 1	RR = 0,89 (0,01; 79,66)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	Do 24 tyg.	2 vs 3	RR = 0,57 (0,08; 4,06)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	Do 24 tyg.	2 vs 2	RR = 0,34 (0,04; 10,97)
AEs, łagodne nasilenie	Do 24 tyg.	3 vs 2	RR = 1,19 (0,88; 1,61)
AEs, umiarkowane nasilenie	Do 24 tyg.	3 vs 2	RR = 0,69 (0,45; 1,06)
AEs, 3 lub 4 stopień nasilenia – poważne	Do 24 tyg.	3 vs 2	RR = 0,64 (0,23; 1,76)
Utrudnione oddychanie (<i>respiration abnormal</i>)	Do 24 tyg.	1 vs 2	RR = 2,15 (0,10; 44,22)
Kaszel	Do 24 tyg.	3 vs 3	RR = 0,88 (0,28; 2,75)
Ból głowy	Do 24 tyg.	3 vs 3	RR = 1,20 (0,66; 2,20)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Do 24 tyg.	3 vs 3	RR = 1,12 (0,55; 2,26)
Zwiększenie ilości płwociny	Do 24 tyg.	2 vs 3	RR = 1,18 (0,12; 11,17)
Gorączka	Do 24 tyg.	1 vs 2	RR = 0,87 (0,10; 7,47)
Krwioplucie	Do 24 tyg.	3 vs 2	RR = 0,44 (0,16; 1,26)
Ból jamy ustnej i gardła	Do 24 tyg.	3 vs 1	RR = 1,39 (0,54; 3,54)
Zmęczenie	Do 24 tyg.	1 vs 2	RR = 1,67 (0,10; 29,34)
Nudności	Do 24 tyg.	1 vs 3	RR = 0,45 (0,03; 6,62)
Biegunka	Do 24 tyg.	1 vs 3	RR = 0,85 (0,27; 2,64)
Nieżyt nosa	Do 24 tyg.	1 vs 1	RR = 0,56 (0,02; 13,84)
Wysypka	Do 24 tyg.	2 vs 1	RR = 1,02 (0,21; 4,82)
Zwiększona aktywność ALT >3× GGN do ≤5× GGN	Do 24 tyg.	1 vs 1	RR = 0,27 (0,02; 4,44)
Zwiększona aktywność AST >3× GGN do ≤5× GGN	Do 24 tyg.	1 vs 1	RR = 4,36 (0,17; 109,06)
Zwiększona aktywność AST >8× GGN	Do 24 tyg.	1 vs 1	RR = 0,224 (0,003; 17,088)
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN	Do 24 tyg.	1 vs 1	RR = 1,12 (0,04; 31,36)
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN	Do 24 tyg.	1 vs 1	RR = 0,050 (0,002; 1,650)

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia;

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Ogółem, na 28 parametry bezpieczeństwa ocenione w populacji F/F, w żadnym z porównań nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a 1 wynik był statystycznie istotny na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zastosowanie ocenianej terapii zmniejszyło ryzyko wystąpienia ciężkich AEs). Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

Kaftrio + Kalydeco; populacja homozygot F/F oraz heterozygot F/MF w wieku 6-11 lat

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów (98,5%), ale znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych – zdarzenia o ciężkim nasileniu (ang. severe) odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast łagodne zdarzenia niepożądane występowały u 54,5% ocenianych pacjentów. Tylko w przypadku 4 (6,1%) pacjentów obserwowane zdarzenia niepożądane uznano

za związane z leczeniem. Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast w trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu. Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u 1 (1,5%) pacjenta, natomiast u kolejnego konieczne było czasowe wstrzymanie terapii. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano kaszel (42,4% pacjentów), ból głowy (24,2% pacjentów) oraz gorączkę (21,2%). Nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych AST lub ALT odnotowano u niewielkiego odsetka pacjentów – wzrost tych wartości powyżej trzykrotności górnej granicy normy obserwowano u około 11% chorych.

Tabela 30. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F i F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, 6-11 lat; badanie AURORA 6-11

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, n (%) N = 66
AEs ogółem	24 tyg.	65 (98,5%)
AEs niezwiązane z leczeniem	24 tyg.	16 (24,2%)
AEs o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem	24 tyg.	16 (24,2%)
AEs o prawdopodobnie związku z leczeniem	24 tyg.	29 (43,9%)
AEs związane z leczeniem	24 tyg.	4 (6,1%)
AEs łagodne	24 tyg.	36 (54,5%)
AEs umiarkowane	24 tyg.	28 (42,4%)
AEs o ciężkim nasileniu	24 tyg.	1 (1,5%)
SAEs	24 tyg.	1 (1,5%)
AEs prowadzące do zgonu	24 tyg.	0 (0,0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	24 tyg.	1 (1,5%)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	24 tyg.	1 (1,5%)
Kaszel	24 tyg.	28 (42,4%)
Ból głowy	24 tyg.	16 (24,2%)
Gorączka	24 tyg.	14 (21,2%)
Ból gardła	24 tyg.	12 (18,2%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 tyg.	11 (16,7%)
Nieżyt nosa	24 tyg.	10 (15,2%)
Wysypka	24 tyg.	8 (12,1%)
Ból brzucha	24 tyg.	8 (12,1%)
Wydzielina z nosa (<i>rhinorrhea</i>)	24 tyg.	8 (12,1%)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	24 tyg.	8 (12,1%)
Wzrost aktywności ALT	24 tyg.	7 (10,6%)
Biegunka	24 tyg.	7 (10,6%)
Grypa	24 tyg.	7 (10,6%)
Wymioty	24 tyg.	7 (10,6%)

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja homozygot F/F w wieku ≥ 12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W próbie *Carnovale 2022* nie stwierdzono przypadków przerwania leczenia ani rezygnacji z kontynuowania terapii przez pacjentów. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z preparatem ELX/TEZ/IVA, np. wysypka skórna, ból jąder, nadciśnienie tętnicze, ból głowy, lęk czy depresja. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, układu krzepnięcia, funkcji wątroby, moczu). W okresie obserwacji nie wystąpił żaden zgon.

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥ 12 lat – porównanie bezpośrednie

Większość odnotowanych w badaniu *AURORA F/MF* zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (33,2%) lub umiarkowany (50,5%) i ustąpiła w trakcie trwania próby. Podobnie było w przypadku badania *Keating 2018*, w którym AEs o łagodnym nasileniu stwierdzono u 54,5%, a o umiarkowanym u 33,3% pacjentów.

Biorąc pod uwagę dane z pojedynczych prób, tylko w badaniu *AURORA F/MF* odnotowano istotne różnice między ELX/TEZ/IVA+IVA, a SoC – w pierwszej grupie ryzyko wystąpienia **AEs w stopniu umiarkowanym** było istotnie niższe, RR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,97), p = 0,0189, NNT = 9 (95% CI: 5; 49). W przypadku pozostałych kategorii ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek AEs, zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia czy AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważnych, odnotowane między grupami różnice nie były znamienne statystycznie.

Przeprowadzone metaanalizy danych z badań *AURORA F/MF* i *Keating 2018* wykazały z kolei, że ryzyko wystąpienia **ciężkich AEs** i **zdarzeń o umiarkowanym nasileniu** jest istotnie, o odpowiednio 37% i 21% mniejsze podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu SoC, odpowiednio RR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,96), p = 0,0315, NNT = 13 (95% CI: 7; 152) i RR = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,94), p = 0,0078, NNT = 8 (95% CI: 5; 29).

Dla większości stwierdzonych AEs nie odnotowano istotnych różnic między terapią ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do leczenia SoC. W przypadku badania *Keating 2018* żadna z odnotowanych różnic między interwencjami nie była znamienna. Z kolei w próbie *AURORA F/MF* istotnie rzadziej podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA występowały: **kaszel** (RR = 0,44 [95% CI: 0,31; 0,63], p < 0,0001, NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), **krwioplucie** (RR = 0,39 [95% CI: 0,20; 0,76], p = 0,0060, NNT = 12 [95% CI: 8; 37]) oraz **zmęczenie** (RR = 0,45 [95% CI: 0,21; 0,96], p = 0,0388, NNT = 19 [95% CI: 10; 212]). Znamienne częstsze w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA było natomiast **zwiększenie aktywności aminotransferaz**, RR = 2,74 (95% CI: 1,25; 6,00), p = 0,0120, NNH = 15 (95% CI: 9; 55).

Przeprowadzone metaanalizy danych z obu prób wykazały natomiast, że ryzyko **krwiopłucia** oraz **zmęczenia** jest istotnie, odpowiednio o 59% i 64% niższe w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), p = 0,0050, NNT = 12 (95% CI: 8; 36) i RR = 0,36 (95% CI: 0,18; 0,74), p = 0,0053, NNT = 14 (95% CI: 8; 43). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, w których możliwe było wykonanie metaanaliz (zwiększona objętość płwociny, ból głowy, kaszel, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła oraz wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi), nie stwierdzono znamiennych różnic między analizowanymi grupami.

Zestawienie tabelaryczne wyników. Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 31. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF ≥ 12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
AEs, jakiegokolwiek	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,96 (0,92; 1,01)
AEs, ciężkie	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,63 (0,41; 0,96), NNT = 13 (7; 152)
AEs, prowadzące do zakończenia leczenia	24 tyg.	1	RR = 4,98 (0,24; 102,99)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
AEs, łagodne nasilenie	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,28 (0,97; 1,70)
AEs, umiarkowane nasilenie	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,79 (0,67; 0,94), NNT = 8 (5; 29)
AEs, 3 lub 4 stopień nasilenia (poważne)	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,14 (0,61; 2,13)
AEs, zagrażające życiu	24 tyg.	1	RR = 0,33 (0,01; 8,09)
AEs, prowadzące do zgonu	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
AEs jakiegokolwiek, z wyłączeniem zaostrzeń płucnych	24 tyg.	1	RR = 1,00 (0,94; 1,05)
AEs ciężkie, z wyłączeniem zaostrzeń płucnych	24 tyg.	1	RR = 1,24 (0,66; 2,33)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	4 tyg.	1	RR = 2,95 (0,15; 56,90)
Zgony	4 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
Zwiększona objętość płwociny	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,01 (0,70; 1,48)
Ból głowy	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,11 (0,72; 1,72)
Kaszel	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,07 (0,13; 9,10)
Biegunka	4 – 24 tyg.	2	RR = 1,65 (0,91; 2,99)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,95 (0,57; 1,59)
Ból jamy ustnej i gardła	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,78 (0,46; 1,32)
Krwioplucie	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,41 (0,22; 0,76), NNT = 12 (8; 36)
Zmęczenie	4 – 24 tyg.	2	RR = 0,36 (0,18; 0,74), NNT = 14 (8; 43)
Wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi	4 – 24 tyg.	2	RR = 2,08 (0,99; 4,39)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 tyg.	1	RR = 1,09 (0,63; 1,87)
Wysypka	24 tyg.	1	RR = 1,68 (0,87; 3,25)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	24 tyg.	1	RR = 2,74 (1,25; 6,00), NNH = 15 (9; 55)
Aktywność AST lub ALT > 3× GGN	24 tyg.	1	RR = 1,45 (0,69; 3,04)
Aktywność AST lub ALT > 5× GGN	24 tyg.	1	RR = 1,66 (0,40; 6,85)
Aktywność AST lub ALT > 8× GGN	24 tyg.	1	RR = 1,49 (0,25; 8,84)
Aktywność AST lub ALT > 1× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,86 (0,30; 2,44)
Aktywność ALT > 1× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,38 (0,07; 1,97)
Aktywność AST > 1× i ≤3× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,71 (0,41; 7,20)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 1× i ≤1,5× GGN	4 tyg.	1	RR = 0,57 (0,04; 8,33)
Stężenie bilirubiny całkowitej > 3× i ≤10× GGN	4 tyg.	1	RR = 1,77 (0,08; 40,40)
Gorączka	4 tyg.	1	RR = 0,57 (0,04; 8,33)
Nudności	4 tyg.	1	RR = 0,29 (0,03; 2,83)
Zatkanie nosa	4 tyg.	1	RR = 0,57 (0,09; 3,55)
Wzrost aktywności AST	4 tyg.	1	RR = 1,77 (0,08; 40,40)
Nieprawidłowe oddychanie (<i>respiration abnormal</i>)	4 tyg.	1	RR = 1,77 (0,08; 40,40)
Wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>)	4 tyg.	1	RR = 1,77 (0,08; 40,40)
Ciśnienie tętnicze krwi > 140 mmHg	24 tyg.	1	RR = 1,42 (0,55; 3,66)
Ciśnienie tętnicze krwi > 140 mmHg i > 10 mmHg wzrost względem wartości wyjściowej	24 tyg.	1	RR = 2,65 (0,71; 9,86)
Ciśnienie tętnicze krwi > 90 mmHg	24 tyg.	1	RR = 0,85 (0,29; 2,49)
Ciśnienie tętnicze krwi > 90 mmHg i > 10 mmHg wzrost względem wartości wyjściowej	24 tyg.	1	RR = 0,75 (0,17; 3,29)
≥1 AE w postaci wzrostu ciśnienia tętniczego	24 tyg.	1	RR = 0,50 (0,05; 5,44)

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia;

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Ogółem, w 4 na 43 parametry bezpieczeństwa ocenione w populacji F/MF wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zastosowanie ocenianej terapii zmniejszało ryzyko wystąpienia AEs, m.in. ciężkich AEs), a tylko w 1 parametrze – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zwiększona aktywność aminotransferaz). Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

Kaftrio + Kalydeco +SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF w wie-ku 6-11 lat – porównanie bezpośrednie

Większość odnotowanych w badaniu *GALILEO* w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zdarzeń niepożądanych w takcie leczenia (TEAEs) miała charakter łagodny (50,0%) lub umiarkowany (26,7%).

W badaniu tym odnotowano istotne różnice między ELX/TEZ/IVA+IVA, a PBO+SoC w zakresie ryzyka wystąpienia **jakichkolwiek TEAEs**, które było istotnie statystycznie niższe, RR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p = 0,0332, NNT = 8 (95% CI: 4; 64) oraz **TEAEs w stopniu umiarkowanym**, które było znamienne niższe, RR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,92), p = 0,0222, NNT = 5 (95% CI: 3; 25).

W przypadku pozostałych kategorii ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym TEAEs prowadzących do przerwania oraz zakończenia leczenia czy TEAEs poważnych oraz ciężkich odnotowane między grupami różnice nie były znamienne statystycznie.

Istotnie rzadziej w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy PBO+SoC występowały **kaszel**: RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), p = 0,0297, NNT = 6 (95% CI: 3; 35); **ból brzucha**: RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76), p = 0,0111, NNT = 6 (95% CI: 4; 16); **ból jamy ustnej i gardła**: RR = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,86), p = 0,0270, NNT = 7 (95% CI: 4; 31) oraz **zaostrenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym**: RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,46), p = 0,0066, NNT = 5 (95% CI: 3; 8).

Zestawienie tabelaryczne wyników. Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie badania *GALILEO* w 24-tygodniowym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 32. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF; 6-11 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania bezpośredniego z badania GALILEO

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
TEAEs, jakiegokolwiek	24 tyg.	1	RR = 0,86 (0,74; 0,99), NNT = 8 (4; 64)
TEAEs, łagodne nasilenie	24 tyg.	1	RR = 1,17 (0,80; 1,73)
TEAEs, umiarkowane nasilenie	24 tyg.	1	RR = 0,56 (0,34; 0,92), NNT = 5 (3; 25)
TEAEs, poważne (<i>severe</i>)	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,15; 6,99)
TEAEs, zagrażające życiu	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
TEAEs, prowadzące do zgonu	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
TEAEs, niezwiązane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 0,72 (0,38; 1,37)
TEAEs, prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 0,60 (0,30; 1,20)
TEAEs, możliwie związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 1,16 (0,73; 1,85)
TEAEs, związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,15; 6,99)
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	24 tyg.	1	RR = 0,45 (0,15; 1,39)
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs związane z leczeniem	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,07; 15,88)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	24 tyg.	1	RR = 3,05 (0,13; 73,40)
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	24 tyg.	1	RR = 15,25 (0,89; 261,16)
Zgony	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
Ból głowy	24 tyg.	1	RR = 1,53 (0,81; 2,89)
Kaszel	24 tyg.	1	RR = 0,55 (0,32; 0,94), NNT = 6 (3; 35)
Zapalenie nosa i gardła	24 tyg.	1	RR = 0,79 (0,31; 1,99)
Kaszel produktywny	24 tyg.	1	RR = 1,19 (0,42; 3,32)
Wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>)	24 tyg.	1	RR = 1,02 (0,38; 2,72)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Wysypka	24 tyg.	1	RR = 2,03 (0,53; 7,76)
Ból brzucha	24 tyg.	1	RR = 0,30 (0,12; 0,76), NNT = 6 (4; 16)
Ból jamy ustnej i gardła	24 tyg.	1	RR = 0,25 (0,08; 0,86), NNT = 7 (4; 31)
Zaostrzenie objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym	24 tyg.	1	RR = 0,06 (0,01; 0,46), NNT = 5 (3; 8)
ALT i/lub AST >3×GGN	24 tyg.	1	RR = 2,71 (0,76; 9,73)
ALT i/lub AST >5×GGN	24 tyg.	1	RR = 3,05 (0,33; 28,50)
ALT i/lub AST >8×GGN	24 tyg.	1	RR = 3,05 (0,13; 73,40)
ALT i/lub AST >3×GGN i całkowita bilirubina >2×GGN	24 tyg.	1	zdarzenia nie wystąpiły
Podwyższona aktywność transaminaz	24 tyg.	1	RR = 2,03 (0,53; 7,76)

[^] czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Ogółem, w 6 na 25 parametrów bezpieczeństwa ocenionych w populacji F/MF w wieku 6-11 lat wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja heterozygot F/MF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W badaniu *Carnovale 2021* nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które prowadziły do przerwania terapii. Żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia. Nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, układu krzepnięcia, próbach wątrobowych, analizie moczu), parametrach życiowych ani badaniu fizykalnym związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA. W trakcie trwania badania nie wystąpił żaden zgon.

Kaftrio + Kalydeco + SoC vs TEZ + IVA + SoC lub IVA + SoC; populacja heterozygot F/RF oraz F/G w wieku ≥12 lat – porównanie bezpośrednie

Ogółem, przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane odnotowano u 66,7% chorych otrzymujących terapię trójlekową oraz u 65,9% chorych otrzymujących aktywną kontrolę (IVA lub TEZ/IVA) – różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i ogólnie profil bezpieczeństwa terapii trój- oraz dwulekowej/jednolekowej był zbliżony. Większość obserwowanych AEs miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz infekcyjne zaostrzenia choroby w objawach płucnych występowały z podobną częstością w analizowanych grupach terapii. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu pacjenta w wyniku pojawienia się AEs.

Najczęściej obserwowanymi w badaniu zdarzeniami niepożądanymi były przypadki bólu głowy, występujące u 8,3% chorych z grupy terapii trójlekowej oraz u 15,1% chorych z grupy kontrolnej – różnice te nie były istotne statystycznie. Kaszel, infekcyjne zaostrzenia mukowiscydozy oraz nudności występowały z kolei istotnie, około 5-krotnie rzadziej po zastosowaniu terapii trójlekowej: RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,53), p = 0,0026,

NNT = 9 (95% CI: 6; 19) w przypadku kaszlu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,75), p = 0,0160, NNT = 13 (95% CI: 8; 47) w ocenie infekcyjnych zaostrzeń mukowiscydozy, oraz RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,96), p = 0,0445, NNT = 18 (95% CI: 10; 149) w ocenie nudności.

W przypadku oceny skurczowego ciśnienia krwi, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w jego zmianie, zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach (p = 0,1979 oraz p = 0,0957). Analogiczne zmiany były istotne w ocenie rozkurczowego ciśnienia krwi: MD = 2,20 (95% CI: 0,29; 4,11), p = 0,0236 po 4 tygodniach oraz MD = 2,20 (95% CI: 0,08; 4,32), p = 0,0423 po 8 tygodniach. Odsetek pacjentów, u których skurczowe ciśnienie krwi uległo zwiększeniu do > 140 mmHg, lub zwiększeniu do takiej wartości i jednocześnie wzroście od wartości wyjściowej o > 10 mmHg, nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (p = 0,4479 oraz p = 0,7992), ale analogiczne wartości dla rozkurczowego ciśnienia krwi (wzrost > 90 mmHg lub wzrost > 90 mmHg i >5 mmHg od wartości wyjściowej) były istotne: RR = 2,62 (95% CI: 1,06; 6,48), p = 0,0365, NNH = 13 (95% CI: 7; 105) oraz RR = 12,79 (95% CI: 1,70; 96,25), p = 0,0133, NNH = 11 (95% CI: 7; 25).

Tabela 33. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/RF i F/G ≥12 lat; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie AURORA F/RF F/G.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Kategorie zdarzeń niepożądanych			
AEs ogółem	8 tyg.	1	1,01 (0,85; 1,20) p = 0,8928
AEs o łagodnym nasileniu	8 tyg.	1	1,11 (0,83; 1,48) p = 0,4894
AEs o umiarkowanym nasileniu	8 tyg.	1	0,82 (0,51; 1,32) p = 0,4221
AEs o poważnym (<i>severe</i>) vs nasileniu	8 tyg.	1	1,19 (0,33; 4,34) p = 0,7887
AEs zagrażające życiu	8 tyg.	1	0,95 (0,02; 47,76) p = 0,9816
Ciężkie AEs (<i>serious</i>)	8 tyg.	1	0,43 (0,16; 1,21) p = 0,1116
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	8 tyg.	1	0,27 (0,06; 1,29) p = 0,1009
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	8 tyg.	1	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5438
AEs prowadzące do zgonu	8 tyg.	1	0% vs 0%
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
Ból głowy	8 tyg.	1	0,55 (0,27; 1,11) p = 0,0974
Zwiększona aktywność ALT	8 tyg.	1	16,23 (0,95; 278,34) p = 0,0546
Zwiększona aktywność AST	8 tyg.	1	16,23 (0,95; 278,34) p = 0,0546
Ból brzucha	8 tyg.	1	3,34 (0,71; 15,78) p = 0,1278
Zwiększona ilość płwociny	8 tyg.	1	0,72 (0,26; 2,01) p = 0,5248
Biegunka	8 tyg.	1	0,60 (0,20; 1,78) p = 0,3532
Kaszel	8 tyg.	1	0,16 (0,05; 0,53) p = 0,0026 NNT = 9 (6; 19)
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	8 tyg.	1	0,22 (0,06; 0,75) p = 0,0160 NNT = 13 (8; 47)
Nudności	8 tyg.	1	0,21 (0,05; 0,96) p = 0,0445 NNT = 18 (10; 149)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [#]	Liczba badań	Wynik* (95% CI)
Jakiegokolwiek AEs obejmujące wysypkę [^]	8 tyg.	1	0,76 (0,21; 2,78) p = 0,6825
Jakiegokolwiek AEs związane z podwyższoną aktywnością aminotransferazy	8 tyg.	1	7,64 (0,97; 60,18) p = 0,0536
Wyniki badań laboratoryjnych			
AST lub ALT >3 × GGN	8 tyg.	1	1,97 (0,37; 10,55) p = 0,4294
AST lub ALT >5 × GGN	8 tyg.	1	0,98 (0,06; 15,56) p = 0,9909
AST lub ALT >8 × GGN	8 tyg.	1	2,95 (0,12; 71,78) p = 0,5061
AST lub ALT >3 × GGN oraz całkowita bilirubina >2 × GGN	8 tyg.	1	-
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	8 tyg.	1	7,64 (0,97; 60,18) p = 0,0536
SAEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT	8 tyg.	1	-
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT prowadzące do czasowego przerwania leczenia	8 tyg.	1	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4820
AEs związane ze wzrostem aktywności AST lub ALT prowadzące do zakończenia leczenia	8 tyg.	1	2,86 (0,12; 69,67) p = 0,5180
Skurczowe ciśnienie krwi			
Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]	8 tyg.	1	MD = 1,10 (-2,47; 4,67) p = 0,5463
Zmiana w 4 tygodniu (SD)	4 tyg.	1	MD = 1,90 (-0,99; 4,79) p = 0,1979
Zmiana w 8 tygodniu (SD)	8 tyg.	1	MD = 2,50 (-0,44; 5,44) p = 0,0957
>140 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 1,31 (0,65; 2,65) p = 0,4508 RD = 0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4479
>140 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >10 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 1,15 (0,40; 3,32) p = 0,7992 RD = 0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,7988
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia			
Średnia wartość wyjściowa (SD) [mmHg]	8 tyg.	1	MD = -0,10 (-2,44; 2,24) p = 0,9334
Zmiana w 4 tygodniu (SD)	4 tyg.	1	MD = 2,20 (0,29; 4,11) p = 0,0236
Zmiana w 8 tygodniu (SD)	8 tyg.	1	MD = 2,20 (0,08; 4,32) p = 0,0423
>90 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 2,62 (1,06; 6,48) p = 0,0365 NNH = 13 (7; 105)
>90 mmHg oraz wzrost od wartości wyjściowej o >5 mmHg, n/N	8 tyg.	1	RR = 12,79 (1,70; 96,25) p = 0,0133 NNH = 11 (7; 25)

+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia;

czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie (p < 0,05), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja heterozygot F/G lub F/RF w wieku ≥12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja F/MF i F/F w wieku ≥ 12 lat – faza wydłużona badań AURORA F/MF i AURORA F/F (AURORA OLE)

W fazie wydłużonej (*Griese 2021*) co najmniej jedno AEs wystąpiło u 93,1% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15,8% pacjentów. Jak podali badacze, większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz były zbliżone do tych, które obserwowano w badaniach *AURORA F/MF* i *AURORA F/F*. Cechowała je także podobna lub niższa częstość w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w porównaniu do pierwszego z tych badań. Do najczęściej odnotowanych AEs podczas fazy OLE należały: kaszel (44,3/100 pacjento-lat) i ból jamy ustnej i gardła (25,7/100 pacjento-lat). 7 (1,4%) chorych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych – 4 z powodu AEs związanych z wątrobą, 1 z powodu depresji, 1 z uwagi na wysypkę oraz 1 w związku z wystąpieniem szumu w uszach i urazu. W dalszym okresie leczenia (łącznie 120 tygodni, *Daines 2021*) jakiegokolwiek AEs odnotowano u większości (98,4%) pacjentów, ale znaczna większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego – zdarzenia o ciężkim nasileniu, lub zagrażające życiu pacjenta obserwowano jedynie u około 17% leczonych pacjentów. Ciężkie (ang. *serious*) AEs odnotowano u około 25% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia były rzadkie i dotyczyły jedynie około 2% ocenianych chorych. W fazie OLE odnotowano jeden przypadek zgonu, z powodu toksycznych efektów terapii oksykodonem – przypadek nie został uznany za związany z ocenianym leczeniem. Najczęściej w dłuższym etapie fazy OLE obserwowano infekcyjne zaostrzenia płucne (37,7%), a w dalszej kolejności kaszel (36,2%), ból gardła (26,1%), ból głowy (24,5%) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (22,5%). Ogólne zwiększenie aktywności transaminaz odnotowano u 12,8% pacjentów: 7 (1,4%) przerwało czasowo leczenie, a 4 (0,8%) zakończyło leczenie z powodu tych zdarzeń, natomiast zdarzenia wysypki odnotowano u około 14,6% pacjentów i 1 (0,2%) chory zakończył leczenie z ich powodu.

Kaftrio + Kalydeco; populacja F/x w wieku 6-11 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W publikacji *Anderson 2021* nie podano informacji na temat punktów końcowych bezpieczeństwa. Wskazano jedynie, że w 3 przypadkach interakcje lekowe były przyczyną modyfikacji dawki preparatu.

Kaftrio + Kalydeco + SoC; populacja F/x w wieku ≥ 12 lat – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Informacje na temat profilu bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA odnaleziono jedynie w 7 próbach (*Birmingham 2021*, *Burgel 2021*, *Djavid 2021*, *Keyte 2022*, *Martin 2022*, *O'Shea 2020* i *Stylemans 2022*). W badaniach tych podkreślono, że analizowane leczenie było dobrze tolerowane i w większości przypadków nie stwierdzono przerwania ani zakończenia leczenia z powodu pojawiających się AEs. Tylko w 2 próbach (*Keyte 2022* i *Stylemans 2022*) odnotowano odpowiednio wysypkę, zapalenie płuc i zakażenie oraz polekowe uszkodzenie wątroby, potwierdzone biopsją, które skutkowały odpowiednio zakończeniem i przerwaniem terapii. Natomiast w próbie *Birmingham 2021* u 1 chorego zaobserwowano ciężkie AEs (zapalenie trzustki i zespół dystalnej niedrożności jelit), które wymagały hospitalizacji. Z kolei w próbie *O'Shea 2020* czasowo przerwano leczenie z powodu ostrego uszkodzenia nerek, które jednak nie było związane z ELX/TEZ/IVA+IVA. Najczęstszym AE, które uznawano za potencjalnie związane z terapią ELX/TEZ/IVA+IVA była wysypka. Ogólnie obserwowane zdarzenia niepożądane były łagodne.

Ocena bezpieczeństwa w czasie ciąży

Informacje takie zaprezentowano w badaniach *Taylor-Cousar 2021* i *O'Connor 2021*. W pierwszej z nich podano, że zgłoszono 28 komplikacji ciąży u 21 kobiet, które uznano za niezwiązane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA. Wśród zdarzeń, które stwierdzono u więcej niż 1 kobiety były: cukrzyca ciążowa (n = 2), stan przedrzucawkowy (n = 2), przedwczesny poród (n = 2) oraz konieczność wykonania cesarskiego cięcia z przyczyn matczynych (n = 4) np. stan przedrzucawkowy, nieudane wywołanie porodu czy zapalenie błon płodowych. Jeden epizod zapalenia pęcherzyka żółciowego wymagający cholecystektomii oceniono jako związany ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA, a epizod stanu przedrzucawkowego u matki z wartością ppFEV1 po ELX/TEZ/IVA+IVA wynoszącą 29% i otrzymującej 5 leków z powodu *M. abscessus* w momencie poczęcia został oceniony jako możliwie związane z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wśród 2 kobiet, które rozpoczęły leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA w momencie laktacji (bez ekspozycji okołociążowej), u 1 wystąpiła cukrzyca ciążowa i nadciśnienie ciążowe. Ponadto zgłoszono 5 powikłań poporodowych u matek stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA – wszystkie oceniono jako niezwiązane z używaniem tej terapii.

29 ciąż, podczas których matki stosowały ELX/TEZ/IVA+IVA w trakcie całego lub części okresu ich trwania, zakończyły się żywymi porodami. 7 ciąż (bez komplikacji) były 2 lub 3 trymestrze w momencie tworzenia publikacji. Łącznie zgłoszono 4 poronienia w pierwszym trymestrze u kobiet leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA (8,9% wszystkich ciąż), z których 1 została uznana za niewiadomego związku ze wspomnianą terapią. Pięć niemowląt narażonych na ekspozycję na ELX/TEZ/IVA+IVA urodziło się przedwcześnie (przed 37 tygodniem ciąży) – żaden z tych przypadków nie został uznany za związany z prowadzoną terapią. Także żadne powikłanie

odnotowano u niemowląt nie zostało uznane za związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA przez matkę. Nie stwierdzono żadnych powikłań u dzieci podczas karmienia piersią.

W próbie *O'Connor 2021* podano tylko, że odnotowano 1 poronienie, która mogło lub nie było związane ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego preparatu Kaftrio, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do preparatu Kaftrio (*URPL 2022*).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono ulotkę dla preparatu Trikafta (nazwa preparatu skojarzonego iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor na rynku amerykańskim), z ogólnymi uwagami dotyczącymi bezpieczeństwa leku – najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 5\%$, oraz z częstością wyższą względem grupy placebo w badaniach klinicznych $\geq 1\%$) były: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzrost aktywności ALT, zator nosa (ang. *nasal congestion*), wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, wzrost aktywności AST, nieżyt nosa (ang. *rhinorrhea*), katar (ang. *rhinitis*), grypa, zapalenie zatok oraz wzrost stężenia bilirubiny we krwi. Zalecono w niej także, aby wykonać badania parametrów wątroby (AST, ALT i bilirubina) przed rozpoczęciem leczenia tym produktem, a następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a później co rok. U pacjentów z chorobami wątroby i dróg żółciowych w wywiadzie lub podwyższonymi wynikami badań dotyczących wątroby konieczne może być rozważenie częstszego monitorowania. Podawanie leku powinno zostać przerwane w sytuacji stwierdzenia aktywności ALT lub AST $> 5 \times$ GGN bądź aktywności ALT lub AST $> 3 \times$ GGN połączonej ze stężeniem bilirubiny $> 2 \times$ GGN. Po ustąpieniu podwyższonej aktywności aminotransferaz trzeba rozważyć korzyści i ryzyka wznowienia omawianej terapii. Ponadto wskazano, że nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Trikafta z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyna czy ziele dziurawca), gdyż wpływają one zmniejszająco na ekspozycję na iwakaftor i przypuszcza się, że w podobny sposób mogą one wpływać na eleksakaftor i tezakaftor. Zaznaczono też, że u dzieci i młodzieży, które otrzymywały schematy leczenia z iwakaftorem zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy, dlatego też wskazane jest stosowanie badań wyjściowych i kontrolnych w tym zakresie w tej grupie wiekowej rozpoczynającej leczenie preparatem Trikafta (*FDA 2019*).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) w podsumowaniu informacji dotyczących preparatu Kaftrio podano, że najczęściej (u więcej niż 1/10 chorych) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, biegunka oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym infekcje nosa i gardła). Wysypka mogła się pojawić podczas leczenia i w niektórych przypadkach była ciężka (*EMA 2022*). Przejrzano również sprawozdania z komisji PRAC – odnaleziono informację o zaktualizowaniu sekcji poświęconej opisowi bezpieczeństwa w Charakterystyce Produktu Leczniczego (spotkanie komisji z czerwca 2021 roku) o nowe informacje o przypadkach niewydolności wątroby pojawiających się w raportach post-marketingowych (*PRAC 2021*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 955 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Kaftrio (dane do 21 maja 2022 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii zdarzeń) należały: zaburzenia skóry i tkanki

podskórnej (n = 221; 23,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 157; 16,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 146; 15,3%), badania diagnostyczne (n = 144; 15,1%) oraz zaburzenia psychiatryczne (n = 128; 13,4%) (*Eudra Vigilance 2022*).

W bazie VigiAccess™ (stan na 22 maja 2022 roku), prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 8112 chorych otrzymujących ELX/TEZ/IVA (w bazie dostępne informacje dotyczyły substancji wchodzących w skład preparatu, a nie samego preparatu Kaftrio). Najwięcej zgłoszeń (5 najczęstszych kategorii) dotyczyło kategorii: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1743; 21,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1739; 21,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1476; 18,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1468; 18,1%) oraz badania diagnostyczne (n = 1392; 17,2%) (*VigiAccess 2022*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2022 roku) odnotowano łącznie 6453 przypadki zdarzeń niepożądanych dotyczących preparatu Trikafta (nazwa preparatu zawierającego iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor stosowana na rynku amerykańskim), w tym 1951 (30,2%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 75 (3,8%) zgony. Do najczęstszych (5 najczęstszych) kategorii zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Trikafta, należały: zaburzenia żołądka i jelit (n = 1498; 23,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1495; 23,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1342; 20,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1171; 18,1%) oraz badania diagnostyczne (n = 1087; 16,8%) (*FDA 2022*).

ChPL Kaftrio

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA były ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%).

Ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłoszono u 3 (1,5%) pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, w porównaniu z 1 (0,5%) pacjentem w grupie placebo.

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z poniższych badań były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w badaniu 445-102:

- trwające 4 tygodnie, randomizowane, kontrolowane czynnym lekiem porównawczym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 107 pacjentów (badanie 445-103);
- trwające 96 tygodni, otwarte badanie bezpieczeństwa i skuteczności (badanie 445-105) z powtórным udziałem badanych z badań 445-102 i 445-103, z analizą cząstkową przeprowadzoną u 510 pacjentów, w tym 271 pacjentów poddawanych trwającemu łącznie ≥ 48 tygodni leczeniu produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA;
- trwające 8 tygodni, randomizowane, kontrolowane czynnym lekiem porównawczym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 258 pacjentów (badanie 445-104);
- trwające 24 tygodnie otwarte badanie (badanie 445-106) z udziałem 66 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) >8 , >5 lub $>3 \times$ GGN wynosiła odpowiednio 1,5%, 2,5% oraz 7,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX oraz 1,0%, 1,5% i 5,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 4,0% u pacjentów otrzymujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przerwania leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz.

Epizody wysypki

W badaniu 445-102 częstość występowania epizodów wysypki (tj. wysypki i wysypki świądowej) wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 6,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

Nasilenie epizodów wysypki było zasadniczo łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania epizodów wysypki z uwzględnieniem płci pacjentów wynosiła 5,8% u mężczyzn i 16,3% u kobiet w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX oraz 4,8% u mężczyzn i 8,3% u kobiet w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych produktem IVA+TEZ+ELX częstość występowania wysypki wynosiła 20,5% u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne i 13,6% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnej wartości aktywności kinazy fosfokreatynowej $>5 \times$ GGN wynosiła 10,4% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 5,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwowane przypadki zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej były zwykle przemijające i bezobjawowe, a wiele z nich poprzedzał wysiłek fizyczny. Żaden z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej.

Zwiększone ciśnienie tętnicze

W badaniu 445-102 maksymalne zwiększenie, względem początku badania, średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX (wartości początkowe: 113 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 69 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego) oraz 0,9 mmHg i 0,5 mmHg u pacjentów otrzymujących placebo (wartości początkowe: 114 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 70 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego).

Odsetek pacjentów, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość skurczowego ciśnienia tętniczego >140 mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego >90 mmHg wynosił odpowiednio 5,0% i 3,0% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX oraz 3,5% i 3,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w badaniach 102, 103, 104 i 106 pochodzą z ocen prowadzonych u 138 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u młodzieży i u dorosłych pacjentów.

W badaniu 445-106 z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) > 8 , > 5 lub $> 3 \times$ GGN wynosiła odpowiednio 0%, 1,5% oraz 10,6%. U żadnego z pacjentów leczonych skojarzeniem IVA+TEZ+ELX nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3 \times$ GGN związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN ani nie przerwano leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Inne szczególne grupy pacjentów

Z wyjątkiem związanych z płcią różnic w występowaniu wysypki profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, początkowej procentowej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV1) oraz regionów geograficznych.

4.3. Komentarz Agencji

Do niniejszej AWA włączono 12 przeglądów systematycznych: Bailey 2021, Dagenais 2020, Gramegna 2020, Guerra 2020, Johnson 2020, Krajewska 2022, McElvaney 2018, Meoli 2021, Sou-thern 2020, Tice 2021, Wang 2022 i Zaher 2021.

W trzech odnalezionych przeglądach systematycznych (Gramegna 2020, Guerra 2020 i Meoli 2021) przedstawiono szeroko informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR u chorych z mukowiscydozą. Z kolei w opracowaniu Bailey 2021 skupiono się jedynie na wpływie tej grupy leków na parametry antropometryczne u pacjentów ze wspomnianym schorzeniem, a w przeglądzie Dagenais 2020 na ocenie bezpieczeństwa terapii tymi lekami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Opracowania Johnson 2020 oraz Krajewska 2022 dotyczyły leczenia, w tym przy użyciu modulatorów CFTR, przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych związanego z mukowiscydozą. W publikacji McElvaney 2018 przedstawiono informacje na temat nowych terapii możliwych do zastosowania u osób z mukowiscydozą. Natomiast przegląd Zaher 2021 ogólnie podsumowywał dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii preparatem

Trikafta. W żadnym z nich nie przeprowadzono metaanalizy włączonych badań, prezentując osobno dane z poszczególnych prób.

W przeglądzie Gramegna 2020 w ramach oceny różnych modulatorów CFTR podkreślono, że największe korzyści uzyskują chorzy z mukowiscydozą i genotypem F/MF i F/F, leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (szczególnie w analizie czynności płuc, oceny zaostrzeń płucnych, jak i poprawy objawów). W opracowaniu Guerra 2020 wskazano, że dodanie eleksakaftoru do tezakaftoru i iwakaftoru skutkuje wyższą skutecznością kliniczną niż stosowanie samego tezakaftoru i iwakaftoru. W obu włączonych przeglądach systematycznych podkreślono akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno u pacjentów F/MF, jak i chorych F/F. W opracowaniu Bailey 2021 wskazano, że podczas terapii skojarzeniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno względem PBO+SoC w populacji F/MF, jak i względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F nastąpiło istotne zwiększenie BMI chorych z mukowiscydozą. Podobne wnioski poczyniono w kontekście masy ciała względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F. W przypadku opracowania Dagenais 2020 autorzy uwzględnili serie przypadków i opisy przypadków, a także przytoczyli wyniki badania kohortowego dla oceny bezpieczeństwa stosowania terapii trójskładnikowej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Stwierdzono, że w przypadku terapii ELX/TEZ/IVA dane odnośnie bezpieczeństwa w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej były skąpe, co mogło wynikać z krótkiej obecności tego skojarzenia na rynku i późnej rejestracji terapii trójkowej w poszczególnych krajach. Ogółem, stwierdzano kilka przypadków kolki żółciowej oraz bólu jąder po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA. W przypadku pierwszego z tych zdarzeń niepożądanych, większość chorych miała już wcześniej problemy z pęcherzykiem żółciowym (kamienie, stan zapalny) i u większości objawy występowały bez konieczności modyfikacji dawki terapii trójkowej i ustępowały po zabiegu cholecystektomii. W przypadku bólu jąder podobnie – terapię u większości (5/7 chorych) kontynuowano bez zmian, natomiast konieczne modyfikacje dawkowania u 2 pacjentów skutkowały poprawą. U wszystkich pacjentów objawy z czasem ustępowały i wracano do pełnej dawki stosowanej początkowo. Autorzy przeglądu zidentyfikowali również pojedyncze przypadki objawów neurologicznych, w tym 1 przypadek zaostrzenia depresji u pacjentki otrzymującej leczenie ELX/TEZ/IVA (dostosowanie dawkowania pozwoliło złagodzić te zaostrzenia). Fakt, że do terapii ELX/TEZ/IVA kwalifikuje się około 90% pacjentów z mukowiscydozą i cechuje się ona największą poprawą wartości FEV1 spośród modulatorów CFTR był wnioskiem płynącym z opracowania Johnson 2020. W publikacji Krajewska 2022 zauważono, że opisywana grupa leków poprzez oddziaływanie na patofizjologię przewlekłego zapalenia jamy nosowej i zatok obocznych nosa ma potencjał, aby redukować objawy z tego obszaru. Autorzy pracy McElvaney 2018 zaznaczyli, że dane dotyczące skojarzenia eleksakaftoru z tezakaftorem i iwakaftorem wskazują na bezpieczeństwo i dobrą tolerancję tego połączenia leków. W konkluzjach przeglądu systematycznego Zaher 2021 można znaleźć przywidywanie znaczącego pozytywnego wpływu stosowania preparatu Trikafta na obciążenie systemów ochrony zdrowia poprzez zmniejszenie chorobowości wśród osób z mukowiscydozą. Wnioski płynące z opracowania Meoli 2021 wskazują na znaczący wpływ modulatorów CFTR na przebieg kliniczny mukowiscydozy, zwłaszcza w przypadku wczesnego rozpoczęcia terapii. Dodatkowo zaznaczono, że w kontekście skojarzenia ELX/TEZ/IVA uzasadnione jest użycie określenia wysoce efektywnej terapii modulującej (ang. highly effective modulator treatment).

Opracowanie wtórne Southern 2020 było z kolei przeglądem systematycznym organizacji Cochrane, w ramach którego wykonywano metaanalizę danych z dostępnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii modulatorów CFTR, w tym terapii trójkowej ELX/TEZ/IVA. Ogółem, wyniki metaanaliz przedstawionych dla oceny terapii trójkowej były zgodne z wynikami metaanaliz przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy i prowadziły do tego samego wniosku, ale poszczególne wyniki różniły się liczbowo w niewielkim zakresie, co wynikało z okazyjnych błędów ekstrakcji danych zidentyfikowanych w przeglądzie Cochrane, oraz z różnic w metodach wykorzystanych w obliczeniach (np. różnice w obliczonym SD, dokładność danych wykorzystanych w obliczeniach itd.). Wyniki które nie były poddawane metaanalizie przedstawiono bezpośrednio jak w publikacjach źródłowych. Ogółem, potrójna terapia istotnie poprawiała jakość życia pacjentów i parametry spirometryczne zarówno względem placebo (populacja F/MF), jak i względem terapii dwulekowej (populacja F/F). Dodatkowo, w ocenie bezpieczeństwa, dla przytaczanych metaanalizowanych danych, stwierdzano podobne profile bezpieczeństwa terapii trójkowej, co dwulekowej (w ocenie populacji F/F). Dodatkowo, w żadnym z badań nie odnotowano zgonu podczas terapii ELX/TEZ/IVA, co wskazuje na brak upośledzenia przeżycia pacjentów otrzymujących terapię trójkową.

W ramach przeglądu systematycznego Wang 2022 poszukiwano danych z badań RCT na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójkowej u chorych z mukowiscydozą. O ile pięć spośród sześciu zidentyfikowanych prób dotyczyło skojarzenia ELX/TEZ/IVA, to ostatnie włączone badanie oceniało inną interwencję – VX-659/TEZ/IVA. W związku z tym w niniejszym raporcie nie przedstawiono wyników metaanalizy uwzględnionych w opisywanym opracowaniu ze względu na połączenie danych dotyczących różnych leków. Ogółem stwierdzono, że terapia trójkowa charakteryzuje się wysoce istotną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu mukowiscydozy u chorych o genotypach F/F, F/MF, F/RF i F/G, natomiast konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań RCT, aby rozszerzyć wskazania do jej stosowania w młodszej populacji pacjentów i leczyć chorych przed pełnym rozwinięciem się choroby.

W publikacji Tice 2021 przedstawiono streszczenie wyników raportu HTA dotyczącego klinicznych i ekonomicznych skutków leczenia osób z mukowiscydozą przy użyciu modulatorów CFTR. Przeprowadzony przegląd systematyczny był aktualizacją wcześniejszego opracowania na ten temat, jednak obecnie skupiał się on szczególnie na terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA. W raporcie uwzględniono wyniki porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej, na podstawie której autorzy stwierdzili, że korzyści leczenia skojarzeniem eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor są znacząco lepsze niż w przypadku pozostałych leków tej grupy. Przedstawiono także przewidywania co do tego, że z powodu szerokich kryteriów kwalifikacji do tej terapii, w przyszłości większość pacjentów będzie leczona przy użyciu właśnie tego połączenia. Należy zaznaczyć, że wiarygodność przeprowadzonego przeglądu uznano za krytycznie niską, co było głównie konsekwencją uzyskania negatywnych ocen w ramach domen narzędzia AMSTAR 2 związanych z oceną ryzyka występowania błędów systematycznego we włączonych badaniach pierwotnych i interpretacją jego wpływu na wyniki opracowania.

Dostępne dowody naukowe wysokiej jakości, w tym metaanalizy badań RCT i porównania pośrednie, wskazują na wysoką skuteczność terapii Kaftrio + Kalydeco (prowadzonej jednocześnie ze standardowym leczeniem objawowym) w porównaniu do standardowego leczenia objawowego oraz dwulekowego skojarzenia modulatorów CFTR, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, w populacji pacjentów w wieku 6 lat lub starszych, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR, w tym także w nowych populacjach refundacyjnych. Pomimo różnorodności analiz, biorąc pod uwagę grupy wiekowe, genotypy i komparatory, wyniki są spójne, wzajemnie się uzupełniają i potwierdzają, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Wykazano całościową poprawę stanu klinicznego pacjentów, zarówno w odniesieniu do parametrów stanowiących punkty końcowe „istotne klinicznie” zgodnie z wytycznymi AOTMiT, tj. poprawy jakości życia (wynik w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, >MCID) i zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, jak również w zakresie wiarygodnych, istotnych predyktorów śmiertelności – poprawy czynności płuc wyrażonej zwiększeniem wartości ppFEV1 (o wielkość świadcząca o wysokiej efektywności klinicznej) i poprawy stanu odżywienia wyrażonej wzrostem BMI (>MCID). Stosowanie terapii trójskładnikowej prowadziło ponadto do istotnego obniżenia stężenia jonów chlorkowych w pocie – do wartości zbliżonych lub niższych od wartości diagnostycznej dla mukowiscydozy (tj. 60 mmol/l). Uzyskanie opisanych efektów klinicznych zostało wiarygodnie wykazane w badaniach z randomizacją, a badania typu extension wykazały stabilne utrzymywanie się uzyskanych korzyści w dłuższym okresie trwania terapii (jak również szybkie uzyskanie analogicznych korzyści po rozpoczęciu wnioskowanej terapii u pacjentów w grupach kontrolnych). Nie obserwowano natomiast tendencji do słabnięcia efektu terapii po dłuższym jej stosowaniu. Wyniki bardzo zbliżone do wykazanych w badaniach klinicznych uzyskano w badaniach obserwacyjnych – w rutynowej praktyce klinicznej, w bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów, m.in. u chorych z zaawansowaną chorobą płuc, oczekujących na przeszczepienie tego narządu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).”

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA) dla każdego porównania.

Porównane interwencje

Jako komparator w AE wnioskodawcy uwzględniono:

- TEZ/IVA+IVA w populacji o genotypie F/RF w wieku ≥ 12 lat;
- IVA w populacji o genotypie F/RF i F/G, w wieku ≥ 12 lat;
- SoC u dorosłych chorych o genotypie F/MF;
- TEZ/IVA+IVA u pacjentów w populacji F/F od 6. roku życia;
- SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku ≥ 12 lat;
- SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku 6-11 lat;
- TEZ/IVA+IVA w populacji o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

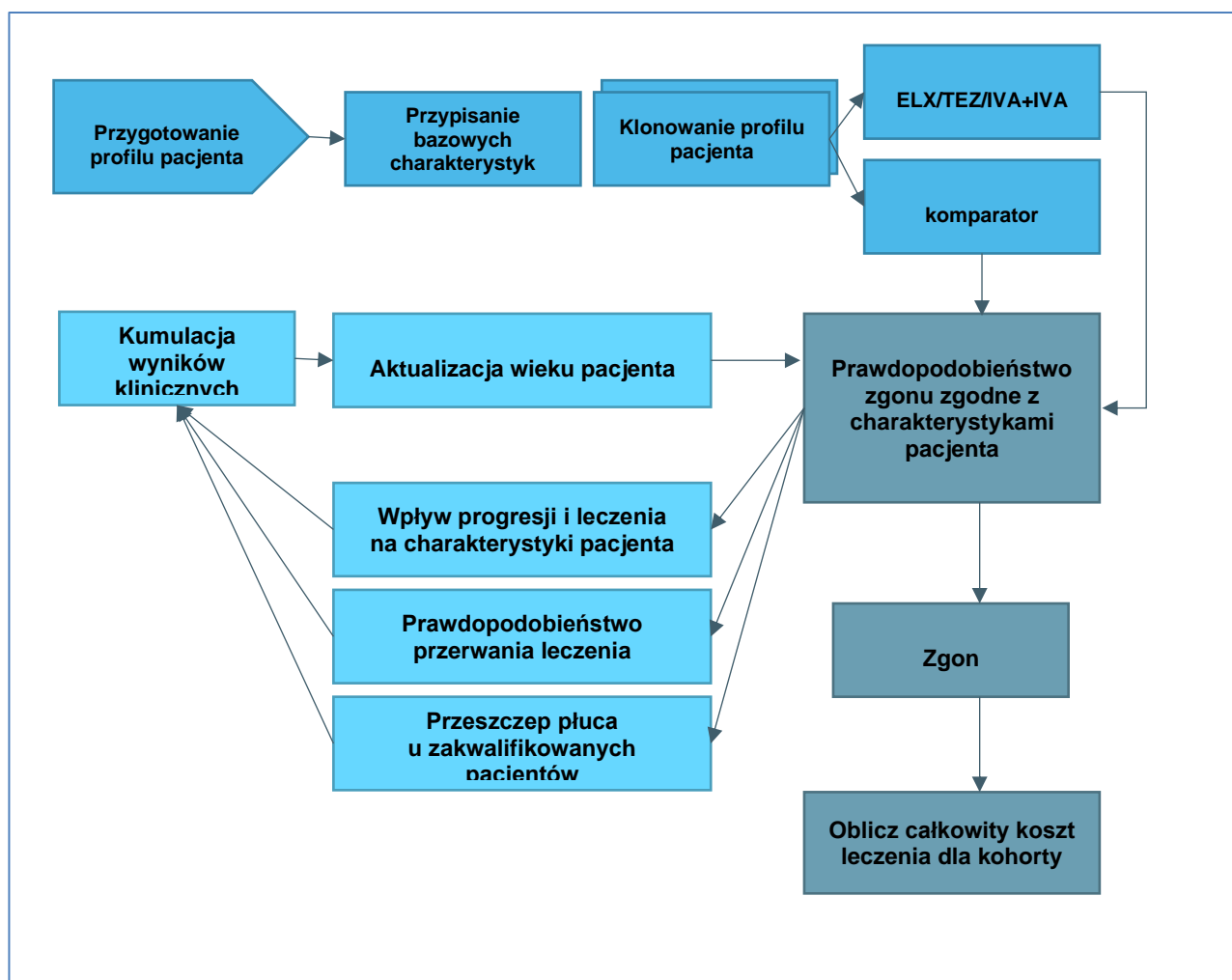
„(...) znacząca większość kosztów związanych z postępowaniem z pacjentami chorymi na mukowiscydozę ponoszona jest przez płatnika publicznego, a ewentualne dopłaty pacjentów stanowią zaniedbywalną składową tych kosztów.” Argumentując powyższym wnioskodawca zdecydował się przedstawić wyniki wyłącznie wyniki perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Wnioskodawca nie ograniczył maksymalnej długości życia. Zgodnie z danymi rejestrowymi dotyczącymi chorych na mukowiscydozę krzywa przeżycia osiąga wartości bliskie zeru w momencie gdy pacjent dożywa 80 roku życia.

Model analizy

W AE wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, zaadaptowany do warunków polskich. „Model wykorzystuje mechanizm mikrosymulacji, w którym najpierw, na podstawie średnich charakterystyk w rozważanej populacji, generowane są pojedyncze profile pacjentów, a następnie, odrębnie dla każdego pacjenta, symulowany jest przebieg choroby poprzez przejścia między wyróżnionymi stanami zdrowotnymi odpowiadającymi najważniejszym etapom progresji choroby”.



Rysunek 2. Schemat działania modelu ekonomicznego dostarczonego przez wnioskodawcę

Dane wejściowe poszczególnych kohort charakteryzujących się danym genotypem pochodzą z badań klinicznych oceniających skuteczność modulatorów CFTR. Do charakterystyki pacjentów w modelu włączano informacje o wieku, płci, przewidywanym FEV1%, rocznej liczbie epizodów zaostrzeń płucnych (PEx), występowaniu infekcji dróg oddechowych, cukrzycy związanej z mukowiscydozą, wartości wskaźnika z-score oraz stanie niewydolności trzustki. Symulacja przewiduje generowanie 2 000 profili pacjentów dla każdej z omawianych subpopulacji. „Prognozy dotyczące przeżycia całkowitego poszczególnych pacjentów są uzyskiwane poprzez połączenie krzywej przeżycia, będącej przybliżeniem przeżycia całkowitej populacji pacjentów z mukowiscydozą w Wielkiej Brytanii z modelem proporcjonalnego ryzyka Coxa (CPH, z ang. *Cox Proportional Hazard*), który z kolei łączy przeżycie całkowite w CF z dziewięcioma czynnikami ryzyka (Liou 2001). Wykorzystany model CPH, korzysta z danych z amerykańskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*)”.

W modelu CPH możliwe jest uwzględnienie zmian parametrów, charakteryzujących pacjentów, w każdym cyklu. Pozwala to na „wychwycenie różnic w przeżywalności między kohortami, leczonymi poszczególnymi interwencjami, poprzez różnice w wartościach ppFEV1, rocznej liczby PEx, czy też wartości z-score, ponieważ zakłada się, że leczenie modulatorem CFTR wpływa na zmiany wartości tych trzech cech klinicznych.”

Horyzont czasowy działania modelu podzielony został na cykle o dwóch różnych długościach – pierwsze dwa lata każdej symulacji cykl wynosi 4 tygodnie (odpowiadające różnicom wykazanim w opisanych badaniach klinicznych), następnie cykl został wydłużony do 1 roku. Nie wykonano korekty połowy cyklu.

Model został opracowany w programie Excel, z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Krzywą przeżycia chorych na mukowiscydozę zaciągnięto z modelu CPH Liou 2001, który uwzględnia wymienione w poprzednim podrozdziale parametry charakteryzujące chorych, następnie nakładano na nią wyniki wykonanych mikrosymulacji dla każdej z omawianych subpopulacji.

„Dane dotyczące efektywności klinicznej (wpływu na wybrane predyktory śmiertelności) ocenianej interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA) pochodziły z następujących badań:

- pacjenci w wieku od 12 lat:
 - populacja F/MF (Study 102, *Middleton 2019*), populacja F/F (Study 109, *Sutharsan 2020*), populacja F/RF (Study 104, *Barry 2021*) oraz populacja F/G (Study 104, *Barry 2021*);
 - populacja F/MF i F/F (Study 105, *Daines 2021*);
- pacjenci w wieku 6-11 lat:
 - populacja F/MF (Study 116, *Mall 2021* oraz Study 106, *Zemanick 2021*), populacja F/F (Study 109, *Sutharsan 2020*),
 - populacja F/MF i F/F (Study 107, *Ratjen 2021*).

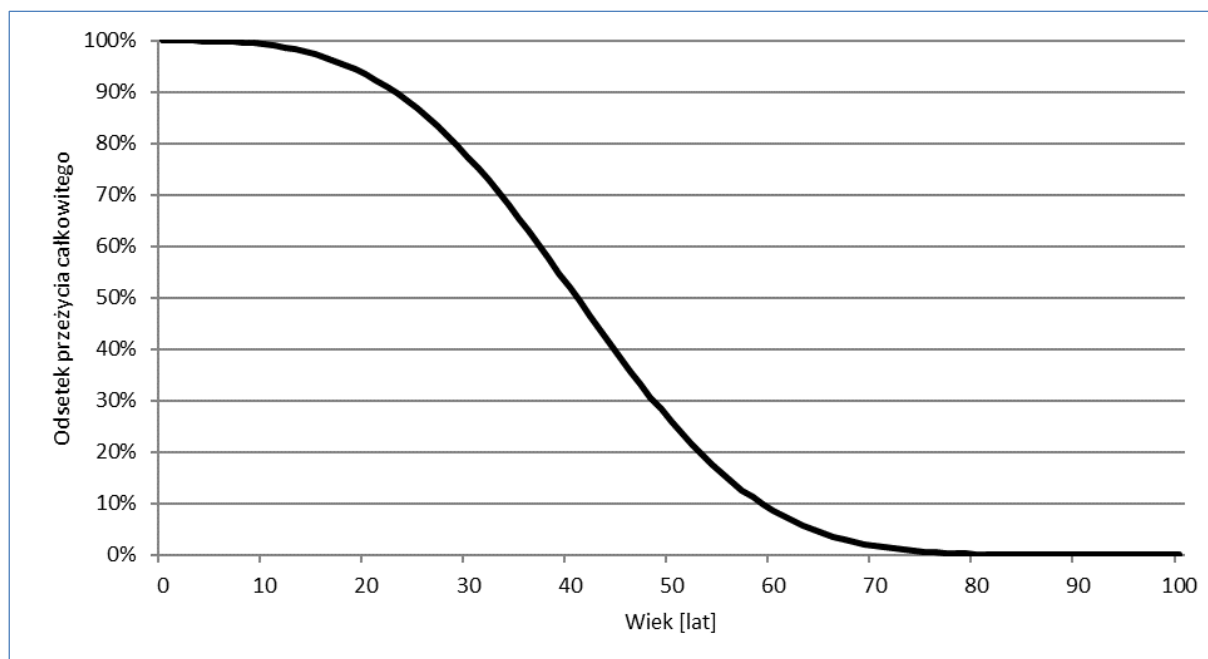
W przypadku populacji F/G i F/RF, z powodu braku danych dotyczących skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u dzieci w wieku 6-11 lat, wykorzystano dane z badań na pacjentach od 12 lat.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniono z powyższych badań dane dla następujących parametrów:

- pacjenci w wieku od 12 lat:
 - TEZ/IVA+IVA – populacja F/F (*EVOLVE, Taylor-Cousar 2017*), populacja F/RF (*EXPAND, Rowe 2017*),
 - IVA – populacja F/G (*STRIVE, Ramsey 2011, KONNECTION, De Boeck 2014* oraz *KONDUCT, Moss 2015*).
- pacjenci w wieku 6-11 lat:
 - TEZ/IVA+IVA – populacja F/F (*VX15-661-113, Walker 2019*)”
- czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS),
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS),
- czas trwania leczenia (ToT, z ang. *Time on Treatment*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.”

Analiza przeżycia

W celu wyznaczenia krzywych przeżycia pacjentów chorych na mukowiscydozę w całkowitym horyzoncie czasowym modelu analizy ekonomicznej wnioskodawcy, zdecydowano się wykorzystać dane z kohort pacjentów urodzonych między rokiem 1985 a 2008, pochodzących z brytyjskiego rejestru mukowiscydozy – CF Registry 2009. Następnie dopasowano te dane do modeli parametrycznych. Stwierdzono, iż najlepszym dopasowaniem statystycznym charakteryzuje się rozkład Weibulla, opisujący medianę przewidywanego przeżycia na poziomie 40,8 lat, 0% przeżycia osiągnane jest w okolicy 80. roku życia pacjenta.



Rysunek 3. Krzywa przeżycia całkowitego wykorzystana w analizie podstawowej (model Weibulla).

Następnie wymodelowaną krzywą przeżycia połączono z modelem proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Charakterystyka pacjentów

Cechy pacjentów obejmujące wiek, wartość ppFEV1, liczbę epizodów PEx, wartość z-score oraz rozwinięcie cukrzycy powiązanej z CF. Owe zmienne aktualizowane są z każdym cyklem modelu. Sposób leczenia (grupa interwencyjna vs. komparator w danej subpopulacji) wpływa jedynie na zmiany wartości ppFEV1, roczną liczbę PEx oraz wartość wskaźnika z-score.

- Wartości ppFEV1 mogą wpływać na leczenie w następujący sposób: powodować natychmiastowy wzrost wartości ppFEV1 bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia lub spowolnienie tempa spadku ppFEV1 wynikającego z progresji choroby. Osobno zaciągnięto z badań klinicznych dane dla każdej z subpopulacji podczas stosowania porównywanych substancji.
- Ryzyko wystąpienia epizodów zaostrzeń płucnych wymagających leczenia antybiotykami dożylnymi i/lub hospitalizacji jest uzależnione od wartości ppFEV1 i wieku pacjenta (oszacowanego na podstawie publikacji Goss 2007. Wartości ppFEV1 oraz wieku pacjenta zmieniają się każdym cyklem, zmiany te zostały dopasowane do funkcji wykładniczej, zapewniającą ciągłość następujących po sobie zmian, przedstawionej w Whiting 2014. „W przypadku wszystkich subpopulacji dzieci w wieku 6-11 lat otrzymujących modulatory CFTR, przyjęto brak wpływu aktywnego leczenia na częstość epizodów zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji, gdyż dostępne badania kliniczne nie umożliwiały oceny tego parametru”. Częstość epizodów zaostrzeń w modelu nie jest zróżnicowana ze względu na genotyp pacjenta.
- Wartość wskaźnika z-score, oceniającego stan odżywienia pacjenta i stanowiącego jeden z predyktorów czasu przeżycia pacjenta z CF, zaciągnięto z badań klinicznych. „Po uwzględnieniu początkowej zmiany wynikającej z rozpoczęcia aktywnego leczenia zakłada się, że wartość tego wskaźnika u danego pacjenta jest stała w całym pozostałym horyzoncie czasowym modelu. Ponieważ efekt leczenia jest skorygowany względem placebo, pacjenci w ramieniu komparatora nie doświadczają poprawy wartości wskaźnika z-score i zakłada się, że mają stałą wartość tego wskaźnika w całym horyzoncie czasowym modelu”.
- „Ryzyko rozwoju cukrzycy w każdym cyklu oszacowano na podstawie rocznej częstości występowania CFRD w zależności od wieku i płci, uzyskanej z badania pacjentów w brytyjskim rejestrze CF w latach 1996-2005 (Adler 2008)”. W modelu wnioskodawcy założono, iż aktywne leczenie nie wpływa na ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą, co jest założeniem konserwatywnym.

Przerwanie leczenia oraz compliance

Wskaźnik przerwania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA zaciągnięto z badań klinicznych dotyczących poszczególnych genotypów, będących przedmiotem wnioskowanego wskazania (dane dla pierwszych 24 tygodni symulacji w modelu). W ujęciu rocznym częstość przerwania terapii oszacowano na podstawie wyników faz przedłużonych

badania. Po dwóch latach w modelu założono brak przerwania leczenia, ze względu na brak danych dla tego parametru. „W momencie przerwania leczenia założono, że u pacjenta utrzyma się wzrost wartości ppFEV1 i z-score wynikający z rozpoczęcia aktywnego leczenia”.

Dane dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia zaciągnięto z badań klinicznych, na podstawie liczby wykorzystanych tabletek leków. Dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w genotypach F/RF i F/G przyjęto compliance z badania Study 106 (genotypy F/MF i F/F). W początkowej fazie leczenia przyjęto compliance na poziomie 80% (na podstawie badania kohortowego Suthoff 2016, w którym analizowano wpływ IVA na wykorzystanie zasobów zdrowotnych w amerykańskiej administracyjnej bazie danych dotyczącej roszczeń związanych z opieką zdrowotną). W ramach analizy wrażliwości analizowano alternatywne wartości dla compliance równe 70 i 90%.

Przeszczep płuc

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, zgodnie z brytyjskimi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi przeszczepów, założono że do przeszczepu płuc kwalifikują się pacjenci, u których wystąpi obniżenie ppFEV1 do 30%. Przyjęto, iż prawdopodobieństwo faktycznego otrzymania przeszczepu dla wszystkich pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepu płuc wynosi 50,3% (na podstawie danych opublikowanych w Poltransplant). „Konsekwencje przeszczepu płuca znajdują odzwierciedlenie w zastosowanym nowym ryzyku śmiertelności, naliczonych dodatkowych kosztach operacji, a także zmodyfikowanej użyteczności stanu zdrowia po przeszczepie”. Przyjęto stałe roczne ryzyko śmierci po przeszczepie płuc na poziomie 14,2% w pierwszym roku od przeszczepu oraz 5,4% w każdym kolejnym (badanie dotyczące pacjentów z mukowiscydozą, u których przeszczepiano płuca – Khush 2019).

Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% spośród wszystkich pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA i jednocześnie o $\geq 1\%$ częściej w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu z grupą SoC. Przyjęto wspólne źródło dla częstości występowania AE we wszystkich subpopulacjach powyżej 12 lat oraz wspólne dla wszystkich subpopulacji w wieku 6-11 lat. „Częstości zdarzeń niepożądanych u pacjentów w wieku od 12 lat, otrzymujących leczenie ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA oraz IVA, przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych: Study 102 (*Middleton 2019*), Study 109 (*Sutharsan 2020*), Study 104 (*Barry 2021*), EVOLVE (*Taylor-Cousar 2017*), EXPAND (*Rowe 2017*), oraz STRIVE (*Ramsey 2011*). Częstości zdarzeń niepożądanych u pacjentów w wieku 6-12 lat, otrzymujących leczenie ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA oraz IVA, przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych: Study 116 (*Mall 2021*), Study 106 (*Zemanick 2021*), Study VX16-661-115 (*Davies 2021*) oraz ENVISION (*Davies 2013*).”

Szczegółowy opis skuteczności klinicznej uwzględnionej w analizie przedstawiony został w rozdziale 5. AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty lekowe terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA (Kaftrio + Kalydeco),
- Koszt terapii alternatywnych: TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco), IVA (Kalydeco),
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (SOC), w tym:
- Koszty opieki szpitalnej,
- Koszty leczenia ambulatoryjnego,
- Koszty farmakoterapii,
- Koszty pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej,
- Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych (PEX),
- Koszty związane z przeszczepieniem płuca,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA, IVA otrzymano od wnioskodawcy. Wnioskodawca jednocześnie jest dostarczycielem leków Symkevi oraz Kalydeco. W związku z tym, że wnioskodawca jest jednocześnie dostarczycielem leków Symkevi i Kalydeco (komparatorów), ma dostęp do rzeczywistych kosztów

Koszt diagnostyki i monitorowania aktywnego leczenia przyjęto na podstawie wysokości rocznego ryczałtu diagnostycznego i wynosi on 637 zł.

W ramach rocznego kosztu SoC włączono koszty hospitalizacji pacjenta, wizyt i leczenia ambulatoryjnego, farmakoterapii (w tym antybiotykoterapii) oraz rehabilitacji oddechowej, specjalistyczne diety żywieniowe, tlenoterapie. Roczny koszt opieki zdrowotnej (nieuwzględniający kosztów związanych z leczeniem epizodów zaostrzeń płucnych) przyjęto na podstawie analizy wykonanej na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Kalydeco w 2014 roku (również przyjęte dla AWA Kaftrio 2021) i wyniósł on 45 553,80 zł (z zakresem 17 438,95 – 86 930,58 zł). Owe koszty przemnożono przez współczynnik Consumer Price Index dla Polski z kategorii „Zdrowie” (GUS 2021), który wyniósł 114,4% i po aktualizacji roczny koszt opieki zdrowotnej wyniósł średnio 52 114 zł. W zależności od stadium nasilenia choroby, pacjent generuje różne roczne koszty standardowej opieki zdrowotnej. Stosunek kosztów względem umiarkowanego stanu ($40 < \text{ppFEV1} < 70$) obliczono na podstawie publikacji Perkins 2021. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono również wpływ zastosowania modulatorów CFTR, które obniżają zużycie innych zasobów opieki zdrowotnej.

Osobno naliczono koszty zdarzeń jednorazowych do których zaliczono: koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych, koszty przeszczepu płuc oraz koszty pojedynczych wizyt lekarskich i hospitalizacji związanych z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie, przedstawiony został w rozdziale 7 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

„W modelu ekonomicznym wyodrębniono następujące stany, dla których konieczne było określenie odpowiadających im wartości użyteczności:

- choroba kontrolowana ($\text{ppFEV1} \geq 70$),
- choroba o średnim nasileniu objawów ($40 \leq \text{ppFEV1} < 70$),
- choroba o wysokim nasileniu objawów ($\text{ppFEV1} < 40$),
- po przeszczepie płuca,
- zgon.

W modelu uwzględniono również obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zaostrzeń płucnych (PEX), a także poprawę stanu zdrowia chorego w trakcie stosowania leków modulujących przebieg choroby.”

Wnioskodawca dnia 18.05.2022 roku wykonał przeszukanie baz medycznych celem odnalezienia przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w mukowiscydozie. Odnaleziono jeden przegląd spełniający kryteria włączenia – Mohindru 2020, który opisano w rozdziale 6.2 AE wnioskodawcy.

Wartości użyteczności stanów zdrowia wyodrębnionych w modelu zaciągnięto z badania Acaster 2015 (uwzględnionego w przeglądzie Mohindru 2020) i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Użyteczności stanu zdrowia wykorzystane w modelu (Acaster 2015).

Stan zdrowotny	Użyteczność (SE)	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Łagodne stadium ($\text{ppFEV1} \geq 70$)	0,74 (0,0135)	0,714	0,766
Umiarkowane stadium ($40 < \text{ppFEV1} < 70$)	0,70 (0,0130)	0,675	0,725
Ciężkie stadium ($\text{ppFEV1} \leq 40$)	0,54 (0,0145)	0,512	0,568

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości obejmujące dolną oraz górną granice przedziału ufności wartości użyteczności wskazanych w publikacji Acaster 2015.

Analiza post-hoc badań Study 102 i Study 103 (McGarry 2020) wykazała, że stosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC, po 4 tygodniach, powoduje wzrost w wartości użyteczności o 0,08 ($p < 0,001$). W modelu wnioskodawcy założono, że pacjent w tej samej rozróżnionej grupie ppFEV1 stosujący ELX/TEZ/IVA+IVA będzie charakteryzował się wyższym o 0,08 wynikiem użyteczności od pacjenta stosującego SoC. Analogicznie przyjęto stały wzrost wartości użyteczności o 0,04 punktu, powiązany ze stosowaniem TEZ/IVA+IVA w porównaniu

do placebo (analiza post-hoc, nieopublikowana). Nie przedstawiono korekty użyteczności stanów zdrowia dla terapii IVA w monoterapii.

Zdarzenia jednorazowe charakterystyczne dla przebiegu choroby

Uwzględniono dwa zdarzenia, charakterystyczne dla przebiegu choroby. Pierwszym z nich jest epizod zaostriżenia płucnego. Przyjęto, iż jego następstwem jest spadek wartości użyteczności o 0,07 punktu (na podstawie analizy badania STRIVE, wykonanej przez autorów globalnego modelu ekonomicznego, na którym bazuje analiza ekonomiczna wnioskodawcy). Badanie polegało na ocenie skuteczności iwakaftoru w porównaniu z placebo (dane nieopublikowane). Na podstawie badania STRIVE przyjęto, że średni epizod zaostriżenia płucnego trwa 30 dni. Drugim zdarzeniem jednorazowym wyróżnionym w modelu jest przeszczep płuca. W analizie podstawowej przyjęto wartość przedstawioną w raporcie Whiting 2014 i wyniosła ona 0,81 po przeszczepie. W ramach odnalezionego przez wnioskodawcę przeglądu Mohindra 2020 opisano badanie Singer 2017, w którym odnotowano poprawę jakości życia po przeszczepie (z 0,60 do 0,90) – wartość tą zdecydowano się przetestować w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowy opis użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie, przedstawiony został w rozdziale 6. AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy

Tabela 35. Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość				Źródło/założenie
	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Podgrupa F/G	Podgrupa F/RF	
Parametry ogólne					
Perspektywa analizy	Perspektywa płatn ka publicznego				AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni				Założenie własne wnioskodawcy
Długość cyklu modelu	4 tygodnie przez pierwsze dwa lata symulacji następnie długość cyklu wydłużona jest do roku				Założenie własne wnioskodawcy
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5%				AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%				AOTMiT 2016
Charakterystyka populacji docelowej					
Średni wiek	■	■	■	■	badania kliniczne włączone do analizy
Odsetek kobiet	■	■	■	■	
Wartość początkowa ppFEV1	■	■	■	■	
Wartość początkowa z-score	■	■	■	■	
Założenia i parametry dotyczące przeżycia całkowitego					
Bazowa krzywa przeżycia	Model parametryczny Weibulla dopasowany do danych z rejestru CFFPR				Założenie wnioskodawcy
Model wykorzystywany w celu modyfikacji przeżycia chorego	Model proporcjonalnego hazardu Coxa oparty o dziewięć predyktorów ryzyka zgonu				Liou 2001
Użyteczności stanów zdrowia					
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	0,74				Acaster 2015
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	0,70				
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	0,54				

Parametr	Wartość				Źródło/założenie
Korekta użyteczności	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08 TEZ/IVA+IVA: brak	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08 IVA: brak	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08 TEZ/IVA+IVA: +0,04	Założenie na podstawie McGarry 2020
Obniżenie użyteczności związane z PEX	-0,07 przez 30 dni				Badanie <i>STRIVE</i>
Stan po przeszczepie płuca	0,81				<i>Whiting 2014</i>
Parametry kosztowe					
Limit finansowania opakowania Kaftrio	Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg: [redacted] Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 37,5 mg/25 mg/50 mg: [redacted]				Dane od Wnioskodawcy
[redacted]	Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg: [redacted] Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 37,5 mg/25 mg/50 mg: [redacted]				
Limit finansowania opakowania Kalydeco	Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg: [redacted] Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 75 mg: [redacted]				
[redacted]	Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg: [redacted] Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 75 mg: [redacted]				
[redacted]	Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powł. a 75 mg/50 mg: [redacted] Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powł. a 150 mg/100 mg: [redacted]				
[redacted]	Kalydeco (iwakaftor), 56 tabletek a 150 mg: [redacted]				
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie	637,00 zł				<i>NFZ 162/2020</i>
Roczny koszt leczenia standardowego (aktywne leczenie)	Łagodne stadium (ppFEV1≥70): 14 969 zł Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 32 946 zł Ciężkie stadium (ppFEV1≤40): 88 401 zł				Obliczenia własne na podstawie <i>AE Kalydeco 2014</i> , <i>Perkins 2021</i> oraz <i>Lambrelli 2014</i>
Roczny koszt leczenia standardowego (ramię SoC)	Łagodne stadium (ppFEV1≥70): 19 268 zł Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 52 114 zł Ciężkie stadium (ppFEV1≤40): 156 265 zł				Obliczenia własne na podstawie <i>AE Kalydeco 2014</i> , <i>Perkins 2021</i> oraz <i>Lambrelli 2014</i>
Koszt leczenia epizodu zaostrzeń płucnych	8 379 zł				Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „D21. Zwłóknienie torbielowate”
Koszt operacji przeszczepienia płuc	291 898 zł				Średnia wartość hospitalizacji w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego „Przeszczepienie płuca”
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego niewymagającego hospitalizacji	44,00 zł				Koszt świadczenia „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu”
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego wymagającego hospitalizacji	Zmienna w postaci tabelarycznej (Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.).				Średnia wartość hospitalizacji w odpowiednio dobranych grupach JGP
Odsetek AEs wymagających hospitalizacji (aktywne leczenie)	9,4%				<i>Middleton 2019</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Odsetek AEs wymagających hospitalizacji (SoC)	7,5%	Middleton 2019

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W ramach wnioskowanej populacji docelowej dla terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA uwzględniono cztery genotypy mukowiscydozy: F/F, F/MF, F/G, F/RF. Wnioskodawca przedstawił wyniki ważąc udziały odpowiednich genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. Przedstawiono zbiorczo obliczone, uśrednione ICUR dla porównania leczenia wnioskowanego z SoC oraz z aktywnym komparatorem TEZ/IVA + IVA. Obliczenia te nie były wymagane dla ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA, ponieważ porównanie to dotyczyło jedynie subpopulacji o jednym typie mutacji w genotypie. Przedstawiono również wyniki dla ważonego komparatora, wspólnego dla całej wnioskowanej populacji, czyli pacjenci powyżej 6. roku życia ze wszystkimi wnioskowanymi genotypami. Zbiorczy komparator ważony jest udziałami poszczególnych genotypów, a w obrębie nich – udziałami poszczególnych terapii i SoC, prognozowanymi na podstawie modelu BIA przedstawionymi w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 36. Udziały poszczególnych genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 lat w Polsce

Genotyp	Udział w populacji pacjentów 6+ z CF w Polsce	Przeskalowany udział wykorzystany dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA		
		vs SoC populacja F/x	vs TEZ/IVA+IVA populacja F/F+F/RF	vs IVA populacja F/G
F/F	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nie uwzględniono
F/MF	[redacted]	[redacted]	Nie uwzględniono	Nie uwzględniono
F/G	[redacted]	[redacted]	Nie uwzględniono	[redacted]
F/RF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nie uwzględniono
Pozostałe genotypy F/x	[redacted]	Nie uwzględniono w analizie		

Wyniki poniżej przedstawiono w ramach porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs. komparator dla odpowiadających danemu komparatorowi grup wiekowych (6+ lat lub 12+ lat).

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej, analiza użyteczności kosztów, ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC

Parametr	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	Wartość inkrementalna
[redacted]	[redacted]	0	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
Pozostałe koszty	427 413 zł	799 075 zł	-371 663 zł
[redacted]	[redacted]	799 075 zł	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
Wynik w postaci QALY	16,045 QALY	8,597 QALY	7,448 QALY
ICUR	[redacted]		

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej, analiza użyteczności kosztów, ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA

Parametr	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	Wartość inkrementalna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	429 020 zł	552 028 zł	-123 008 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyn k w postaci QALY	15,977 QALY	11,426 QALY	4,551 QALY
ICUR	[REDACTED]		

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej, analiza użyteczności kosztów, ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA

Parametr	ELX/TEZ/IVA+IVA	IVA	Wartość inkrementalna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	401 715 zł	486 751 zł	-85 036 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyn k w postaci QALY	16,071 QALY	11,526 QALY	4,545 QALY
ICUR	[REDACTED]		

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej, analiza użyteczności kosztów, ELX/TEZ/IVA+IVA vs ważony komparator*

Parametr	ELX/TEZ/IVA+IVA	ważony komparator	Wartość inkrementalna
[REDACTED]	[REDACTED]	1 887 147 zł	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
Pozostałe koszty	427 413 zł	665 357 zł	-237 944 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	2 552 503 zł	[REDACTED]

Parametr	ELX/TEZ/IVA+IVA	ważony komparator	Wartość inkrementalna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyn k w postaci QALY	16,045 QALY	10,142 QALY	5,903 QALY
ICUR	[REDACTED]		

*Zbiorny komparator ważony jest udziałami poszczególnych genotypów, a w obrębie nich – udziałami poszczególnych terapii i SoC, prognozowanymi na podstawie modelu BIA przedstawionymi w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy

[REDACTED]

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił również porównanie populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat w porównaniu do 12+ lat. Wykazano, że użyteczność kosztowa między obiema subpopulacjami jest zbliżona (różnica wyniosła 3,5-3,6%).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, (aktualnego na dzień złożenia wniosku przez wnioskodawcę) są zależne od porównywanego komparatora i zostały przedstawione w tabeli poniżej. W ramach obliczeń własnych przedstawiono w niniejszej AWA wartości progowe dla obowiązującego progu opłacalności (rozd. 5.3.4. AWA).

Tabela 41. Wyniki analizy progowej dla poszczególnych komparatorów [REDACTED]

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena zbytu brutto
ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC*		
Kalydeco, [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		
Kalydeco, [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		
Kalydeco, [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*SoC uwspólniony dla obydwu grup wiekowych – 6-11 i 12+

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wykonano analizę jednokierunkową (polegającą na testowaniu wpływu zmian kluczowych dla analizy wartości parametrów).

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 13 scenariuszy. Szczegółowy opis poszczególnych wariantów przedstawiono rozdz. 9.2 AE wnioskodawcy, wyniki dla poszczególnych scenariuszy znajdują się w rozdz. 10.12.1 AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów najbardziej wpływających na wynik w porównaniu do analizy podstawowej (2 obniżające i 2 podwyższające wyniki oszacowań).

Tabela 42. Wyniki dla wariantów deterministycznej analizy wrażliwości najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej

Scenariusz/wariant	Wartość parametru	Wynik	Zmiana % względem analizy podstawowej
ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC*			
Analiza podstawowa	-		
ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA			
Analiza podstawowa	-		

*SoC uwspólniony dla obydwu grup wiekowych – 6-11 i 12+

Probabilistyczna analiza wrażliwości

ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC

„Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła zł/QALY i była niższa o około 0,7% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy.”

ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA

Analiza probabilistyczna dla porównania z terapią TEZ/IVA+IVA również wykazała zbliżone wyniki względem analizy podstawowej – zł/QALY, różnica wyniosła 2%.

ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA

Analiza probabilistyczna dla porównania z terapią IVA wykazała zbliżone wyniki względem analizy podstawowej: z/QALY, różnica wyniosła 8,2%.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. 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	Wnioskowaną technologię prawidłowo porównano z obserwacją, TEZ/IVA + IVA oraz z IVA, w zależności od ocenianej subpopulacji chorych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Odnaleziono badania udowadniające wyższość wnioskowanej technologii medycznej względem komparatorów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przegląd systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, z prawidłowym wykorzystaniem słów kluczowych oraz operatorów logicznych Boyle'a.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.
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	Przeprowadzono dyskontowanie kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczna oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA uwzględniono SoC, TEZ/IVA+IVA oraz IVA. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

Wnioskodawca jako ograniczenie wskazuje:

- brak wystarczających danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie kalkulacji dotyczących pacjentów F/inne (inne niż F/F, F/MF, F/G oraz F/RF);

- w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił pełną analizę wchodzenia pacjentów o genotypach F/F i F/MF od 6. roku życia (do końca horyzontu modelu). Od marca wnioskowana interwencja jest refundowana w tej subpopulacji od 12 roku życia, zatem ocena w analizie ekonomicznej powinna dotyczyć jedynie pacjentów w wieku 6-11 lat;
- krótki okres obserwacji w badaniach klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane te są zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 20 kwietnia 2022 r.) oraz zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA (z 20 października 2022 roku).

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

Ograniczeniem AE dla części modelu (dla której przyjęto długość cyklu równą 1 rok) jest brak wykonanej korekty połowy cyklu. Wnioskodawca w danych zaciąganych do modelu odwoływał się do nieopublikowanych danych, nie dostarczonych Agencji – nie jest możliwa weryfikacja poprawności wprowadzonych danych. W przypadku populacji F/G i F/RF, z powodu braku danych dotyczących skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u dzieci w wieku 6-11 lat, wykorzystano dane z badań na pacjentach od 12 lat.

W ramach użyteczności stanów zdrowia w analizie ekonomicznej założono, że 100% pacjentów odpowiada w ten sam sposób pod względem zmiany użyteczności, na leczenia daną terapią w całym horyzoncie modelu, tzn. +0,08 QALY dla ELX/TEZ/IVA+IVA vs. SoC oraz +0,04 dla TEZ/IVA+IVA vs. SoC.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen. Testowano również powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych oraz przeanalizowano poprawności formuł obliczeniowych w programie Excel. Walidację wewnętrzną oparto również na analizie wrażliwości. Sprawdzone, czy poprzez zmiany wartości parametrów uzyskiwano wyniki zgodne z przewidywanym kierunkiem zmian.. Wnioskodawca wskazał, że przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu. Analitycy Agencji zweryfikowali walidację wewnętrzną wnioskodawcy, Model działa prawidłowo.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano krzywą przeżycia całkowitego, modelowaną dla populacji stosującej BSC z krzywą przeżycia uzyskaną w badaniu Durda-Masny 2021, oceniającym przeżycie chorych na mukowiscydozę ze względu na typ mutacji. Zgodnie z odnalezionym badaniem, mediana wieku w momencie zgonu wyniosła 34 lata, a średni wiek zgonu w analizie wnioskodawcy w ramieniu SoC przyjęto na poziomie 35 lat. Założenie jest również zgodne z opiniami ekspertów klinicznych, zapytanych przez wnioskodawcę, którzy podają przedział od 30 do 40 lat. Nie odnaleziono badań, dzięki którym możliwe było wykonanie walidacji ramienia leczenia aktywnego.

W ramach analizy konwergencji, w ramach przeglądu systematycznego innych badań farmakoekonomicznych dotyczących leczenia mukowiscydozy, odnaleziono jedną analizę ekonomiczną Rubin 2022. „Populację docelową stanowili chorzy na mukowiscydozę w wieku powyżej 12 lat, ze zidentyfikowaną mutacją F/MF. Ocenianą interwencją stanowił schemat ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z terapią standardową, natomiast jako komparator przyjęto BSC. W analizie podstawowej, przeprowadzonej według standardowych metod oceny, inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 482 000 \$/QALY. Autorzy analizy zaznaczyli, że otrzymany wynik ICER jest bardzo wysoki, jednak jednocześnie podkreślono, że leczenie wykazuje znaczne korzyści kliniczne (Δ QALY: 9,2; Δ LY: 9,1)”.

„Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również pogłówny przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA celem zidentyfikowania analiz ekonomicznych. Dokumenty odnoszące się do oceny ekonomicznej wnioskowanej interwencji odnaleziono

w rekomendacjach HAS (*HAS 2020*), CADTH (*CADTH 2021a*), PBAC (*PBAC 2021*). We wszystkich rekomendacjach HTA w badaniach ekonomicznych populację docelową stanowili chorzy na mukowiscydozę w wieku powyżej 12 lat: w rekomendacji *HAS 2020* byli to chorzy homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu, w *CADTH 2021a* i *PBAC 2021* chorzy z co najmniej jedną mutacją F508del (F/x). Podobnie jak w niniejszej analizie, w porównaniu leku Kaftrio względem komparatorów (BSC, IVA, TEZ/IVA) stosowano technikę analizy kosztów użyteczności. We wszystkich odnalezionych analizach przyjęto horyzont dożywności, podobnie jak w niniejszym opracowaniu. Według niniejszej analizy zysk QALY w porównaniu z SoC wyniósł 7,448 QALY w porównaniu z TEZ/IVA+IVA był równy 4,550 QALY, natomiast w porównaniu z terapią IVA wyniósł 4,545 QALY. Zakres inkrementalnego QALY w wymienionych dokumentach wyniósł od 2,25 do 12,93 QALY, co oznacza, że otrzymane zakresy QALY w niniejszej analizie znajdują się w zakresie przedstawionych w analizowanych dokumentach”.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych zaktualizowano za pomocą nadesłanego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego analizę progowa do aktualnego proggu opłacalności, równego 175 926 zł/QALY.

Tabela 44. Wyniki analizy progowej dla poszczególnych komparatorów

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto
ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC*	
Kalydeco, [redacted]	[redacted]
Kaftrio, [redacted]	[redacted]
ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA	
Kalydeco, [redacted]	[redacted]
Kaftrio, [redacted]	[redacted]
ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA	
Kalydeco, [redacted]	[redacted]
Kaftrio, [redacted]	[redacted]

*SoC uwspólniony dla obydwu grup wiekowych – 6-11 i 12+

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC, Kaftrio [redacted] zł, Kalydeco [redacted] zł;

¹ 175 926 zł

- dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs. TEZ/IVA + IVA, Kaftrio ██████████ zł, Kalydeco ██████████ zł;
 - dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs. IVA, Kaftrio ██████████ zł, Kalydeco ██████████ zł.
-

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leków Kaftrio + Kalydeco (eleksakaftor/ tezakaftor/ iwakaftor + iwakaftor) “w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji w styczniu 2023 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym

Zarówno Kaftrio jak i Kalydeco są refundowane w Polsce w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

Lek Kaftrio zarejestrowany jest we wskazaniu do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR).

Lek Kalydeco zarejestrowany jest we wskazaniach:

- w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą 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 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 3 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, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFRT.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący (gdzie stan refundacji aktywnych terapii w mukowiscydozie obejmuje):

iwakaftor w monoterapii (IVA) – potwierdzone wystąpienie jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych (populacja x/G, częściowo pokrywająca się z populacją F/G);

lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem – chorzy w wieku co najmniej 2 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu CFTR na obu allelach (populacja F/F);

tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (TEZ/IVA+IVA) – chorzy w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del (populacja F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF); 15 Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej

jedną mutację F508del genu CFTR • eleksakaftor/ tezakaftor /iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA) – chorzy w wieku co najmniej 12 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF).

- nowy, obejmuje sytuację w której minister właściwy ds. Zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w rozszerzonym zakresie wskazań, w ramach istniejącego programu lekowego. Zakłada on finansowanie eleksakaftoru/ tezakaftoru/ iwakaftoru + iwakaftor w populacji docelowej wniosku. Nowy scenariusz zakłada dostępność tej technologii medycznej w ramach programu lekowego (bezpłatnie).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie liczebności populacji w AWB wnioskodawcy polegało na określeniu:

- liczby wszystkich chorych na mukowiscydozę w Polsce,
- udziału poszczególnych genotypów,
- podziału ze względu na wiek pacjentów
- oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana
- oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczbę wszystkich pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy w Polsce oszacowano na [redacted] zakładając, że średnioroczna liczba chorych w Polsce pozostaje z roku na rok na podobnym poziomie. Oszacowanie na podstawie danych z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy, aktualne na 31 grudnia 2020 roku.

W scenariuszu istniejącym, gdzie technologia jest obecnie stosowana, oszacowana populacja docelowa dla wszystkich terapii aktywnych w mukowiscydozie (rozważanych w niniejszej analizie) wynosi [redacted]

Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do terapii Kaftrio + Kalydeco, w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność łącznej populacji docelowej wynosi [redacted]

Do terapii Kaftrio + Kalydeco kwalifikują się pacjenci o genotypie F/x w wieku co najmniej 6 lat, czyli łącznie [redacted]

Odnosząc wnioskowane rozszerzenie wskazań do obecnych kryteriów włączenia obowiązujących w programie lekowym B.112. można zauważyć, że łączna populacja objęta leczeniem aktywnym zostanie powiększona o pacjentów z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat [redacted] oraz o pacjentów o genotypach F/inna mutacja [redacted]

W Polsce wartość długości życia odbiega od wartości notowanych w krajach wysokorozwiniętych: obecnie mediana wieku w chwili zgonu wynosi blisko 24 lata, dla porównania w Kanadzie – blisko 39 lat, niższy jest też odsetek pacjentów dożywających wieku dorosłego.

Tabela 45. Podsumowanie oszacowania wielkości populacji

Kryterium	Źródło	Liczba
Liczbę wszystkich pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy	Europejski Rejestr Mukowiscydozy 2020	[redacted]
Liczebność populacji w której obecnie jest stosowana technologia		[redacted]
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana		[redacted]
Pacjenci powyżej 6 r.ż o genotypie F/x kwalifikujący się do terapii wnioskowaną technologią		[redacted]

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- Koszty lekowe terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA (Kaftrio + Kalydeco),

- Koszt terapii alternatywnych: TEZ/IVA+IVA (Symkevi +Kalydeco), IVA (Kalydeco),
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (SOC), w tym:
 - Koszty opieki szpitalnej,
 - Koszty leczenia ambulatoryjnego,
 - Koszty farmakoterapii,
 - Koszty pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej,
- Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych (PEX),
- Koszty związane z przeszczepieniem płuca,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Do oszacowania kosztu stosowania omawianej technologii przyjęto dawkowanie początkowe zgodne z ChPL Kaftrio i ChPL Kalydeco, tj. 300 mg iwakaftoru, 100 mg tezakaftoru oraz 200 mg eleksakaftoru na dzień lub 150 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru oraz 100 mg eleksakaftoru na dzień co w obu przypadkach odpowiada dwóm tabletkom leku Kaftrio oraz jednej tabletkie leku Kalydeco dziennie (zgodnie z prezentacjami będącymi przedmiotem wniosku refundacyjnego).

Wnioskodawca przyjął, iż koszt opakowań leków Kaftrio 56 tabl. + Kalydeco 28 tabl., wynosi [REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą:

[REDACTED]

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty SoC	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne			[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty SoC	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne			[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty SoC	-	-	-	-
Koszty sumaryczne				

Tabela 48 Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy, [REDACTED]

Parametr	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Wynik inkrementalny
I rok			
Koszty lekowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia objawowego	38,1 mln zł	40,1 mln zł	-2,0 mln zł
Koszty zaostrzeń płucnych	4,7 mln zł	5,3 mln zł	-571 384 zł
Koszty przeszczepów płuca	3 215 zł	3 633 zł	-417 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	465 665 zł	428 377 zł	37 288 zł
Koszty monitorowania leczenia	462 000 zł	421 248 zł	-40 752 zł
Całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II rok			
Koszty lekowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia objawowego	30,1 mln zł	35,5 mln zł	-5,4 mln zł
Koszty zaostrzeń płucnych	3,1 mln zł	4,4 mln zł	-1,4 mln zł
Koszty przeszczepów płuca	735 zł	2 122 zł	-1 388 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	535 435 zł	457 756 zł	77 678 zł
Koszty monitorowania leczenia	684 775 zł	555 182 zł	129 593 zł
Całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 49 Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy, [REDACTED]

Parametr	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Wynik inkrementalny
I rok			
Koszty lekowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia objawowego	38,14 mln zł	40,09 mln zł	-1,95 mln zł
Koszty zaostrzeń płucnych	4,69 mln zł	5,26 mln zł	-571 384 zł
Koszty przeszczepów płuca	3 215 zł	3 633 zł	-417 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	465 664 zł	428 377 zł	37 288 zł
Koszty monitorowania leczenia	462 000 zł	421 248 zł	40 752 zł
Całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II rok			
Koszty lekowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia objawowego	30,1 mln zł	35,5 mln zł	-5,4 mln zł

Koszty zaostżeń płucnych	3,1 mln zł	4,4 mln zł	-1,4 mln zł
Koszty przeszczepów płuca	735 zł	2 122 zł	-1 388 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	535 435 zł	457 756 zł	77 678 zł
Koszty monitorowania leczenia	648 775 zł	555 182 zł	129 593 zł
Całkowite koszty			

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. 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?	TAK	Dane zostały przedstawione z 2020r. z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy a także oparciu o dane z europejskiego rejestru pacjentów dostarczone przez Wnioskodawcę.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	zgodny z wytycznymi AOTMiT
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	Poziom odpłatności -bezpłatny
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	w AKL wnioskodawcy wskazano placebo jako opcjonalny komparator, a w AWB nie ma informacji o tym. Reszta komparatorów zgodna z AKL
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zużycie leków Kaftrio+Kalydeco wynikające z BIA wnioskodawcy jest wyższe niż wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku refundacyjnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.2.BIA wnioskodawcy
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 analizy wrażliwości (scenariusz deterministyczne analizy wrażliwości wzrost liczebności populacji, koszt terapii Kaftrio + Kalydeco, zmiana rocznych kosztów BSC, proporcja wzajemnych udziałów terapii z udziałem Kaftrio i Symkevi.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenia powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz sprawdzenia poprawności wprowadzenia formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Została także przeprowadzona walidacja zewnętrzna modelu wnioskodawcy w ramach której przeprowadzono porównanie krzywej przeżycia całkowitego (OS) uzyskanej w modelu wnioskodawcy (w ramieniu BSC oraz w ramieniu z aktywnym leczeniem) do krzywych j z badań klinicznych i obserwacyjnych.

Wnioskodawca jako ograniczenia wskazał, że oszacowana średnioroczna liczba osób chorych na mukowiscydozę w Polsce utrzymuje się na podobnym poziomie a liczba wszystkich pacjentów z tym rozpoznaniem to [redacted]. W każdym z uwzględnionych testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktów Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego wygeneruje dodatkowe wydatki dla budżetu refundacyjnego NFZ, jednak zmienność wyników nie jest duża i zawiera się w przedziale od ok. [redacted] wyniku względem wariantu podstawowego.

Wartości populacyjne wykorzystane do modelowania wpływu na budżet przyjęto na podstawie badań.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o surowe dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy dotyczące chorych na mukowiscydozę pacjentów objętych Rejestrem w 2020 roku, dostarczone przez Wnioskodawcę.

W ramach analizy wrażliwości deterministycznej jak i probabilistycznej, do określenia zakresu zmienności użyto alternatywne źródła danych bądź przedziały ufności obliczone na podstawie błędów standardowych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego uzyskano poprzez wykorzystanie wpływu alternatywnych udziałów rynkowych w pierwszych dwóch latach refundacji terapii skojarzonej wnioskowaną technologią medyczną.

Tabela 51 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ [redacted].

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny	
			1. rok	2. rok
Wyniki analizy podstawowej	-	-	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny- Tempo penetracji rynkowej, przekładające się na liczebność populacji pod koniec horyzontu czasowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny Tempo penetracji rynkowej, przekładające się na liczebność populacji pod koniec horyzontu czasowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt terapii Kaftrio+Kalydeco +5%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt terapii Kaftrio + Kalydeco -5%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Proporcja wzajemnych udziałów terapii z udziałem Kaftrio i Symkevi	ELX/TEZ/IVA+IVA: 85% TEZ/IVA+IVA: 15%	ELX/TEZ/IVA+IVA: 50% TEZ/IVA+IVA: 50%	[redacted]	[redacted]

W analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) [redacted] największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej, miały parametry dotyczące kosztu terapii Kaftrio+Kalydeco +5%, kosztu terapii Kaftrio + Kalydeco -5% a także proporcja wzajemnych udziałów terapii z udziałem Kaftrio i Symkevi. W perspektywie płatnika publicznego [redacted] największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miały parametry: udział Symkevi + Kalydeco 50%, udział Symkevi + Kalydeco 0% i koszt terapii Kaftrio + Kalydeco -5%, wyniki te znajdują się w rozdziale 7.3 -Analiza wrażliwości i 5.2-Analiza wrażliwości

BIA. Żadna zmiana parametrów nie wpływa na wnioskowanie – wprowadzenie do refundacji w programie lekowym ocenianej technologii lekowej powoduje dodatkowe obciążenie budżetu Płatnika publicznego.

6.3.3. 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. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor + iwakaftor w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będą refundowane w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z tego, że w obecnie zarejestrowanym wskazaniu poza wskazaniem wnioskowanym korzyści mogą odnieść jedynie pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR). Pacjenci poza wskazaniem, musieliby czekać na możliwość rozpoczęcia tej terapii do ukończenia 12 roku życia, a także pacjenci z genotypem F/G, aktualnie mający do dyspozycji wyłącznie monoterapię iwakaftorem (Kalydeco) oraz pacjenci z genotypem F/RF, u których istnieje od niedawna możliwość włączenia terapii TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco).

Do terapii Kaftrio + Kalydeco uwzględniając dodatkowe podgrupy chorych kwalifikowało by się w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych [REDACTED] jest to łączna populacja docelowa, natomiast średnioroczna liczba pacjentów jest niezmienna i w ciągu najbliższego czasu nie ulegnie zmianie. Oszacowanie udziałów rynkowych wynika z innego problemu zdrowotnego (SMA) na podstawie leku Spinraza (nusinersen).

Korzyści płynące ze stosowania terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco wobec nadal wysokiej i niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u części pacjentów oraz względnie ograniczone przewidywane dodatkowe wydatki płatnika w sytuacji rozszerzenia wskazań do stosowania wnioskowanej terapii, a także wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie leczenia mukowiscydozy jest w pełni uzasadnione.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu zakresu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy do pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)”.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.




Kalkulacje wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, kolejno o [redacted] zł i [redacted] zł w pierwszych dwóch latach refundacji w rozważanym wskazaniu.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 52. Uwagi do zapisu programu lekowego zapytanych przez Agencję o opinię ekspertów klinicznych

Część programu	Waldemar Majek Prezes Zarządu – Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą	
Kryteria kwalifikacji	Brak uwag	Kryteria kwalifikacji zgodnie z zapisami ChPL. Z uwagi na gwałtowny rozwój wiedzy o modulatorach CFTR, zakres rejestracji leku będzie się zmieniał. Przyjmowanie innych kryteriów w programie lekowym niż w dokumencie rejestracyjnym będzie skutkowało wykluczeniem części chorych, niezadowolaniem społecznym oraz ciągłą koniecznością zmiany programu lekowego B.112
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Włączenie konsultacji psychologicznej – ocena symptomów depresji	Brak uwag
Monitorowanie skuteczności leczenia	Włączenie konsultacji psychologicznej – ocena symptomów depresji	Brak uwag
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	Brak uwag	Brak uwag
Czas leczenia w programie	Brak uwag	Dopisanie zdania: W razie spełnienia kryteriów leczenia do 2 lub więcej terapii modulatorami CFTR, możliwa jest zmiana terapii w trakcie leczenia bez konieczności ponownej kwalifikacji do programu (np. zamiana Symkevi na Kaftrio)
Kryteria wyłączenia	Brak uwag	2) stan po przeszczepieniu płuc – wykreślenie, decyduje lekarz po rozważeniu korzyści i potencjalnych powikłań 4) okresowe przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia interakcji z innymi lekami – zgodnie z ChPL poszczególnych produktów – wykreślenie; obecnie ChPL oraz doświadczenia kliniczne wskazują, że modyfikacja dawki w kilku wskazaniach jest uzasadniona i stosowana w praktyce klinicznej. Wykluczenie tej grupy chorych z możliwości leczenia w ramach programu lekowego jest całkowicie nieuzasadnione.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Kaftrio + Kalydeco we wskazaniu mukowiscydoza o genotypie F508del/dowolna mutacja (F/x), 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/> oraz <http://www.pcodr.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 11.11.2022 przy zastosowaniu słów kluczowych Kaftrio i Kalydeco. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje wydane przez 5 agencji: AWMSG (AWMSG 2020), HAS (HAS 2020, HAS 2022) i IQWiG (IQWiG 2020a, IQWiG 2020b, IQWiG 2020c, IQWiG 2020d, IQWiG 2021, IQWiG 2021a, IQWiG 2021b, IQWiG 2021c, IQWiG 2021d uzupełnione decyzjami G-BA: G-BA 2021a, G-BA 2021b, G-BA 2021c, G-BA 2021d; IQWiG 2022, IQWiG 2022a, IQWiG 2022b, IQWiG 2022c, IQWiG 2022d), CADTH (CADTH 2021, CADTH 2022), PBAC (PBAC 2021, PBAC 2021a). Odnaleziono również adnotacje o planowanym/trwającym procesie oceny na stronie NICE (NICE 2020a, NICE 2020b, NICE 2020c): 9 rekomendacji pozytywnych, 3 rekomendacji negatywnych oraz jedną w której wydano rekomendację negatywną i pozytywną dla różnych populacji (IQWiG/G-BA Niemcy 2022). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla Kaftrio i Kalydeco

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG (Walia) 2020	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	<p>Pozytywna</p> <p>Agencja AWMSG poinformowała, że na mocy porozumienia zawartego przez walijski rząd z firmą Vertex terapia ELX/TEZ/IVA + IVA stosowana w skojarzeniu z IVA jest dostępna dla chorych w wieku co najmniej 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR w ramach NHS Wales (AWMSG 2020).</p>
CADTH (Kanada) 2021	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	<p>Pozytywna</p> <p>Agencja CADTH rekomenduje objęcie refundacją leku Trikafta pod warunkiem obniżenia ceny leku i uwzględnieniu następujących zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie leczenia: potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z wykazaną co najmniej jedną mutacją F508del, wiek co najmniej 12 lat, ppFEV1 $\leq 90\%$, przed rozpoczęciem leczenia należy określić następujące parametry: w ciągu ostatnich 30 dni musi być wykonany pomiar spirometryczny FEV1 i określona wartość należąca (w.n.; w litrach); należy określić liczbę dni, w których zastosowano leczenie zaostrzeń płucnych doustnymi i dożylnymi antybiotykami w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub liczbę zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania leczenia doustnymi i/lub dożylnymi antybiotykami w ciągu ostatnich 6 miesięcy; należy określić liczbę hospitalizacji związanych z mukowiscydozą w ciągu ostatnich 6 miesięcy; masę ciała, wzrost i BMI pacjenta; wynik CFQ-R RD; w momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci powinni mieć zoptymalizowane leczenie mukowiscydozy z zastosowaniem BSC maksymalny okres obowiązywania decyzji o refundacji będzie wynosił 6 miesięcy dla celów pierwszego odnowienia decyzji o refundacji lekarz musi wykazać po upływie 6 miesięcy co najmniej jeden ze wskazanych poniżej dowodów na skuteczność terapii: poprawa wydolności płuc o $\geq 5\%$ w.n. (wartość wyjściowa powinna być określona w ciągu 3 miesięcy przed leczeniem ELX/TEZ/IVA + IVA); zmniejszenie całkowitej liczby dni wymagających stosowania leczenia zaostrzeń płucnych antybiotykami doustnymi i/lub dożylnymi w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA lub zmniejszenie całkowitej liczby zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania leczenia antybiotykami doustnymi i/lub dożylnymi w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA; zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z mukowiscydozą w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA ; brak spadku wskaźnika BMI w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości wyjściowej; poprawa o ≥ 4 punkty wyniku CFQ-R RD; lekarz musi wykazać korzyść z kontynuacji leczenia dla kolejnych odnowień decyzji, które powinny następować co roku zakończenie leczenia w przypadku przeszczepienia płuc warunki przepisywania leczenia: leczenie wydawane i przeprowadzane pod nadzorem lekarza specjalizującego się w terapii mukowiscydozy; nie zaleca się refundacji w skojarzeniu z innymi modulatorami CFTR <p>Uzasadnienie: w czterech podwójnie zaślepionych badaniach RCT wykazano, że leczenie preparatem ELX/TEZ/IVA + IVA przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne u pacjentów z subpopulacji F/MF, F/F, F/RF lub F/G. Biorąc pod uwagę wszystkie dowody, CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) stwierdził, że terapia lekiem Trikafta odpowiada na niektóre z zidentyfikowanych potrzeb pacjentów, takie jak zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych mukowiscydozy, poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, poprawa wydolności płuc i poprawa stanu odżywienia (CADTH 2021).</p>
CADTH (Kanada)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6	Pozytywna

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
2022	lat, z co najmniej jedną mutacją F508del (F/x)	<p>Agencja CADTH rekomenduje objęcie refundacją leku Trkafta pod warunkiem obniżenia ceny leku i uwzględnieniu następujących zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie leczenia: potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z wykazaną co najmniej jedną mutacją F508del, wiek co najmniej 6 lat, przed rozpoczęciem leczenia należy określić następujące parametry: w ciągu ostatnich 30 dni musi być wykonany pomiar spirometryczny FEV1 i określona wartość należąca (w.n.; w litrach); należy określić liczbę dni, w których zastosowano leczenie zaostrzeń płucnych doustnymi i dożylnymi antybiotykami w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub liczbę zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania leczenia doustnymi i/lub dożylnymi antybiotykami w ciągu ostatnich 6 miesięcy; należy określić liczbę hospitalizacji związanych z mukowiscydozą w ciągu ostatnich 6 miesięcy; masę ciała, wzrost i BMI pacjenta; wynik CFQ-R RD; w momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci powinni mieć zoptymalizowane leczenie mukowiscydozy z zastosowaniem BSC maksymalny okres obowiązywania decyzji o refundacji będzie wynosił 6 miesięcy dla celów pierwszego odnowienia decyzji o refundacji lekarz musi wykazać po upływie 6 miesięcy co najmniej jeden ze wskazanych poniżej dowodów na skuteczność terapii: poprawa wydolności płuc o $\geq 5\%$ w.n. (wartość wyjściowa powinna być określona w ciągu 3 miesięcy przed leczeniem ELX/TEZ/IVA + IVA); zmniejszenie całkowitej liczby dni wymagających stosowania leczenia zaostrzeń płucnych antybiotykami doustnymi i/lub dożylnymi w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA lub zmniejszenie całkowitej liczby zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania leczenia antybiotykami doustnymi i/lub dożylnymi w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA ; zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z mukowiscydozą w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA ; brak spadku wskaźnika BMI w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości wyjściowej; poprawa o ≥ 4 punkty wyniku CFQ-R RD; lekarz musi wykazać korzyść z kontynuacji leczenia dla kolejnych odnowień decyzji, które powinny następować co roku zakończenie leczenia w przypadku przeszczepienia płuc warunki przepisywania leczenia: leczenie wydawane i przeprowadzane pod nadzorem lekarza specjalizującego się w terapii mukowiscydozy; nie zaleca się refundacji w skojarzeniu z innymi modulatorami CFTR <p>Uzasadnienie: w jednym podwójnie zaślepionym badaniu RCT oraz z badaniu obserwacyjnym wykazano, że leczenie preparatem ELX/TEZ/IVA + IVA przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne u pacjentów z co najmniej jedną mutacją genu CFTR w wieku co najmniej 6 lat. Biorąc pod uwagę wszystkie dowody, CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) stwierdził, że terapia lekiem Trikafta odpowiada na niektóre z zidentyfikowanych potrzeb pacjentów, takie jak zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych mukowiscydozy, poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, poprawa wydolności płuc i poprawa stanu odżywienia (CADTH 2022).</p>
PBAC (Australia) 2021	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	<p>We wniosku tym populacja docelowa została podzielona na pięć subpopulacji: pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją bramkowania (F/G); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/jeszcze nie scharakteryzowana).</p> <p>Jako komparatory wskazano: TEZ/IVA + IVA (Symdeko®) w subpopulacji F/F; TEZ/IVA + IVA (Symdeko®) w subpopulacji F/RF; IVA (Kalydeco®) w subpopulacji F/G; BSC w subpopulacji F/MF i subpopulacji F/ jeszcze nie scharakteryzowana.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Analizowane punkty końcowe obejmowały: wydolność płuc w ocenie spirometrycznej oceniana poprzez zmianę ppFEV1, zaostżenia płucne (w subpopulacji F/MF), wskaźnik stanu odżywienia BMI (w subpopulacjach F/F i F/MF), zmiana wyniku CFQ-R RD, stężenie chlorków w pocie.</p> <p>Agencja PBAC odroczyła wydanie rekomendacji dla refundacji terapii lekiem Trikafta we wnioskowanej populacji, jednocześnie wskazując, że wykazano wyższą skuteczność dla niektórych subpopulacji (zwłaszcza F/MF) i zaznaczając, że wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po 48 tygodniu terapii obciążone są niepewnością, jednak w tej sytuacji pomocne może być wdrożenie Managed Access Program (MAP), zbliżonego do stosowanych już w przypadku innych modulatorów CFTR. Decyzja o odroczeniu wydania rekomendacji była podyktowana chęcią umożliwienia współpracy z Wnioskodawcą w celu dostosowania proponowanych warunków objęcia finansowaniem terapii ELX/TEZ/IVA + IVA oraz związanych z tym kosztów i kosztów finansowania MAP oraz wypracowania ustaleń dotyczących instrumentów podziału ryzyka (RSA) wpływających na uzyskanie efektywności kosztowej wobec zdefiniowanych komparatorów.</p> <p>W czerwcu 2021 r. Wnioskodawca przedłożył PBAC „propozycję do dyskusji”, co w ocenie PBAC nie stanowiło formalnego wniosku, jednak po części odpowiadało na uwagi zgłaszane przez PBAC w poprzednich ocenach.</p> <p>W lipcu 2021 PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF). Decyzję tą argumentowano faktem niedostosowania analiz (i nieprzedłożenia ich w ramach formalnego wniosku) do uwag PBAC. Mając na celu umożliwienie dostępu do leczenia przynajmniej u części pacjentów i kierując się pragmatyzmem, PBAC zaakceptował analizy dla subpopulacji F/MF, uznając, że przedłożona wcześniej dokumentacja dla tej subpopulacji dotycząca oszacowań efektywności kosztowej jest najbardziej zbliżona do oczekiwań PBAC. Jednocześnie wyrażono oczekiwanie, że Wnioskodawca będzie dalej pracował nad analizami dla całej populacji F/x. (PBAC 2021)</p> <p>W grudniu 2021 r. przedłożono do oceny analizy prowadzone w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x). W ramach wniosku przedstawiono wyniki trzeciej analizy interim z badania VX17-445-105, z okresu do 120 tygodni u pacjentów z populacji F/MF i do 100 tygodni u pacjentów z F/F, które wskazują na długoterminowe korzyści z zastosowania leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA u pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR. Na podstawie przedstawionych wyników oraz po przeprowadzonych negocjacjach cenowych PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x) (PBAC 2021a).</p>
<p>HAS (Francja) 2020</p>	<p>Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, z mutacją MF</p>	<p>Pozytywna SMR (korzyść bezwzględna): istotna (important) ASMR (dodatkowa korzyść względem aktualnej praktyki): ASMR II – istotna poprawa Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiarygodnie wykazaną efektywność kliniczną terapii Kaftrio + Kalydeco w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych, ze szczególnym uwzględnieniem wielkości efektu w zakresie bezwzględnej zmiany w ppFEV1 w 4. i 24. tyg. leczenia: <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględną poprawę o +14,3 p.p. w porównaniu do placebo w populacji chorych o genotypie F508del/MF oraz - bezwzględną poprawę o +10,2 p.p. w porównaniu do terapii dwulekowej tezakaftor/iwakaftor, odpowiedniego komparatora w populacji chorych o genotypie F508del/F508del; • wiarygodnie wykazaną, istotną poprawę jakości życia pacjentów w zakresie bezwzględnej zmiany w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, w 4. i 24. tyg. leczenia, ocenianej jako główny punkt końcowy w jednym z 3 badań (bezwzględna poprawa o +16 do +20 punktów, w zależności od badania) i potwierdzonej przez stowarzyszenie pacjentów; • korzyści obserwowane w zakresie innych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak liczba zaostżeń płucnych i stężenie chlorków w pocie;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> 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 wątroba i skórnymi, raportowanych u ok. 10% pacjentów; oraz pomimo: ograniczonego czasu obserwacji, w zakresie oceny skuteczności (24 tyg.) i bezpieczeństwa (36,5 tyg.); <p>Komisja uznaje, że terapia Kaftrio + Kalydeco zapewnia istotną poprawę w zakresie rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR II) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją MF.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Komisja wzywa do przeprowadzenia wyczerpującego badania obejmującego wszystkich francuskich pacjentów poddawanych terapii Kaftrio + Kalydeco w celu zgromadzenia informacji w zakresie charakterystyki pacjentów oraz wpływu leczenia na przebieg choroby i śmiertelność w praktyce klinicznej (w szczególności gromadzeniu powinny podlegać dane dotyczące wpływu terapii trwającej co najmniej ponad rok na zmianę FEV1, liczbę zaostrzeń leczonych antybiotykami i wtórnych zakażeń płucnych powodujących hospitalizację, zmian klinicznych w czynności układu pokarmowego, wskazań do przeszczepu płuc, działań niepożądanych leczenia, liczby i przyczyn przerwanych terapii, czasu trwania leczenia oraz jakości życia). W szczególności badanie powinno bazować na danych pochodzących z francuskiego rejestru chorych na mukowiscydozę. Komisja oczekuje otrzymania wymienionych danych w okresie do 3 lat i na ich podstawie przeprowadzi ponowną ocenę terapii Kaftrio + Kalydeco (HAS 2020).
<p>HAS (Francja) 2022</p>	<p>Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, z mutacją MF</p>	<p>22 marca 2022 r. lek Kaftrio w skojarzeniu z lekiem Kalydeco uzyskał pozwolenie na wczesny dostęp do leczenia we wskazanym „leczenie pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 11 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, z mutacją MF”.</p> <p>Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie przesłanek pozwalających na wydanie pozwolenia na wczesny dostęp do leczenia: brak innego leczenia przyczynowego, poważny i wyniszczający charakter ocenianego schorzenia – mukowiscydoza stanowi poważną, rzadką, dziedziczną i powodującą niepełnosprawność chorobę oraz że związana jest z występowaniem licznych chorób współistniejących, m.in. cukrzycy, zaburzeń funkcjonowania układu trawiennego, wątroby, problemów laryngologicznych, zaburzeń metabolizmu, pracy nerek i układu kostno-stawowego, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów; w opinii podkreśla się też znaczne skrócenie długości życia pacjentów; terapia ELX/TEZ/IVA + IVA uważana jest za innowacyjną w ocenianym wskazaniu, na co wskazują wyniki badań klinicznych vs placebo (wyższość w zakresie poprawy parametru LC12.5) <p>Zalecenia: leczenie należy prowadzić na zasadach określonych w warunkach dopuszczenia do obrotu oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego (HAS 2022).</p>
<p>IQWiG/ G-BA (Niemcy) 2020</p>	<p>Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR</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 (IQWiG ocenia wyłącznie wpływ refundacji terapii na budżet). Dodatkową korzyść z leku Kaftrio (stosowanego w skojarzeniu z lekiem Kalydeco) uznano zatem za dowiedzioną. Wielkość dodatkowej korzyści będzie przedmiotem oceny G-BA (IQWiG 2020a).</p> <p>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa: Ze względu na przekroczenie limitu wydatków w wysokości 50 mln € na lek Kalydeco, ocenę leku Kalydeco (w ramach terapii skojarzonej z Kaftrio) przeprowadzono wg standardowej procedury (jak dla leków nieposiadających statusu sierocego), względem terapii skojarzonej tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) + iwakaftor (Kalydeco). W ocenie wykorzystano wyłącznie badania RCT trwające co najmniej 24 tygodnie, w związku z czym nie uwzględniono dowodów naukowych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny (RCT VX17-445-103, trwające 4</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>tyg.). Wobec tego IQWiG stwierdził brak dodatkowej korzyści z terapii Kaftrio + Kalydeco. Ostateczną ocenę korzyści przeprowadza G-BA (IQWiG 2020b).</p> <p>1 lutego 2021 r. na stronach IQWiG opublikowano dokument oceniający wyniki badania VX18-445-109, co było wynikiem ich przedłożenia przez Wnioskodawcę do G-BA (IQWiG 2021a). Ogółem na podstawie przedstawionych danych wskazano, że istnieje kilka pozytywnych efektów i jeden negatywny efekt stosowania ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z IVA. Ponadto wykazano pozytywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, w niektórych przypadkach w stopniu „istotnym”. W przypadku kilku efektów zauważalny jest wpływ płci badanych, w tym dla jednego negatywnego efektu. Podsumowując w ocenie IQWiG wykazano istnienie dodatkowej korzyści w ocenianej populacji.</p> <p>Ocena G-BA 18 lutego 2021 r. G-BA zdecydowało o włączeniu leku Kaftrio na listę leków finansowanych ze środków publicznych (G-BA 2021b, GKV-S 2021).</p>
<p>IQWiG/ G-BA (Niemcy) 2021</p>	<p>Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, z mutacją MF</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 (IQWiG ocenia wyłącznie wpływ refundacji terapii na budżet). Dodatkową korzyść z leku Kaftrio (stosowanego w skojarzeniu z lekiem Kalydeco) uznano zatem za dowiedzioną. Wielkość dodatkowej korzyści będzie przedmiotem oceny G-BA (IQWiG 2020c).</p> <p>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa Ze względu na przekroczenie limitu wydatków w wysokości 50 mln € na lek Kalydeco ocenę leku Kalydeco w ramach terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco przeprowadzono także wg standardowej procedury (jak dla leków nieposiadających statusu sierocego), w porównaniu do „najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), zdefiniowanego jako terapia gwarantująca najlepsze możliwe, specyficzne dla danego pacjenta leczenie wspomagające, prowadzone w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia. W ocenie wykorzystano RCT VX17-445-102. Wg IQWiG ogółem wyniki badania wskazują na wyłącznie pozytywne efekty leczenia. Na znaczną dodatkową korzyść wskazują wyniki dotyczące hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych, a wyniki dotyczące zaostrzeń płucnych – na przesłankę znacznej dodatkowej korzyści. Wyniki w kilku domenach oceny jakości życia związanej ze zdrowiem stanowią przesłankę dodatkowej korzyści niewymiernej, choć wpływ ten jest częściowo ograniczony do podgrupy chorych w wieku ≥ 18 lat. Ostatecznie, w wyniku oceny stwierdzono, że „istnieją przesłanki znacznej dodatkowej korzyści”. Ostateczną ocenę korzyści przeprowadza G-BA (IQWiG 2020d).</p> <p>29 stycznia 2021 r. na stronach IQWiG opublikowano dokument prezentujący ocenę wyników analiz post-hoc wyników CFQ-R z badania VX18-445-102 we wnioskowanej populacji (wyniki w podgrupie), co było wynikiem ich przedłożenia przez Wnioskodawcę do G-BA (zlecenie A21-04; IQWiG 2021). Ocena dodatkowych wyników, w porównaniu z wynikami oceny dla pierwotnego zlecenia A20-83, pozwoliła na stwierdzenie dwóch dodatkowych korzystnych efektów związanych z HRQoL (w zakresie domeny funkcjonowania emocjonalnego i obrazu ciała). W konsekwencji, w ocenie IQWiG korzystny wpływ iwakaftoru + iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru w porównaniu z BSC obserwuje się obecnie we wszystkich sferach jakości życia związanych ze zdrowiem. Ogółem, stwierdzono wyłączenie korzystne działanie terapii ELX/TEZ/IVA + IVA, co w połączeniu z ustaleniami w trakcie oceny dokumentacji złożonej dla zlecenia A20-83, wskazuje na istnienie dodatkowych korzyści z terapii we wnioskowanej populacji.</p> <p>Ocena G-BA 18 lutego 2021 r. G-BA zdecydowało o włączeniu leku Kaftrio we wnioskowanym wskazaniu na listę leków finansowanych ze środków publicznych (G-BA 2021a, GKV-S 2021).</p>
<p>IQWiG/ G-BA (Niemcy) 2021</p>	<p>Leczenie CF u pacjentów wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF)</p>	<p>Negatywna</p> <p>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa Wnioskodawca przedłożył do oceny wyniki badania VX18-445-104, z 8-tygodniowym okresem leczenia. Jako komparator wskazano terapię skojarzoną TEZ/IVA + IVA. W ocenie IQWiG tak krótki okres obserwacji jest niewystarczający do oceny efektów leczenia w przypadku chorób przewlekłych do których należy mukowiscydoza, a uzyskane wyniki mogą nie utrzymywać się w dłuższym okresie. Jak zaznaczono, z uwagi na rzadkość ocenianej mutacji oraz nasilenie objawów u dzieci z nią IQWiG zdecydował o przedstawieniu wspomnianych wyników jako załącznika do oceny, jednak konkluzja o dodatkowej korzyści nie była o nie oparta. W ocenie IQWiG Wnioskodawca nie przedstawił wyników badania RCT we wnioskowanej populacji, co uniemożliwia ocenę i prowadzi do wydania decyzji o braku dodatkowych korzyści klinicznych w ocenianej populacji docelowej.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Ocena G-BA W dokumencie z 19 listopada 2021 r. wskazano na brak dodatkowych korzyści (G-BA 2021d).
IQWiG/ G-BA (Niemcy) 2021	Leczenie CF u pacjentów wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (F/G), w tym mutacją R117H	Negatywna Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa Ocena oparto na wynkach badania VX18-445-104, a jako komparator wskazano IVA Tak jak w przypadku oceny w populacji wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) powtórzono tą samą argumentację i tym wydano ocenę o braku dodatkowych korzyści klinicznych (IQWiG 2021b). Ocena G-BA W dokumencie z 19 listopada 2021 r. G-BA wskazuje wskazano na brak dodatkowych korzyści (G-BA 2021e).
IQWiG/ G-BA (Niemcy) 2021	Leczenie CF pacjentów ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/jeszcze nie scharakteryzowana)	Negatywna Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa W dokumencie wskazano, że Wnioskodawca nie dostarczył wyników badań RCT prowadzonych w populacji określonej we wniosku. Wnioskodawca przedłożył IQWiG wyłącznie analizy prowadzone w populacji pacjentów F/MF (czyli pokrywającej się z populacją wnioskowaną w zakresie jednego z alleli) w porównaniu do BSC wskazujące na uzyskanie dodatkowej korzyści klinicznej, które następnie można ekstrapolować na populację F/jeszcze nie scharakteryzowana. W opinii IQWiG podejście zastosowane przez Wnioskodawcę jest niewłaściwe i nie umożliwi oceny terapii ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu IVA w populacji określonej we wniosku (IQWiG 2021d). Ocena G-BA W dokumencie z 19 listopada 2021 r. wskazano na brak dodatkowych korzyści (G-BA 2021c).
IQWiG/ G-BA (Niemcy) 2022	Leczenie CF u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR	Pozytywna – populacja $\geq 6-11$ lat, F/MF Negatywna – pozostałe populacje 8 lutego 2022 r. G-BA skierowało do IQWiG wnioski o przeprowadzenie oceny dla skojarzenia ELX/TEZ/IVA + IVA w leczeniu mukowiscydozy w populacji pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat: <ul style="list-style-type: none"> • heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF) (zlecenie A22-15; IQWiG 2022); • homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F) (zlecenie A22-16; IQWiG 2022a); • heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (F/G) (zlecenie A22-17; IQWiG 2022b); • heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) (zlecenie A22-18; IQWiG 2022c); • heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana (F/jeszcze nie scharakteryzowana) (zlecenie A22-19; IQWiG 2022d). W dokumentach opublikowanych 16 maja 2022 r. odnotowano, iż: <ul style="list-style-type: none"> • w oparciu o wyniki badania VX19-445-116 stwierdzono istnienie znaczącej dodatkowej korzyści w zakresie zmniejszania częstości zaostrzeń płucnych i zmniejszonej częstości występowania bólu brzucha, raportowanych jako AEs wśród pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF) (zlecenie A22-15; IQWiG 2022); • w odniesieniu do populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F) (zlecenie A22-16; IQWiG 2022a) Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badań VX18-445-106 i VX19-445-107, a także dodatkowe dane pozyskane z prób VX15-661-113, VX13-809-011, VX14-809-109, VX17-445-103,







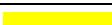







Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>jednak w ocenie analityków IQWiG dane te nie były reprezentatywne dla oceny we wnioskowanej populacji (część wyników pochodziło z oceny w populacji ≥ 12 lat), w związku z czym, wobec braku danych do oceny, nie stwierdzono dodatkowych korzyści z terapii ELX/TEZ/IVA + IVA;</p> <ul style="list-style-type: none"> w odniesieniu do populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (F/G) (zlecenie A22-17; IQWiG 2022b) oraz pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) (zlecenie A22-18; IQWiG 2022c) Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badania VX19-445-116 oraz dodatkowo VX18-445-104. W ocenie analityków IQWiG dane z badania VX19-445-116 nie były reprezentatywne dla oceny we wnioskowanej populacji z uwagi na inny genotyp, a badanie dodatkowo było prowadzone w populacji w wieku ≥ 12 lat w zbyt krótkim (< 24-tygodniowym) okresie obserwacji. W związku z powyższym, wobec braku danych do oceny, nie stwierdzono dodatkowych korzyści z terapii ELX/TEZ/IVA + IVA; w odniesieniu do populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana (F/jeszcze nie scharakteryzowana) (zlecenie A22-19; IQWiG 2022d) Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badania VX19-445-116, jednak w ocenie analityków IQWiG dane te nie były reprezentatywne dla oceny we wnioskowanej populacji, w związku z czym, wobec braku danych do oceny, nie stwierdzono dodatkowych korzyści z terapii ELX/TEZ/IVA + IVA. <p>Ostateczną decyzję w zakresie dodatkowych korzyści klinicznych podejmuje G-BA. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na portalu G-BA zakończenie oceny zaplanowano na początek sierpnia 2022 r. (G-BA 2022).</p>
<p>NICE (Anglia i Walia) 2020</p>	<p>Leczenie CF pacjentów ≥ 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del</p>	<p>Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa) Lek finansowany przez NHS</p> <p>W komunikacie z dnia 2 lipca 2020 r. 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, które posłużą przyszłej ocenie. W komunikacie z dnia 23 października 2020 r. ogłoszono, że umowa z firmą Vertex, dotycząca gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy modulatorami CFTR, została zaktualizowana/poszerzona o uwzględnienie leku Kaftrio. W okresie obowiązywania umowy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji (tj. aktualne kryteria rejestracyjne) mają nieprzerwany dostęp do terapii firmy Vertex (tj. leków Kalydeco, Orkambi, Symkevi i Kaftrio), do czasu zgromadzenia danych, które zostaną wykorzystane w przyszłej ocenie NICE (NICE 2020a, NICE 2020b).</p> <p>W ostatnim komunikacie, z dnia 23 października 2020 r., poinformowano, że tymczasowa umowa dotycząca gromadzenia danych o terapiach przyczynowych mukowiscydozy modulatorami CFTR firmy Vertex została zaktualizowana o iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, co jest wynikiem ogłoszenia 4-letniej umowy uzgodnionej przez NHS i Vertex. Zaktualizowana tymczasowa umowa dotycząca gromadzenia danych umożliwi kwalifikującym się pacjentom stały dostęp do terapii modulatorami mukowiscydozy firmy Vertex, podczas gdy dalsze dane są gromadzone w celu oceny przyszłej technologii przez NICE. Ponadto przyszłe wskazania terapeutyczne (dla iwakaftoru, lumacaftoru/iwakaftoru, tezakaftoru/iwakaftoru lub iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru), które otrzymają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od Urzędu Regulacji Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej lub Europejskiej Agencji Leków (dotyczy Wielkiej Brytanii) w okresie okres obowiązywania tymczasowej umowy o gromadzenie danych zostaną automatycznie uznane za część umowy i sformalizowany w formie aneksu do umowy. NICE nie jest obecnie w stanie wydać zaleceń dotyczących stosowania terapii skojarzonej eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w NHS. Zgodnie ze zaktualizowaną tymczasową umową gromadzenia danych, firma potwierdziła, że dostarczy dowody pod koniec obowiązywania tymczasowej umowy o dostępie, rozpoczynając tym samym ocenę NICE. NICE skontaktuje się z zainteresowanymi stronami w sprawie udziału w nowej ocenie w odpowiednim czasie (NICE 2020c).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA Kaftrio 37,5 mg i 75 mg

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Kaftrio 37,5 mg			
Austria	TAK	100%; brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	■
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Dania	TAK	100%; brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Niemcy	TAK	100%; brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	■
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■
Kaftrio 75 mg			
Austria	TAK	100%; brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	■
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■■■■■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Bułgaria	Tak	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele	■
Chorwacja	Tak	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.	■
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Czechy	TAK	Refundacja na podstawie umów z poszczególnymi ubezpieczycielami dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele.	■
Dania	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Finlandia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele	■
Francja	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele.	■
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Hiszpania	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele.	■
Holandia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele.	■
Irlandia	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań	■
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	
Norwegia	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.	
Słowacja	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.	
Słowenia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kaftrio 37,5 jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z krajów finansowanie Kaftrio nie jest ograniczone.

.Szczegółowe warunki refundacji

przedstawiono w tabeli powyżej.

Natomiast Kaftrio 75 jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych występuje, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. W większości finansowanie Kaftrio jest ograniczone dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.

Szczegółowe warunki refundacji
















przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 55 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE Kalydeco 75 mg i 150 mg

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Kalydeco 75 mg			
Austria	NIE	Nie dotyczy	
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	NIE	Nie dotyczy	
Dania	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Francja	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku 6 do 11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mający 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.	
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku 6 do 11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mający 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	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	
Norwegia	NIE	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	NIE	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	TAK	Refundacja dla pacjentów: 1) w wieku 6 do 11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mający 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; 2) dla pacjentów w wieku od 1 do 2 lat, którzy mają mutację mutację brakującą genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.	
Kalydeco 150 mg			
Austria	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.	
Belgia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mający 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	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Bułgaria	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.	■
Chorwacja	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.	■
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Czechy	TAK	Refundacja na podstawie umów z poszczególnymi ubezpieczycielami dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu	■
Dania	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Finlandia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508 del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.	■
Francja	TAK	1) Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu. 2) Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mający 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.	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Grecja	TAK	Refundacja na podstawie umów z poszczególnymi ubezpieczycielami dla pacjentów: 1) w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają mutację bramkującą genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej 18 miesięcy, którzy mają mutację R117H genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.	
Hiszpania	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu.	
Holandia	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	
Irlandia	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	
Islandia	NIE	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie wskazań	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie wskazań	
Norwegia	TAK	Brak ograniczeń, refundacja w całym zakresie wskazań	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR. 2) Refundacja dla pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 18 lat z mutacją R117H genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR	
Słowacja	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia	TAK	Refundacja dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	TAK	Refundacja dla pacjentów: 1) w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację mutację brakującą genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele; 2) w wieku co najmniej 18 miesięcy, którzy mają mutację R117H genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR; 3) w wieku co najmniej 6 lat z mutacją brakującą genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kalydeco 75 jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych odnosi się do pacjentów w wieku 6 do 11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mający 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 większości finansowanie Kalydeco nie jest ograniczone a refundacja występuje w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Szczegółowe warunki refundacji [redacted] przedstawiono w tabeli powyżej.

Natomiast Kalydeco 150 jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych odnosi się do pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allele, jak i pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR. W większości finansowanie Kalydeco nie jest ograniczone a refundacja występuje w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Szczegółowe warunki refundacji [redacted] przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 13.09.2022, znak PLR.4500.1312.2022.13.AJA, PLR.4500.1311.2022.13.AJA, PLR.4500.1310.2022.13.AJA, PLR.4500.1309.2022.13.AJA (data wpływu do AOTMiT 13.09.2022), 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409;
- Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902;
- Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., kod GTIN: 00351167144503;
- Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod EAN: 00351167136201

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 allelu 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 opinii ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę.

Najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu 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. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 56. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
F/F, 6-11 lat: TEZ/IVA + IVA	terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) w wieku ≥ 6 lat	Wybór zasadny, brak uwag
F/RF, ≥ 12 lat: TEZ/IVA + IVA	terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku ≥ 6 lat	
F/RF, 6-11 lat: TEZ/IVA + IVA	terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku ≥ 6 lat terapia rekomendowana w wytycznych klinicznych w rozpatrywanej populacji (CFC 2021)	
F/MF, 6-11 lat: SoC	brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji brak rekomendacji klinicznych dla modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji	
F/inna*, 6-11 lat: SoC	brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji	
F/inna*, ≥ 12 lat: SoC	brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji	
F/G, ≥ 12 lat: IVA	terapia IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów z jedną z mutacji bramkowania (G), w wieku ≥ 12 miesięcy	
F/G, 6-11 lat: IVA	terapia rekomendowana w wytycznych klinicznych w rozpatrywanej populacji (CFC 2021)	

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Dostępne dowody naukowe wysokiej jakości, w tym metaanalizy badań RCT i porównania pośrednie, wskazują na wysoką skuteczność terapii Kaftrio + Kalydeco (prowadzonej jednocześnie ze standardowym leczeniem objawowym) w porównaniu do standardowego leczenia objawowego oraz dwulekowego skojarzenia modulatorów CFTR, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, w populacji pacjentów w wieku 6 lat lub starszych, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR, w tym także w nowych populacjach refundacyjnych. Pomimo różnorodności analiz, biorąc pod uwagę grupy wiekowe, genotypy i komparatory, wyniki są spójne, wzajemnie się uzupełniają i potwierdzają, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Wykazano całościową poprawę stanu klinicznego pacjentów, zarówno w odniesieniu do parametrów stanowiących punkty końcowe „istotne klinicznie” zgodnie z wytycznymi AOTMiT, tj. poprawy jakości życia (wynik w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, >MCID) i zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, jak również w zakresie wiarygodnych, istotnych predyktorów śmiertelności – poprawy czynności płuc wyrażonej zwiększeniem wartości ppFEV1 (o wielkość świadcząca o wysokiej efektywności klinicznej) i poprawy stanu odżywienia wyrażonej wzrostem BMI (>MCID). Stosowanie terapii trójskładnikowej prowadziło ponadto do istotnego obniżenia stężenia jonów chlorkowych w pocie – do wartości zbliżonych lub niższych od wartości diagnostycznej dla mukowiscydozy (tj. 60 mmol/l). Uzyskanie opisanych efektów klinicznych zostało wiarygodnie wykazane w badaniach z randomizacją, a badania typu extension wykazały stabilne utrzymywanie się uzyskanych korzyści w dłuższym okresie trwania terapii (jak również szybkie uzyskanie analogicznych korzyści po rozpoczęciu wnioskowanej terapii u pacjentów w grupach kontrolnych). Nie obserwowano natomiast tendencji do słabnięcia efektu terapii po dłuższym jej stosowaniu. Wyniki bardzo zbliżone do wykazanych w badaniach klinicznych uzyskano w badaniach obserwacyjnych – w rutynowej praktyce klinicznej, w bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów, m.in. u chorych z zaawansowaną chorobą płuc, oczekujących na przeszczepienie tego narządu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).”

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA).

[REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC, Kaftrio [REDACTED] zł, Kalydeco [REDACTED] zł;
- dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs. TEZ/IVA + IVA, Kaftrio [REDACTED] zł, Kalydeco [REDACTED] zł;
- dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs. IVA, Kaftrio [REDACTED] zł, Kalydeco [REDACTED] zł.

[REDACTED]

Jako ograniczenie AE wskazuje się:

- brak wystarczających danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie kalkulacji dotyczących pacjentów F/inne (inne niż F/F, F/MF, F/G oraz F/RF);
- w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił pełną analizę wchodzenia pacjentów o genotypach F/F i F/MF od 6. roku życia (do końca horyzontu modelu). Od marca wnioskowana interwencja jest refundowana w tej subpopulacji od 12 roku życia, zatem ocena w analizie ekonomicznej powinna dotyczyć jedynie pacjentów w wieku 6-11 lat;
- krótki okres obserwacji w badaniach klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji

Dodatkowo jako ograniczenie stwierdzono, iż dla części modelu (dla której przyjęto długość cyklu równą 1 rok) jest brak wykonanej korekty połowy cyklu. Wnioskodawca w danych zaciąganych do modelu odwoływał się do nieopublikowanych danych, nie dostarczonych Agencji – nie jest możliwa weryfikacja poprawności wprowadzonych danych. W przypadku populacji F/G i F/RF, z powodu braku danych dotyczących skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u dzieci w wieku 6-11 lat, wykorzystano dane z badań na pacjentach od 12 lat.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (ang. budget impact analysis, BIA) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leków Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

W BIA uwzględniono 2-letni horyzont czasowy a oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej obie perspektywy są tożsame. Wnioskodawca przyjął, że preparat Kaftrio + Kalydeco w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w Programie Lekowym w ramach istniejącej grupy limitowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED]

² 175 926 zł

Główne ograniczenia analizy wynikają z tego, że w obecnie zarejestrowanym wskazaniu poza wskazaniem wnioskowanym korzyści mogą odnieść jedynie pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR).

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego mają udziały rynkowe pod koniec horyzontu czasowego (wariant minimalny), udziały rynkowe pod koniec horyzontu czasowego (wariant maksymalny), koszt terapii Kaftrio + Kalydeco +/-5%, Proporcja wzajemnych udziałów terapii z udziałem Kaftrio i Symkevi.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do PL otrzymano od ekspertów klinicznych. Waldemar Majek (Prezes Zarządu – Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą) wskazał iż w ramach PL należy uwzględnić konsultację psychologiczną w celu oceny symptomów depresji. Prof. dr hab. n. med. Dorota Sands (Prezes Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy) zwróciła uwagę iż kryteria kwalifikacji powinny być tożsame z wskazaniem zarejestrowanym terapii, w kryteriach czasu leczenia zaproponowała zapis „W razie spełnienia kryteriów leczenia do 2 lub więcej terapii modulatorami CFTR, możliwa jest zmiana terapii w trakcie leczenia bez konieczności ponownej kwalifikacji do programu (np. zamiana Symkevi na Kaftrio)” oraz wskazała możliwe modyfikacje kryteriów wyłączenia:

- ~~stan po przeszczepieniu płuc~~ – wykreślenie, decyduje lekarz po rozważeniu korzyści i potencjalnych powikłań
- ~~okresowe przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia interakcji z innymi lekami – zgodnie z ChPL poszczególnych produktów~~ – wykreślenie; obecnie ChPL oraz doświadczenia kliniczne wskazują, że modyfikacja dawki w kilku wskazaniach jest uzasadniona i stosowana w praktyce klinicznej. Wykluczenie tej grupy chorych z możliwości leczenia w ramach programu lekowego jest całkowicie nieuzasadnione.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje wydane przez 5 agencji: AWMSG (AWMSG 2020), HAS (HAS 2020, HAS 2022) i IQWiG (IQWiG 2020a, IQWiG 2020b, IQWiG 2020c, IQWiG 2020d, IQWiG 2021, IQWiG 2021a, IQWiG 2021b, IQWiG 2021c, IQWiG 2021d uzupełnione decyzjami G-BA: G-BA 2021a, G-BA 2021b, G-BA 2021c, G-BA 2021d; IQWiG 2022, IQWiG 2022a, IQWiG 2022b, IQWiG 2022c, IQWiG 2022d), CADTH (CADTH 2021, CADTH 2022), PBAC (PBAC 2021, PBAC 2021a). Odnaleziono również adnotacje o planowanym/trwającym procesie oceny na stronie NICE (NICE 2020a, NICE 2020b, NICE 2020c): 9 rekomendacji pozytywnych, 3 rekomendacji negatywnych oraz jedną w której wydano rekomendacje negatywna i pozytywna dla różnych populacji (IQWiG/G-BA Niemcy 2022).

Uwagi dodatkowe

Brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Acaster 2015** Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:33.
- Adler 2008** Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1789-94.
- Barry 2021** Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni . Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med* 2021; 385(9):815-825
- Birmingham 2021** Birmingham B, Rueschhoff A, Ratti G, Nesmith A, Goodwin D, Gray S, Flume P, Solomon GM, Cohen L, Garcia B. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. *J Cyst Fibros* 2021; 20(5):768-771
- Beswick 2022** Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vldar EK, Lynch DA, Taylor-Cousar J. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(1):12-19
- Beswick 2022a** Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vldar EK, Ramakrishnan VR, Taylor-Cousar J. Olfactory dysfunction in cystic fibrosis: Impact of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021
- Carnovale 2021** Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Medio P, Ferrillo L, De Gregorio F, Franca-lanci M, Taccetti G, Buonauro S, d'Ippolito M, Marsicovetere G, D'Andria M, Ferrara N, Salvatore . Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir Med* 2021; 189:106646
- Davies 2018** Davies, J. C., Moskowitz, S. M., Brown, C., Horsley, A., Mall, M. A., McKone, E. F., et al.. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N. Engl. J. Med.*2018: 379 (17), 1599–1611. doi:10.1056/NEJMoa1807119
- De Boeck 2014** De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins . Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014; 13(6):674-680
- DiMango 2020** DiMango E, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D (2020) Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J CystFibros*. S1569–1993(20):30794–3. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.002>
- DiMango 2020** DiMango E, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D (2020) Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J CystFibros*. S1569–1993(20):30794–3. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.002>
- DiMango 2021** DiMango E, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis . Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021; 20(3):460-463
- DiMango 2021a** DiMango E, Spielman DB, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11(1):75-78
- Djavid 2021** Djavid AR, Thompson AE, Irace AL, Gusman E, Altman K, DiMango EA, Keating C. Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(11):1924-1927
- Donaldson 2018** Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang L. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(2):214-224
- Douglas 2020** Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiladis 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* 2020
- Douglas 2021** Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiladis D, Hong G, Dorgan DJ, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa ND (2021) Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 11(2):201–203. <https://doi.org/10.1002/alr.22716>
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA et al (2019) 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*. 394(10212):1940–1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
- 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 (2018) VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 379(17):1612–1620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1807120>

- Khush 2019** Khush, K. K., Cher kh, W. S., Chambers, D. C., Harhay, M. O., Hayes, D., Jr., Hsich, E., Meiser, B., Potena, L., Robinson, A., Rossano, J. W., Sadavarte, A., Singh, T. P., Zuckermann, A., Stehlik, J., International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*, 38(10), 1056-1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
- Lambrelli 2014** Lambrelli D, Rubin J, Cox A, Ramagopalan S, MacLachlan S. Predictors of healthcare costs for cystic fibrosis patients in the United Kingdom. 15th Biennial European Meeting at the Society for Medical Decision Making; 2014; Antwerp, Belgium.
- Liou 2001** Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, H bbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):345-52.
- McGarry 2020** McGarry, L., Lopez, A., Booth, J., Yuan, J., Morlando Geiger, J., Lou, Y., & Moskowitz, S. M. (2020, November 16-19, 2020). Application of the CFQ-R-8D to estimate utility benefit of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis (CF). ISPOR Europe.
- 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. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- 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. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- Mohindru 2020** Mohindru B, Turner D, Sach T, Bilton D, Carr S, Archangelidi O, Bhadhuri A, Whitty JA. Health State Utility Data in Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open*. 2020 Mar;4(1):13-25.
- Moss 2015** Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, Rubenstein RC, Higgins . Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(7):524-533
- Nichols 2021** Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Kirby S, Van Daltsen JM, Kloster MH, Rowe S. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021
- Nichols 2021a** Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Sagel SD, Rosenfeld M, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Kirby S, VanDaltsen JM, Clancy JP, Rowe S. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):205-212
- O'Connor 2021** O'Connor KE, Goodwin DL, NeSmith A, Garcia B, Mingora C, Ladores SL, Rowe SM, Krick S, Solomon G. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resolves subfertility in females with CF: A two center case series. *J Cyst Fibros* 2021; 20(3):399-401
- O'Shea 2021** O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, Nicholson TT, Gallagher CG, McKone E. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2021; 57(2)
- Orienti 2021** Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J. ECFSPR Annual Report 2019. Published: December 2021. Dostęp online: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_16Feb2022.pdf
- Pallenberg 2021** Pallenberg ST, Junge S, Ringshausen FC, Sauer-Heilborn A, Hansen G, Dittrich AM, Tümmler B, Nietert . CFTR modulation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the β -adrenergic sweat rate assay. *J Cyst F bros* 2021
- Perkins 2021** Perkins RC, Shah M, Sawicki GS. An evaluation of healthcare utilization and clinical charges in children and adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021 May;56(5):928-938. doi: 10.1002/ppul.25251. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33621440.
- Petersen 2021** Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin . Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst F bros* 2021
- Rowe 2017** Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies J. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2024-2035
- Sands 2019** Sands D. (red.), Kozierekiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. Dostęp online: https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- Sands 2019** Sands D. (red.), Kozierekiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. Dostęp online: https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf
- 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 B. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros* 2021; 20(2):228-233

Scully 2021	Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, Kennedy JC, Putman M. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. <i>J Cyst F bros</i> 2021
Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ</i> . 2017 Sep 21;358:j4008. Dostępne on-line pod adresem: https://amstar.ca/index.php
Singer 2017	Singer JP, Katz PP, Soong A, Shrestha P, Huang D, Ho J, Mindo M, Greenland JR, Hays SR, Golden J, Kukreja J, Kleinhenz ME, Shah RJ, Blanc PD. Effect of Lung Transplantation on Health-Related Quality of Life in the Era of the Lung Allocation Score: A U.S. Prospective Cohort Study. <i>Am J Transplant</i> . 2017 May;17(5):1334-1345.
Sosinski 2021	Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, Ghuneim LJ, Guzior DV, Castillo-Bahena A, Mielke J, Thomas R, McClelland M, Conrad D, Quinn R. A restructuring of microbiome niche space is associated with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. <i>J Cyst F bros</i> 2021
Stanojevic 2019	Stanojevic S, Sykes J, Stephenson AL, Aaron SD, Whitmore GA. Development and external validation of 1- and 2-year mortality prediction models in cystic fibrosis. <i>Eur Respir J</i> 2019; 54(3).
Stapleton 2022	Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouria SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM, Senior BA, Lee SE, Zemke AC. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. <i>J Cyst F bros</i> . 2022 Mar 14;S1569-1993(22)00051-0.
Sutharsan 2021	Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall M. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2021
Suthoff 2016	Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O'Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. <i>J Med Econ</i> . 2016 Sep;19(9):845-51.
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 J. Tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377(21):2013-2023
Taylor-Cousar 2021	Taylor-Cousar JL, Jain . Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. <i>J Cyst Fibros</i> 2021; 20(3):402-406
Welsner 2022	Welsner M, Schulte T, Dietz-Terjung S, Weinreich G, Stehling F, Taube C, Strassburg S, Schoebel C, Sutharsan . Effect of Triple Combination CFTR Modulator Therapy on Sleep in Adult Patients with Cystic Fibrosis. <i>Respiration</i> 2022:1-9
Westhölter 2022	Westhölter D, Schumacher F, Wülfinghoff N, Sutharsan S, Strassburg S, Kleuser B, Horn PA, Reuter S, Gulbins E, Taube C, Welsner . CFTR modulator therapy alters plasma sphingolipid profiles in people with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros</i> 2022
Whiting 2014	Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, Allen A, Severens H, Kleijnen J. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health Technol Assess</i> . 2014 Mar;18(18):1-106.
Wucherpfennig 2022	Wucherpfennig L, Triphan S M F, Wege S, Kauczor H U, Heussel C P, Schmitt N, Wuennemann F, Mayer V L, Sommerburg O, Mall M A, Eichinger M, Wielpütz M . Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2022
Zemanick 2021	Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, McNally P, Ramsey BW, Rayment JH, Rowe SM, Tullis E, Ahluwalia N, Chu C, Ho T, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley S. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2021; 203(12):1522-1532

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2020	AWMSG. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®). Status: Welsh Government agreement Reference numer: 4321. Date of issue: 22/07/2020. Dostępne online na stronie: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-kaftrio/
CADTH 2021	Trikafta. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. Project Number: SR0673-000. Last Updated : November 29, 2021. Dostępne online: https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor
CADTH 2022	Trikafta. Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor and ivacaftor. Project Number: SR0710-000. Last Updated: May 19, 2022. Dostępne online: https://www.cadth.ca/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-and-ivacaftor

- 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 F brosis, Ann Am Thorac Soc 2018, 15 (3): 271-280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342367/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>
- 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>
- G-BA 2021a** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/585/#beschluesse>
- G-BA 2021b** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/586/#beschluesse>
- G-BA 2021c** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannter Mutation)). Beschlussfassung: 19.11.2021. Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/702/>
- G-BA 2021d** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). Beschlussfassung: 19.11.2021. Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/701/>
- G-BA 2021e** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)). Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/700/>
- G-BA 2022** **Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, F508del-Mutation, heterozygot und andere bzw. unbekannte Mutation, ≥ 6 bis ≤ 11 Jahre, Kombination mit Ivacaftor).** Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/797/>
- GKV-S 2021** GKV-Spitzenverband. Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Details zum Wirkstoff: Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor. Handelsnamen: Kaftrio. Dostępne online pod adresem: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_13292_80.jsp
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco.
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé (HAS). KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacafto) (en association avec KALYDECO) – mucoviscidose. DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 29 mars 2022
Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3327002/fr/kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose.
- IQWiG 2020a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 999. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-18, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-18-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-homozygous-for-the-f508del-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13389.html>
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- IQWiG 2020b** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1008. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische F brose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-77, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-77-ivacaftor-combination-with-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-12-years-and-older-f508del-mutation-homozygous-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.13403.html>
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

IQWiG 2020c	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1001. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-20, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-20-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-heterozygous-for-f508del-and-mf-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13391.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
IQWiG 2020d	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1010. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-83, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-83-ivacaftor-combination-with-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-12-years-and-older-f508del-mutation-heterozygous-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.13404.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
IQWiG 2021	Ivacaftor (combination with ivacaftor/ tezacaftor/elexacaftor; cystic fibrosis, 12 years and older, F508del mutation, MF mutation, heterozygous) – Addendum to Commission A20-83. Commission: A21-04. Version: 1.0. Status: 29 January 2021. Dostępne online: https://www.iqwig.de/en/projects/a21-04.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
IQWiG 2021a	Ivacaftor (combination with ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor; cystic fibrosis, 12 years and older, F508del mutation, homozygous) – Addendum to Commission A20-77. Commission: A21-03. Version: 1.0. Status: 1 February 2021. Dostępne online: https://www.iqwig.de/en/projects/a21-03.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
IQWiG 2021b	IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, Gating-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-71. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021. Dostępne online: https://www.iqwig.de/en/projects/a21-71.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
IQWiG 2021c	IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, RF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-72. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021. Dostępne online: https://www.iqwig.de/en/projects/a21-72.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
IQWiG 2021d	IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, andere / unbekannt Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-73. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021. Dostępne online: https://www.iqwig.de/en/projects/a21-73.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
IQWiG 2022	IQWiG. [A22-15] Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online: https://www.iqwig.de/projekte/a22-15.html Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
KOMPAS 2017	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>Pediatrica Polska</i> 92 (2017), s.431-445. https://www.termidia.pl/ReKOMendacje-PostepowAnia-w-mukowiscydozie-cystic-fibrosis-CF-dla-lekarzy-Podstawowej-Opieki-Zdrowotnej-KOMPAS-CF-czesc-1-,127,32022,1.0.html
PTM 2019	Sands D. (red.), Koziarkiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. https://ptwm.org.pl/assets/file/501.raport_druk.pdf
RBH NHS 2020	Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital, 8th edition, 2020. https://www.rbht.nhs.uk/childrencf
Pozostałe publikacje	
AWA Spinraza 2017	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)". Nr. OT.4331.12.2017. Data ukończenia: 8 stycznia 2017 r. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AWA/191_AWA_4331_12_2017_Spinraza_2018_02.08.pdf
ChPL Kaftrio 2022	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaftrio : EPAR - Product information . (Data dostępu: 17.11.2022)
ChPL Kalydeco 2022	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco. (Data dostępu: 17.11.2022)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED] Kraków 2022;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED], Kraków 2022;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED], Kraków 2022;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED] Kraków 2022;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) stosowanych w w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), [REDACTED] Kraków 2022