

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Kaftrio<sup>®</sup> + Kalydeco<sup>®</sup> (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego  
przebłonowego regulatora przewodnictwa (*CFTR*)

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 maja 2022 r.

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

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	18
1 Kontekst decyzyjny.....	19
2 Cel opracowania.....	20
3 Opis problemu zdrowotnego.....	20
3.1 Mukowiscydoza (ICD-10: E84) .....	20
3.2 Etiologia i patofizjologia.....	21
3.3 Rozpoznanie .....	24
3.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	27
3.5 Obraz kliniczny.....	29
3.6 Epidemiologia .....	32
3.7 Wpływ choroby na jakość życia .....	36
3.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	38
3.9 Leczenie mukowiscydozy.....	45
3.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej .....	48
3.9.1.1 Wytyczne krajowe .....	49
3.9.1.1.1 Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy .....	49
3.9.1.1.2 ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiScydozie (KOMPAS CF) .....	51
3.9.1.2 Wytyczne międzynarodowe .....	51
3.9.1.2.1 European Cystic Fibrosis Society.....	51
3.9.1.2.2 Cystic Fibrosis Canada.....	52
3.9.1.2.3 Cystic Fibrosis Foundation .....	53
3.9.1.2.3 National Institute for Health and Care Excellence .....	55
3.9.1.2.4 Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals .....	56
3.9.1.4 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych.....	57
3.9.2 Finansowanie leczenia mukowiscydozy w Polsce.....	63

3.10	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	65
4	Definicja populacji docelowej.....	69
5	Liczebność populacji docelowej .....	72
6	Opis ocenianej interwencji .....	75
6.1	Charakterystyka wnioskowanej terapii .....	75
6.1.1	Charakterystyka produktów leczniczych .....	75
6.1.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	93
7	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	94
7.1	Rekomendacje AOTMiT .....	94
7.2	Rekomendacje zagraniczne .....	96
8	Dobór komparatorów.....	123
9	Dobór i walidacja punktów końcowych.....	127
9.1	Wybór punktów końcowych wg wytycznych HTA, rejestracyjnych, ekspertów klinicznych i piśmiennictwa naukowego .....	127
9.2	Związek wybranych punktów końcowych ze śmiertelnością .....	133
9.3	Wartości minimalnych zmian istotnych klinicznie.....	139
9.4	Podsumowanie wyboru punktów końcowych .....	141
10	Zakres analiz.....	145
10.1	Analiza kliniczna.....	145
10.2	Analiza ekonomiczna .....	148
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	148
11	Załączniki.....	150
11.1	Mutacje minimalnej funkcji wg protokołu badania klinicznego w populacji F/MF .....	150
11.2	Mutacje bramkowania oraz mutacje funkcji rezydualnej wg protokołu badania klinicznego w populacji F/GF oraz F/RF.....	152
11.3	Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych .....	153
11.4	Obowiązujący program lekowy .....	154
11.5	Wnioskowany program lekowy .....	158
11.6	Produkty lecznicze i dietetyczne refundowane w docelowej populacji chorych .....	161
11.7	Opis komparatorów.....	171
11.7.1	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	179

---

11.8	Walidacja punktów końcowych – przegląd badań.....	180
11.9	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	192
	Spis Tabel.....	193
	Spis Wykresów.....	196
	Piśmiennictwo .....	197

## Wykaz skrótów

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

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*

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) w schemacie leczenia skojarzonego z Kalydeco (iwakaftor), 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). Wiosek jest związany z rozszerzeniem wskazań rejestracyjnych w stosunku do obowiązujących wskazań refundacyjnych o niższą grupę wiekową oraz umożliwienie zastosowania tego leczenia u wszystkich pacjentów z obecnością tej mutacji, niezależnie od rodzaju mutacji na drugim allelu prowadzących do rozwoju mukowiscydozy, wynikającej z wysokiej korzyści klinicznej trójlekowej modulacji F508del-CFTR.

### Problem zdrowotny

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

Przyczyną choroby są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), zaburzające czynność błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych. Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 mutacji genu *CFTR*, z czego potencjalnie chorobotwórczy charakter ma prawie 200 z nich. Mukowiscydoza jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że chory musi odziedziczyć mutacje od obojga rodziców.

Mutacja F508del jest mutacją najczęściej występującą w polskiej populacji chorych na CF. Jest to mutacja klasy II, powodująca zaburzenia dojrzewania białka CFTR. U pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del na powierzchni błon komórkowych białka CFTR nie występują lub występują w bardzo niewielkiej ilości – w związku z tym dochodzi do rozwoju ciężkiej, klasycznej postaci mukowiscydozy. Podobne objawy występują u pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z obecnością mutacji na drugim allelu (minimalnej funkcji, funkcji rezydualnej, bramkującej lub innej, obecnie niesklasyfikowanej, a prowadzącej do objawów mukowiscydozy). W tej łącznej populacji wnioskowana jest obecnie refundacja trójlekowej terapii modulującej CFTR.

Wg publikowanych szacunków w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę, jakkolwiek aktualne dane pozyskane z europejskiego rejestru wskazują na niższą liczbę – ok. 1830 chorych. Od 2009 r. w Polsce prowadzone jest powszechne badanie przesiewowe noworodków, w wyniku którego corocznie rozpoznaje się ok. 70-80 nowych przypadków choroby. Liczba zgonów, w których wskazano mukowiscydozę jako przyczynę wyjściową zgonu, w latach

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

2000–2016 kształtowała się na poziomie 15–26 przypadków rocznie; liczby te jednak uznaje się za zaniżone. Delecja F508 jest mutacją dominującą w polskiej populacji chorych. Ponad 83% polskich chorych posiada co najmniej jedną mutację F508del, a homozygoty F508del stanowią ok. 42% populacji.

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

W ramach programu „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10 E84)” finansowana jest terapia modulatorami CFTR, co świadczy o dostrojeniu przez płatnika publicznego problemu niezaspokojonych potrzeb w tej grupie pacjentów. Jednak sytuacja pacjentów z mukowiscydozą nie jest jednakowa. Najślabszy dostęp do leczenia przyczynowego mają obecnie pacjenci z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat oraz chorzy heterozygotyczni F508del-dowolna mutacja jeszcze nie sklasyfikowana w obrębie klas mutacji, dla których nierefundowana pozostaje terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco – jedyna zarejestrowana w tych populacjach chorych. W pozostałych grupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na genotyp finansowane są inne niż Kaftrio modulatory CFTR, jednak również w tych populacjach możliwe do zastosowania jest skojarzenie Kaftrio + Kalydeco.

W polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę stanowi zatem refundacja terapii przyczynowej skutecznie poprawiającej parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim przebiegiem choroby. Taką terapią jest właśnie leczenie skojarzone Kaftrio + Kalydeco. Konieczne jest zatem objęcie refundacją populacji bez dostępności do modulatorów CFTR poprzez obniżenie granicy wiekowej, celem przyspieszenia dostępności do leczenia przyczynowego przed wystąpieniem powikłań oraz ogólnie umożliwienie dostępności do najskuteczniejszego trójskładnikowego leczenia przyczynowego wszystkim pacjentom z mukowiscydozą, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del.

### Oceniana interwencja

Wnioskowana terapia polega na stosowaniu produktu leczniczego Kaftrio (*Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane, Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane*), zawierającego trzy substancje czynne, iwakaftor, tezaftor i eleksaftor, w skojarzeniu z produktem leczniczym Kalydeco (*Kalydeco 150 mg tabletki powlekane, Kalydeco 75 mg tabletki powlekane*), zawierającym iwakaftor. Schemat dawkowania leków w programie będzie zgodny z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego Kaftrio, tj.:

- dwie tabletki leku Kaftrio (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezaftoru i 50 mg eleksaftoru) rano oraz jedna tabletką zawierająca 75 mg

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru wieczorem u pacjentów w wieku 6-11 lat o masie ciała  $\geq$  30 kg oraz w wieku  $\geq$  12 lat.

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

Pierwszy raz na świecie trójskładnikowa terapia zawierająca eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor została dopuszczona do obrotu w USA, w październiku 2019 r. Z uwagi na ciężkość schorzenia i przewidywane, bardzo istotne korzyści z leczenia, decyzja FDA została wydana z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough*

*Therapy*) i statusu leku sierocego. W dniu 8 czerwca 2021 r. FDA rozszerzyło rejestrację na populację chorych w wieku co najmniej 6 lat.

W Unii Europejskiej wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco została zarejestrowana w sierpniu 2020 r., w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku  $\geq$  12 lat, po uprzednim nadaniu tej terapii statusu „sierocego” (który został podtrzymany również po rejestracji).

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

Komisja Europejska decyzją z dnia 26 kwietnia 2021 r. rozszerzyła wskazania rejestracyjne o pacjentów w wieku  $\geq$  12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del, niezależnie od mutacji na drugim allelu, w oparciu o wyniki badania VX18-445-104 – 8-tygodniowego,

podwójnie zaślepionego badania RCT u pacjentów z mukowiscydozą  $\geq 12$  lat będących heterozygotami z obecnością mutacji F508del i mutacji bramkującej lub funkcji rezydualnej (genotypy F/G oraz F/RF). Uznano, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Następnie w dniu 7 stycznia 2022 r. Komisja wydała decyzję o objęciu rejestracją terapii także u dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie badania VX18-445-106.

### Dobór populacji docelowej

Zgodnie z aktualnymi warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.

Wnioskowany program lekowy zakłada rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Kaftrio o populację pacjentów w wieku 6-11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu *CFTR* (F/MF) oraz populację chorych w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR* – tj. z genotypem F/dowolna mutacja w tym mutacja funkcji rezydualnej (RF), mutacja bramkowania (G) lub inna mutacja genu *CFTR* jeszcze niezaklasyfikowana w obrębie tych grup. Pozwoli to na objęcie leczeniem skojarzonym ELX/TEZ/IVA + IVA wszystkich chorych w obrębie populacji rejestracyjnej.

Należy mieć jednak na uwadze charakter ocenianej jednostki chorobowej (choroba rzadka), konieczność dożywotniego prowadzenia leczenia oraz zróżnicowanie oceny (różne genotypy, różne komparatory, różne grupy wiekowe) i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej. Z tego względu 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, która stanie się łączną populacją refundacyjną.

### Aktualna praktyka i dobór komparatorów

Obecnie w Polsce refundacja terapii przyczynowej możliwa jest w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” dla:

- iwakaftoru w monoterapii (Kalydeco [opakowanie zawierające 56 tabletek powlekanych lub 56 saszetek z granulatem]; IVA), która refundowana jest w niewielkiej subpopulacji chorych z określonymi mutacjami bramkującymi (x/G) w wieku  $\geq 12$  miesięcy;
- dwuskładnikowej terapii lumakaftor/iwakaftor (Orkambi [granulat]; LUM/IVA), która jest refundowana dla chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) w wieku  $\geq 2$  lat (w praktyce do 6 lat z uwagi na refundowaną postać leku);

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*

- terapii tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Symkevi [tabletki powlekane] + Kalydeco [tabletki powlekane]; TEZ/IVA + IVA), która jest finansowana dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku  $\geq 6$  lat;
- terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Kaftrio [tabletki powlekane] + Kalydeco [tabletki powlekane]; ELX/TEZ/IVA + IVA), która refundowana jest w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku  $\geq 12$  lat.

Wobec powyższego, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne poszczególnych modulatorów CFTR dostępnych dla polskich chorych za właściwy komparator dla wnioskowanej terapii ELX/TEZ/IVA + IVA zasadne jest przyjęcie następujących schematów:

- w populacji pacjentów z genotypem F/F w wieku 6-11 lat oraz F/RF  $\geq 6$  lat – terapia skojarzona TEZ/IVA + IVA\*;
- w populacji pacjentów z genotypem F/G  $\geq 6$  lat – monoterapia IVA\*;
- w populacji pacjentów z genotypem F/MF 6-11 lat oraz F/inna  $\geq 6$  lat – SoC.

\* Każda z wymienionych wyżej terapii stanowiących właściwe komparatory dla ELX/TEZ/IVA + IVA jest stosowana jako leczenie dodane do SoC (standardowa terapia objawowa/ zindywidualizowane leczenie objawowe, z ang. *Standard of Care*).

W przypadku populacji, gdzie obecna jest refundacja modulatorów CFTR (TEZ/IVA + IVA, IVA), SoC nie został wskazany jako komparator podstawowy, ale można go uwzględnić jako komparator dodatkowy celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej. Takie podejście w populacji obecnie objętej refundacją ELX/TEZ/IVA + IV można również przyjąć dla SoC (F/F  $\geq 12$  lat oraz F/MF  $\geq 12$  lat) oraz dla TEZ/IVA+IVA (F/F  $\geq 12$  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) i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej i wyróżnieniem wyników w nowej populacji refundacyjnej. W każdej sytuacji dopuszczone jest dodanie placebo jako komparatora, celem zaślepienia ocenianej interwencji.

## Punkty końcowe

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

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

W toku analizy wytycznych EMA i publikacji przeglądowych poświęconych ocenie efektywności terapii mukowiscydozy stwierdzono, że istotnymi klinicznie punktami końcowymi możliwymi do oceny w docelowej populacji chorych są: jakość życia, zaostrzenia płucne i zdarzenia niepożądane. Natomiast, w celu odzwierciedlenia wszystkich najistotniejszych aspektów choroby, należy poddać ocenie także: czynność płuc (zalecany parametr spirometryczny: FEV1 lub inne [np. LCI]), stan odżywienia (BMI i/lub masa ciała) i stężenie chlorków w pocie (z uwagi na bezpośredni związek z mechanizmem przyczynowym choroby i działaniem wnioskowanej terapii).

Dla punktów końcowych „zastępczych” (oraz dodatkowo, dla zaostrzeń płucnych) przeprowadzono walidację w oparciu o przegląd badań oceniających związek tych parametrów ze śmiertelnością/przeżywalnością w dużych grupach ( $N \geq 1000$ ) pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy. Kryteria włączenia spełniło 20 badań obserwacyjnych, opartych na ogólnokrajowych rejestrach pacjentów z mukowiscydozą prowadzonych w USA, Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Francji, z czego związek ze śmiertelnością/przeżywalnością oceniono dla parametrów FEV1, zaostrzenia płucne, wskaźniki stanu odżywienia i stężenie chlorków w pocie w, odpowiednio, 17, 10, 17 i 4 badaniach. Istotny statystycznie, niezależny od innych czynników wpływających na zmienną objaśnianą, związek ze śmiertelnością/przeżywalnością, wykazano we wszystkich badaniach oceniających FEV1 (17/17), większości badań – dla zaostrzeń płucnych (8/10) i większości badań – dla wskaźników stanu odżywienia (12/17). Szczególnie silnym predyktorem śmiertelności w badanych populacjach była wartość FEV1 (wyrażona w odsetku wartości należnej, tj. jako ppFEV1). W

odniesieniu do stężenia chlorków w pocie włączone badania nie były rozstrzygające (badały wyłącznie znaczenie początkowego stężenia chlorków, ocenianego w momencie diagnozy), wobec czego we wnioskowaniu uwzględniono odnalezioną w ramach wyszukiwania do przeglądu metaanalizę, przeprowadzoną w celu walidacji tego punktu końcowego (z uwzględnieniem intraindywidualnych zmian poziomu tego parametru spowodowanych stosowaniem terapii modulatorem CFTR) jako punktu końcowego w badaniach klinicznych. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie korelację stężenia chlorków w pocie z poprawą ppFEV1 – co pośrednio wskazuje także na związek tego parametru ze śmiertelnością.

Dla punktów końcowych mierzonych narzędziami kwestionariuszowymi oraz „zastępczych” wyznaczono wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID; ang. *Minimal Clinically Important Difference*). Określenie wartości MCID na podstawie opublikowanych danych i rekomendacji było możliwe dla oceny jakości życia w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R (4 pkt) i w skalach kwestionariusza SNOT-22 (8 pkt) oraz dla BMI ( $0,3 \text{ kg/m}^2$ ). Wartość MCID nie została ustalona dla FEV1, 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. W ocenie stężenia chlorków w pocie uzasadnionym punktem odniesienia (dla wartości końcowej) wydaje się wartość progowa stosowana w diagnostyce mukowiscydozy, tj. 60 mmol/l.



## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor, stosowanej w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu *CFTR*. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

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

- Populacja (P, z ang. *Population*) – Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją *F508del* genu *CFTR* (F/x) – łączna populacja rejestracyjna, w jej obrębie wyróżniano wyniki w nowej populacji refundacyjnej w zależności od genotypu i wieku;
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) – terapia skojarzona eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w postaci do stosowania doustnego, w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco [ELX/TEZ/IVA + IVA] + leczenie standardowe (objawowe) [SoC].
- Komparator (C, z ang. *Comparison*) –
  - Populacja F/F 6-11 lat oraz F/RF  $\geq$  6 lat: [TEZ/IVA + IVA] + SoC;
  - Populacja F/G  $\geq$  6 lat: [IVA + SoC];
  - Populacja F/MF 6-11 lat oraz F/inna  $\geq$  6 lat: SoC;
  - Dodatkowo: SoC w całej populacji rejestracyjnej oraz [TEZ/IVA + IVA] – F/F  $\geq$  12 lat;
  - Placebo jako opcjonalny dodany komparator w każdej sytuacji celem zaślepienia.
- Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*) – przeżywalność/śmiertelność, jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach), zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami), wydolność płuc (ppFEV1, FEV1, inne parametry spirometryczne), wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, inne wskaźniki stanu odżywienia), stężenie jonów chlorkowych w pocie, zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych).
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, 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

dotatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA; uwzględniono również nieopublikowane badania oraz skorygowane porównania pośrednie lub analizy w podgrupach dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor w docelowej populacji pacjentów, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania, krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

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

### Analiza ekonomiczna

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w ramach programu lekowego, analizę należy

przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

**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



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

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

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Kontekst decyzyjny

Firma Vertex na przestrzeni ostatnich 30 lat prowadziła i kontynuuje prace badawczo-rozwojowe (B+R) zmierzające do odkrycia i zarejestrowania terapii przyczynowych w mukowiscydozie, które będą ukierunkowane na zróżnicowane mutacje genu *CFTR* i będą stanowiły opcję terapeutyczną dla wszystkich chorych na mukowiscydozę. Owozem tych prac było wprowadzenie pierwszego leku – Kalydeco w 2012 roku, później w 2015 roku – dla szerszej grupy chorych na mukowiscydozę, z homozygotyczną mutacją F508del zarejestrowano lek Orkambi (lumakaftor/iwakaftor). Prace badawczo-rozwojowe kontynuowano, czego efektem było zarejestrowanie w 2018 roku terapii skojarzonej Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) + Kalydeco (iwakaftor). Natomiast w 2020 roku została zarejestrowana terapia skojarzona Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku  $\geq 12$  lat. W tej populacji począwszy od 1 marca 2022 r. w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022) możliwa jest refundacja leku Kaftrio + Kalydeco.

W międzyczasie Komisja Europejska decyzją z dnia 26 kwietnia 2021 r. rozszerzyła wskazania rejestracyjne o pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del, niezależnie od mutacji na drugim allelu, w oparciu o wyniki badania VX18-445-104 – 8-tygodniowego, podwójnie zaślepionego badania RCT u pacjentów z mukowiscydozą  $\geq 12$  lat będących heterozygotami z obecnością mutacji F508del i mutacji bramkującej lub funkcji rezydualnej (genotypy F/G and F/RF). Uznano, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Następnie w dniu 7 stycznia 2022 r. Komisja wydała decyzję o objęciu rejestracją terapię także u dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie badania VX18-445-106.

Terapia Kaftrio + Kalydeco jest jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (z ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*). Prezentowany wniosek ocenia zasadność rozszerzenia populacji refundacyjnej zgodnie z aktualnymi wskazaniami rejestracyjnymi.

**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

## 2 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) w schemacie leczenia skojarzonego z Kalydeco (iwakaftor), 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*). Wniosek jest związany z rozszerzeniem wskazań rejestracyjnych w stosunku do obowiązujących wskazań refundacyjnych w o niższą grupę wiekową oraz ze względu na wysoką korzyść kliniczną trójlekowej modulacji F508del-CFTR, umożliwienie zastosowania tego leczenia u wszystkich pacjentów z obecnością tej mutacji, niezależnie od rodzaju mutacji na drugim allelu prowadzących do rozwoju mukowiscydozy.

Analiza została wykonana na zlecenie Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. dla następujących prezentacji leku Kaftrio i Kalydeco:

- Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek, 37,5 mg/25 mg/50 mg w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek, 75 mg, oraz
- Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek, 75 mg/50 mg/100 mg w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek, 150 mg.

## 3 Opis problemu zdrowotnego

### 3.1 Mukowiscydoza (ICD-10: E84)

Mukowiscydoza (CF, ang. *Cystic Fibrosis*; synonim: zwłóknienie wielotorbielowate) jest chorobą związaną z mutacją genu kodującego białko błonowe CFTR, która prowadzi do zaburzeń wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Schorzenie dotyczy głównie układu oddechowego i pokarmowego (*Mazurek 2021*).

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Statystycznej Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 mukowiscydoza należy do grupy chorób metabolicznych i oznaczona jest kodem E84 (*ICD-10 2019*). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oznaczenia mukowiscydozy według ICD-10.

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

Tabela 1. Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-10 (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>E84</b>	<b>Zwłóknienie wielotorbielowate</b>
E84.0	Zwłóknienie wielotorbielowate z objawami płucnymi (postać płucna)
E84.1	Zwłóknienie wielotorbielowate z objawami jelitowymi (postać brzuszna)
E84.8	Zwłóknienie wielotorbielowate z innymi objawami
E84.9	Zwłóknienie wielotorbielowate, nie określone

Według zaktualizowanej klasyfikacji ICD-11 zwłóknienie wielotorbielowate jest opatrzone kodem CA25 (*ICD-11 2022*). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-11 (*ICD-11 2022*).

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

### 3.2 Etiologia i patofizjologia

Mukowiscydoza jest chorobą wywoływaną mutacją genu *CFTR*, kodującego białko błonowe pełniące funkcję kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych, a także regulujące inne kanały jonowe oraz transportujące węglowodany. Defekt tego białka lub brak jego syntezy prowadzi do upośledzenia lub zablokowania transportu jonów chloru z komórki oraz do zwiększenia absorpcji jonów sodu do komórki. Efektem tego jest zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie gruczołów, przez co upośledzone jest oczyszczanie śluzowo rzęskowe, a duże stężenie chlorku sodu oraz zmiana pH płynu zmniejszają aktywność peptydów przeciwbakteryjnych (*Mazurek 2021*).

W obrębie układu oddechowego opisane zmiany prowadzą do zwiększenia objętości wydzielanego śluzu oraz przewlekłych zakażeń bakteryjnych, a nagromadzenie DNA obumarłych neutrofilii dodatkowo zwiększa lepkość wydzieliny. Zaburzenie przepływu powietrza prowadzi do niedodmy segmentów płuca oraz powstawania rozstrzeni i torbieli. Torbiele podopłucnowe mogą wywoływać odemę. Dodatkowo

**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

w obrębie nosa i zatok przynosowych rozwija się przewlekłe zapalenie błony śluzowej z obecnością polipów (Mazurek 2021).

Efekty zwłóknienia torbielowatego w obrębie układu pokarmowego są widoczne głównie w obrębie trzustki: dochodzi do zastoju wytwarzanego soku trzustkowego i spadku jego pH, przez co aktywowane są nagromadzone enzymy proteolityczne. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i poszerzenia przewodów trzustkowych, a następnie do włóknienia trzustki. Następnie dochodzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej, a po kilkunastu latach do rozwoju cukrzycy. Mukowiscydoza prowadzi również do zmian w wątrobie, przeważnie do rozwoju ognisk stłuszczenia, lecz może dojść także do marskości żółciowej. Lepka wydzielina w jelicie cienkim może wywoływać bóle brzucha (Mazurek 2021).

U chorych mężczyzn dochodzi do zablokowania światła nasieniowodów i do zatrzymania ich rozwoju. Mutacja *CFTR* w obrębie gruczołów potowych powoduje ponadto zwiększenie zawartości chlorku sodu w wydzielanym pocie (Mazurek 2021).

Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 różnych mutacji genu *CFTR*, przy czym ok. 200 z nich ma charakter potencjalnie chorobotwórczy (Sands 2019). W zależności od typu zaburzeń kodowanego białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych wyróżnia się 6 klas mutacji. W przypadku mutacji z grup IV-VI funkcja trzustki jest przeważnie zachowana, a wystąpienie 2 mutacji z klasy I-III prowadzi do całkowitej utraty funkcji białka błonowego, a często w efekcie do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (klasyczna postać CF). Klasy mutacji genu *CFTR* przedstawiono w tabeli poniżej (Sands 2017a, Butnariu 2021).

Tabela 3. Klasy mutacji *CFTR*, wg sposobu, w jaki zaburzają funkcję białka CFTR (Sands 2017a, Butnariu 2021).

Klasa mutacji	Typ defektu białka i jego konsekwencje	Przykładowe mutacje	Fenotyp CF
Klasa I	Zaburzenia syntezy białka, powstawanie wadliwego białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	G542X, R553X, 394delTT, 1717-1G>A, R1162X, W1282X	ciężki
Klasa II	Zaburzenia dojrzewania białka (zaburzenia ilościowe)	F508del, N1303K, I507del, G85E	ciężki
Klasa III	Zaburzenie regulacji kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	G551D, S1251N, G551S, S549R, G1349D	ciężki
Klasa IV	Zaburzenia przewodnictwa kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	R117H, R334W, R347P, R1070W	łagodny
Klasa V	Szybsza degradacja białka, zmniejszona ilość białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	3849+10kbC>T, A455E, 3272-26A>G	łagodny

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Klasa mutacji	Typ defektu białka i jego konsekwencje	Przykładowe mutacje	Fenotyp CF
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, 432delTC, Gln1412X, 4729insA	łagodny

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

Mutacje genu *CFTR* powodujące mukowiscydozę mogą być ponadto klasyfikowane do dwóch grup, w oparciu o wielkość utraty transportu jonów chloru powodowanych przez daną mutację. Zasadniczo, całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków zależnego od CFTR określana jest mianem „**minimalnej funkcji**” (MF, z ang. *minimal function*; mutacje klas I-III), natomiast niecałkowita utrata tej funkcji CFTR określana jest jako „**funkcja rezydualna**” CFTR (mutacje klas IV i V). W programie badań klinicznych nad modulatorami CFTR stosowano nieco zmodyfikowaną klasyfikację, w tym w odniesieniu do definicji funkcji minimalnej. W zmodyfikowanej klasyfikacji wyróżniono trzy grupy mutacji: **mutacje bramkowania** (G, z ang. *gating*), **mutacje funkcji rezydualnej** (RF, z ang. *residual function*) oraz **mutacje minimalne** (MF, z ang. *minimal function*) (*EMA 2020b*). Ich definicje zestawiono w tabeli poniżej.

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

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

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*

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

### 3.3 Rozpoznanie

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

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

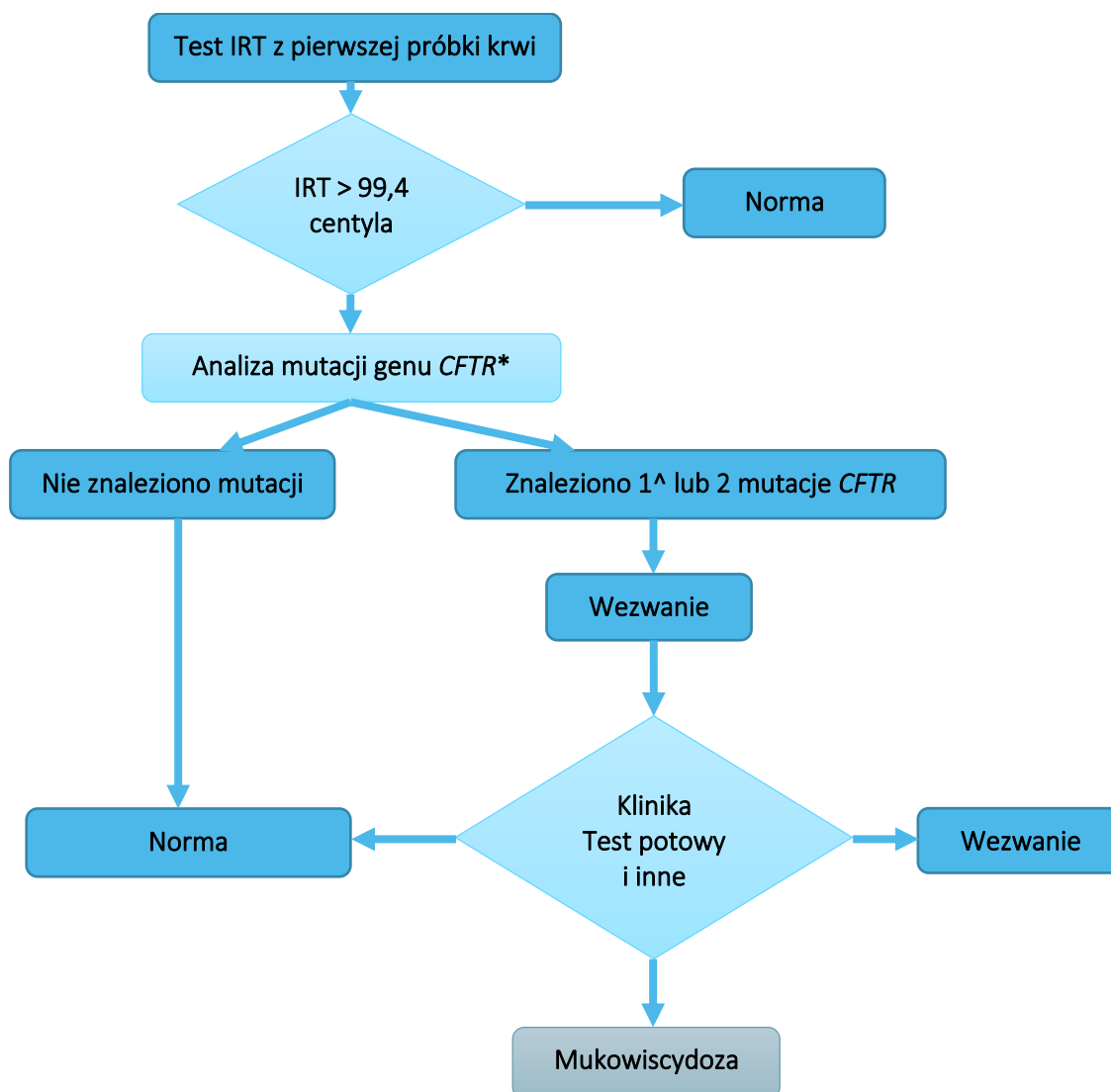
kieruje się na badanie potwierdzające dysfunkcję białka CFTR. Stosowane testy potwierdzające to test potowy, badania molekularne oraz pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu (Sands 2017a).

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

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



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



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

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

## Badania potwierdzające dysfunkcję CFTR

### Testy potowe

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

diagnostykę przeprowadza się jedynie w przypadku występowania typowych objawów choroby (*Mazurek 2021*). Do wykonywania testów potowych stosowane są 2 metody: ilościowa jontoforeza pilokarpinowa według Gibsona i Cooka (metoda klasyczna) oraz metoda konduktometryczna (*Sands 2017a*). Normy stężenia chlorków w pocie w zależności od wieku dziecka przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

Istnieją różne czynniki mogące wpływać na wiarygodność testów potowych. Zwiększone stężenia chlorków mogą być obserwowane także w przebiegu innych chorób, choć ich obraz kliniczny jest zazwyczaj odmienny od mukowiscydozy (*Mazurek 2021*). Przykłady czynników będących przyczyną wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych testów potowych zebrano w tabeli poniżej.

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

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

### Badanie molekularne

Badanie ma na celu wykrycie mutacji w obu allelach (trans) genu *CFTR* (*Sands 2017a*). Zalecane jest ono u wszystkich chorych, ma podstawowe znaczenie w przypadku nierozstrzygającego wyniku testu potowego (*Mazurek 2021*).

**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*

### Nieprawidłowy wynik pomiaru przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa

Badanie nie jest wykonywane w warunkach polskich (*Mazurek 2021*).

#### **Badania pomocnicze**

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

- badanie rentgenowskie i tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej;
- badania czynnościowe płuc;
- badanie mikrobiologiczne płwociny lub rzadziej popłuczyn oskrzelowych;
- badania laboratoryjne: aktywność elastazy 1, trypsyna i chromotrypsyna w stolcu, wydalanie tłuszczów ze stolcem, aktywność enzymów wątrobowych w surowicy, OB, CRP, liczba leukocytów w krwi, doustny test obciążenia glukozą, pulsoksymetria i gazometria krwi tętnicznej;
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej;
- densytometria kości;
- stężenie w surowicy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) (*Mazurek 2021*).

### **3.4 Przebieg naturalny i rokowanie**

Mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą i śmiertelną (*Sands 2019*). Najczęściej objawia się ona we wczesnym dzieciństwie, a późniejsze manifestacje choroby typowo wiążą się z mniej nasilonymi lub nietypowymi objawami. W przebiegu mukowiscydozy dochodzi do stopniowego niszczenia oskrzeli wraz z zajęciem mięszu płuc. Zmiany te prowadzą do niewydolności oddechowej i zgonu (*Mazurek 2021*).

W przebiegu choroby dochodzi do okresowych zaostrzeń. Pogarsza się wtedy stan ogólny pacjenta, nasila się kaszel, duszność oraz zwiększa ilość lub zmienia charakter odkrztuszanej wydzieliny. Niekiedy pojawia się gorączka. Czasami zaostrzenie mukowiscydozy objawia się krwiopluciem, utratą łaknienia, utratą masy ciała lub pogorszeniem wyników badań laboratoryjnych i radiologicznych (*Mazurek 2021*).

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

Tabela 7. Powikłania mukowiscydozy (Mazurek 2021).

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

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

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

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

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

W latach 2000–2016 liczba zgonów z powodu mukowiscydozy wynosiła 15-26 rocznie (bez widocznego trendu na przestrzeni lat), co w odniesieniu do liczby faktycznych zachorowań wydaje się być wartością zaniżoną (*Sands 2019*). W przyszłości oczekuje się dalszej poprawy przeżywalności wśród chorych na mukowiscydozę, w związku z wdrażaniem programów skriningowych noworodków oraz terapii przyczynowych opartych na modulatorach CFTR (*Corriveau 2018, Scotet 2020*).

### 3.5 Obraz kliniczny

Mukowiscydoza jest schorzeniem wieloukładowym (*Sands 2017a*). Najczęściej choroba w pierwszych latach nie powoduje żadnych lub tylko minimalne objawy (*Sands 2019*). Zwykle pierwszym objawem jest kaszel, początkowo sporadyczny, a następnie o narastającej częstotliwości, do czego dołącza się odkasztuszanie gęstej ropnej wydzieliny (często po przebudzeniu). U części chorych w przebiegu mukowiscydozy pojawia się krwioplucie i duszność (może pojawić się sinica i palce pałeczkowate) oraz dochodzi do przedłużających się zakażeń w obrębie układu oddechowego. W obrębie przewodów nosowych ograniczona jest drożność, objawem może być również przewlekły ropny nieżyt nosa (*Mazurek 2021*).

Poza układem oddechowym choroba często daje objawy związane z układem pokarmowym. Chorzy mogą się skarżyć na oddawanie obfitych, cuchnących stolców oraz na wzdęcie i ból brzucha. Okresowo może dochodzić do zatrzymania pasażu treści jelitowej. Często stwierdza się nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki (*Mazurek 2021*). Zmiany mogą pojawić się także w wątrobie, mogą to być

**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

ogniska stłuszczenia, nadciśnienie wrotne, a czasem dochodzi do marskości żółciowej wymagającej przeszczepienia (*Sands 2017a, Sands 2019*).

W przebiegu mukowiscydozy może dochodzić do zaburzeń odżywiania i niedożywienia. Z powodu wzrostu strat jelitowych (przez m. in. niewydolność trzustki i choroby wątroby), wzrostu wydatku energetycznego (w przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej) oraz wzrostu strat energii zwiększa się zapotrzebowanie kaloryczne chorego. Spada jednocześnie spożycie kaloryczne z powodu braku apetytu, uwalnianych cytokin, zapalenia przetyku, jatrogennego spożycia tłuszczu, zespołu dystalnej niedrożności jelit (DIOS, z ang. *distal intestinal obstruction syndrome*), a także zaburzeń psychosocjalnych (*Sands 2017b*). W efekcie dochodzi do utraty masy ciała chorego (*Mazurek 2021*).

Inną kategorią objawów są zaburzenia związane z płodnością. U mężczyzn może dojść do niedrożności i zatrzymania rozwoju nasieniowodów, co prowadzi do niepłodności, a wiele kobiet ma problemy z zajściem w ciążę. Charakterystycznym objawem mukowiscydozy jest słony smak potu, a nadmierna utrata soli może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (*Mazurek 2021, Sands 2017a*).

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

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

0-2 r.ż.	3-16 r.ż.	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaburzenia rozwoju</li> <li>▪ biegunka tłuszczowa</li> <li>▪ nawracające zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenia oskrzeli/oskrzelików</li> <li>▪ niedrożność smółkowa</li> <li>▪ wypadanie śluzówki odbytu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nawracające zakażenia dróg oddechowych lub objawy astmy</li> <li>▪ palce pałeczkowate i idiopatyczne rozstrzenia oskrzeli</li> <li>▪ biegunka tłuszczowa</li> <li>▪ polipy nosa i zapalenie zatok przynosowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ azoospermia/wrodzony brak nasieniowodów</li> <li>▪ rozstrzenia oskrzeli</li> <li>▪ przewlekłe zapalenie zatok przynosowych</li> <li>▪ ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki</li> </ul>

**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

0-2 r.ż.	3-16 r.ż.	Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obrzęki/hipoproteinemia/zmiany skórne o typie kwashiorkor</li> <li>▪ ostre zapalenie płuc/ropniak</li> <li>▪ zespół utraty soli</li> <li>▪ przedłużająca się żółtaczka noworodków</li> <li>▪ niedobór witaminy K z objawami skazy krwotocznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przewlekła niedrożność jelit, wglębienie</li> <li>▪ zapaść podczas upałów z hiponatremią</li> <li>▪ rozpoznanie mukowiscydozy u krewnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna</li> <li>▪ ogniskowa marskość żółciowa wątroby</li> <li>▪ zaburzenia tolerancji glukozy</li> <li>▪ nadciśnienie wrotne</li> <li>▪ cholestaza/kamica żółciowa</li> </ul>

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

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

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

Wyróżnia się także choroby zależne od *CFTR*, w których występuje zaburzenie funkcji białka *CFTR*, lecz chorzy nie spełniają kryteriów rozpoznania klasycznej ani atypowej postaci mukowiscydozy. U takich pacjentów często występują jedynie pojedyncze objawy kliniczne. U części chorych rozpoznaje się CFSPID (*Screened Positive Patients with Hypertrypsinogenemia and an Inconclusive Diagnosis*), zwany inaczej zespołem metabolicznym zależnym od *CFTR* (CRMS, z ang. *CFTR-related metabolic syndrome*). Są to pacjenci, u których test przesiewowy był dodatni, w badaniu genetycznym zidentyfikowano 2

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*

mutacje genu *CFTR*, w tym jedną niesklasyfikowaną jako powodującą chorobę lub 1 mutację *CFTR*, a wyniki testów potowych są niediagnostyczne. Chorzy ci nie spełniają kryteriów rozpoznania zwłóknienia wielotorbielowatego, lecz muszą pozostawać pod obserwacją ośrodka leczenia mukowiscydozy (Sands 2017a).

## 3.6 Epidemiologia

### Świat

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

### Polska

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

Chorobowość Polski Rejestr Mukowiscydozy prowadzony był do 2012 r. i obejmował ok. 1552 żyjących chorych (z czego 34,5% stanowili dorośli). Z kolei w 2015 r. przeprowadzono badanie ankietowe w ramach „Audytu ośrodków leczenia mukowiscydozy”, na podstawie którego liczbę chorych w Polsce oszacowano na blisko 2000. Jak jednak wskazują autorzy cytowanego źródła oszacowanie to obciążone jest znaczącą niepewnością, z uwagi na niepełny udział ankietowanych ośrodków, jak i możliwość



wykazywania tych samych pacjentów przez więcej niż jeden ośrodek. W toku prac prowadzonych na początku 2019 r. w Ministerstwie Zdrowia oszacowano, że w latach 2010–2017 na mukowiscydozę cierpiało w Polsce 2,8–3,6 tys. osób (*Sands 2019*). Z kolei na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2000–2018 liczbę chorych na mukowiscydozę w Polsce oszacowano na ok. 2400; jak jednak zaznaczono, liczba ta jest jedynie oszacowaniem, obciążonym niepewnością, z uwagi na brak krajowego rejestru (*Rachel 2020, Sands 2019*). Obecnie polskie ośrodki zajmujące się opieką nad chorymi na mukowiscydozę raportują pacjentów do europejskiego rejestru prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. *ECFS Patient Registry*). Najbardziej aktualny z dostępnych, corocznie publikowanych raportów z tego rejestru zawiera szacunkowe liczby chorych na mukowiscydozę w 2019 roku. Przy szacowanym pokryciu populacji na >60%, liczbę zarejestrowanych chorych na CF w Polsce określono na 1 242 osób (pacjenci zarejestrowani i nie utraceni z obserwacji), z czego 1 194 odbyło w tym roku co najmniej jedną wizytę w ośrodku. Ponad 70% (N = 863) polskich chorych żyjących w 2019 stanowiły dzieci, a niespełna 30% (N = 368) – osoby dorosłe; średnią wieku chorych oszacowano na 14,2 lata, najstarszy żyjący pacjent miał 56,7 lat (*Orenti 2021*).

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

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

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

**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

Kraj	Odsetek chorych dorosłych
Niemcy	56%
USA	47%

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

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

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

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

#### *Rozpowszechnienie mutacji F508del, MF, GF i RF*

Zgodnie z najbardziej aktualnymi, opublikowanymi danymi z rejestru europejskiego, wśród chorych na mukowiscydozę w Polsce w 2019 r., genotypowanie miało wykonane 99,83% chorych, w tym u 92,79% oznaczone zostały mutacje na obu allelach genu *CFTR*. Ponad 83% chorych posiadało co najmniej jedną mutację F508del, a homozygoty F508del stanowiły ok. 42% polskiej populacji chorych; nie zidentyfikowano natomiast danych opublikowanych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

genotypu F508del/MF. Częstości innych (niż F508del) mutacji powodujących mukowiscydozę podano w cytowanym raporcie w odsetku alleli, dla całej populacji rejestru, bez podziału na poszczególne kraje europejskie. Ogółem, najczęściej występującą mutacją w Europie jest F508del – występująca na 60,44% testowanych alleli. Dwie kolejne pod względem częstości mutacje, G542X i N1303K (mutacje klasy I, należące do grupy mutacji MF), stwierdzono już tylko, odpowiednio, na 2,71% i 2,15% alleli. Spośród mutacji klasyfikowanych jako GF lub RF najczęściej stwierdzano mutację G551D, na 1,29% przetestowanych alleli (*Orenti 2021*). Widoczna jest więc znaczna dysproporcja pomiędzy odsetkami chorych z genotypami F/F i F/MF a pozostałymi genotypami.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania w europejskiej populacji chorych (uwzględnionych w rejestrze ECFS) mutacji stwierdzanych na co najmniej 1% alleli. W tabeli wyróżniono mutacje definiujące docelową populację wnioskowanego programu lekowego: czcionką **bold** wyróżniono mutacje F508del i MF (mutacje kwalifikowano jako MF w oparciu o wykaz mutacji MF przyjęty w protokole badania klinicznego wnioskowanej terapii trójskładnikowej u chorych o genotypie F508del/MF – patrz: załącznik 11.1, Tabela 43), natomiast podkreśleniem mutacje GF i RF (mutacje kwalifikowano w oparciu o wykaz mutacji przyjęty w protokole badania klinicznego wnioskowanej terapii trójskładnikowej u chorych o genotypie F508del/GF i F508del/RF – patrz: załącznik 11.1, Tabela 44).

Tabela 13. Mutacje genu *CFTR* występujące najczęściej ( $\geq 1\%$  alleli) w populacji europejskiego rejestru (*Orenti 2021*).

Nazwa mutacji	Odsetek testowanych alleli [%]
<b>F508del</b>	<b>60,44%</b>
<b>G542X</b>	<b>2,71%</b>
<b>N1303K</b>	<b>2,15%</b>
<u>G551D</u>	<u>1,29%</u>
<b>W1282X</b>	<b>1,06%</b>
<u>2789+5G-&gt;A</u>	<u>1,06%</u>
<u>3849+10kbC-&gt;T</u>	<u>1,01%</u>
<b>CFTRdele2,3</b>	<b>1,00%</b>

### 3.7 Wpływ choroby na jakość życia

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

Ocena jakości życia osób chorych na mukowiscydozę w Europie była przedmiotem przekrojowego badania, którym objęto pacjentów (i ich opiekunów) pochodzących z 8 krajów europejskich (Bułgarii, Francji, Niemiec, Węgier, Włoch, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii). Dane dotyczące jakości życia uzyskano od 649 pacjentów (w tym 357 dorosłych i 292 dzieci) oraz 271 opiekunów. Oceny jakości życia dokonano kwestionariuszem EQ-5D (wyniki: 0 – zgon; 1 – pełne zdrowie; możliwe stany gorsze od zgonu), stosowanym razem z wizualną, analogową skalą subiektywnej percepcji stanu zdrowia (VAS; wyniki w skali 0-100). Otrzymane wyniki wskazywały na istotny wpływ mukowiscydozy na jakość życia chorych i ich opiekunów, niezależnie od kraju zamieszkania. U dorosłych chorych średnia ocena jakości życia kształtowała się w zakresie pomiędzy 0,640 a 0,870, a punktacja w skali VAS – pomiędzy 46,0 a 69,7. Niższa jakość życia związana była z wyższym wiekiem chorych i większą zależnością od pomocy osób trzecich, a punktacja w skali VAS była także niższa u pacjentów dłużej chorujących. W większości badanych krajów jakość życia była obniżona względem jakości życia w pełnym zdrowiu także u opiekunów osób chorych (średnia ocena w EQ-5D: 0,633–0,919; VAS: 61,5–84,9), niezależnie od tego, czy chory podopieczny był dzieckiem, czy osobą dorosłą, jednak obniżenie jakości życia było głębsze w przypadku opieki nad pacjentami bardziej zależnymi od opieki (*Chevreur 2016*).

W międzynarodowym badaniu TIDES (*The International Depression/Anxiety Epidemiological Study*), którym objęto chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 12$  lat (N = 6088) oraz rodziców dzieci z mukowiscydozą (N = 4102) w 9 krajach świata (8 krajów europejskich i USA) stwierdzono, że nasilone objawy depresji wykazuje 10% chorych w wieku dojrzewania, 19% dorosłych, a także 37% matek i 31% ojców dzieci z rozpoznaniem mukowiscydozy. Ponadto 22% chorych w wieku dojrzewania, 32% dorosłych, 48% matek i 36% ojców wykazywało nasilone objawy lęku. Ogółem, poziom depresji i lęku u uczestników badania przekraczał od 2 do 3 razy wartości notowane w populacji ogólnej (*Quittner 2014, Quittner 2016*). W badaniu przeprowadzonym wśród australijskich dzieci ( $\geq 7-12$  lat) z mukowiscydozą wykazano, że

miały one gorszą jakość snu, zwiększoną senność i gorszy nastrój niż grupa kontrolna, z ujemną korelacją między oceną nastroju a wydajnością snu (*Vandeleur 2018*).

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

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

Wpływ zaostrzeń płucnych na jakość życia chorych na mukowiscydozę w zależności od upływu czasu poddano ocenie na podstawie danych uzyskanych z dwóch dużych badań klinicznych, w których stosowano leczenie modulatorami *CFTR* (N = 80, pacjenci o genotypie F508del/F508del w wieku  $\geq 14$  lat). W tygodniu, w którym doszło do rozpoczęcia zaostrzenia płucnego ocena jakości życia w kwestionariuszu CFQ-R ulegała istotnemu obniżeniu w 8 z 12 domen (objawy oddechowe, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, postrzeganie stanu zdrowia, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie społeczne, odżywianie się i witalność), przy czym QoL była obniżona bardziej u chorych wymagających

hospitalizacji i/lub dożylniej antybiotykoterapii niż u chorych leczonych antybiotykami doustnie. W pierwszych tygodniach po ustąpieniu zaostrzenia notowano poprawę w domenach funkcjonowania emocjonalnego, objawów oddechowych i percepcji stanu zdrowia, jednak w zakresie odżywiania się, funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, witalności i masy ciała obserwowano dalszy spadek QoL. W przypadku niektórych wymiarów QoL (funkcjonowania fizycznego i witalności) powrót do wartości poprzedzających zaostrzenie trwał tygodniami (Flume 2019).

W odniesieniu do obciążenia leczeniem, w niedawno opublikowanym badaniu ankietowym, przeprowadzonym wśród pacjentów, opiekunów i personelu medycznego świadczącego opiekę chorym na mukowiscydozę, medianę liczby terapii przyjmowanych przez chorych oszacowano na 10 (IQR: 6–15) i stwierdzono, że obciążenie leczeniem (ang. *burden of treatment*) u chorych na mukowiscydozę jest wysokie. Respondenci niebędący profesjonalistami medycznymi (tj. pacjenci i opiekunowie) do najbardziej obciążających (ang. *burdensome*) terapii zaliczali oczyszczanie dróg oddechowych ze śluzu, przewlekłe leczenie antybiotykami w nebulizacji, przyjmowanie enzymów trzustkowych, regularne stosowanie antybiotyków dożylnych oraz przewlekłe leczenie antybiotykami doustnymi; przy czym dwie z pierwszych wymienionych terapii (oczyszczanie dróg oddechowych ze śluzu i przewlekłe leczenie antybiotykami w nebulizacji) stanowiły metody najbardziej czasochłonne (Davies 2020).

Przedmiotem odrębnego badania były także doświadczenia członków rodziny będących opiekunami dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (N = 54; ocenę przeprowadzono w ramach badania klinicznego wczesnej interwencji paliatywnej). Wyniki w skali obciążenia opiekunów *Brief Assessment Scale for Caregivers* (BASC) wykazywały znaczne zróżnicowanie pomiędzy opiekunami. W analizie wieloczynnikowej istotnymi predyktorami obciążenia opiekuna były wyjściowa czynność płuc (wartość ppFEV1) oraz status zatrudnienia pacjenta (Wojtaszczyk 2017). Podobnie, w polskim badaniu prowadzonym wśród opiekunów dzieci z mukowiscydozą z wykorzystaniem skali *Berlin Social Support Scale* (BSSS) wykazano, że znamienny wpływ na ich obciążenie miał ich poziom edukacji (Dębska 2019).

### 3.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z mukowiscydozą jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Mukowiscydoza jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi

z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu mukowiscydozy w 2021 roku wydano 311 zaświadczenia o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 3 844. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2022). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E84 (ZUS 2022).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2021	3 844	311
2020	6 614	432
2019	4 692	391
2018	5 341	353
2017	4 464	263
2016	3 440	227
2015	3 480	229
2014	3 938	238
2013	3 068	186
2012	2 731	169

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy, przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania E84 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 5 pacjentów. Natomiast orzeczenia ponowne w 2020 r. otrzymały 2 osoby. Zannotowano, że w 2020 roku wydano porównywalną ilość orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Dane za 2021 r. są niepełne. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: E84 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2021	1	-	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	5	3	2	-	2	2	-	-

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

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

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 4 pierwszorazowe i 8 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest podobna w porównaniu do wartości z lat wcześniejszych. Dane za 2021 r. są niepełne. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane mukowiscydozą (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2021	4	1	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	4	1	3	-	8	4	4	-
2019	6	3	3	-	6	3	3	-
2018	2	1	1	-	9	4	5	-
2017	3	1	2	-	3	2	1	-

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	4	1	2	1	7	4	3	-
2015	3	1	2	-	7	5	2	-
2014	1	1	-	-	12	9	3	-
2013	2	2	-	-	8	3	5	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2021	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
2019	-	-	-	-	2	2	-	-
2018	-	-	-	-	-	-	-	-
2017	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	-	-	-	-	-	-	-	-
2015	-	-	-	-	1	1	-	-
2014	-	-	-	-	3	2	1	-
2013	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2021	-	-	-	4	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	4	1	3	-	4	4	-	-
2019	4	2	2	-	1	-	1	-
2018	1	1	-	-	4	3	1	-
2017	1	1	-	-	1	1	-	-
2016	4	1	2	1	7	4	3	-
2015	2	1	1	-	3	2	1	-
2014	1	1	-	-	5	4	1	-
2013	-	-	-	-	6	3	3	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2021	1	3	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	-	-	-	-	4	-	4	-
2019	2	1	1	-	3	1	2	-
2018	1	-	1	-	5	1	4	-
2017	2	-	2	-	2	1	1	-
2016	-	-	-	-	-	-	-	-
2015	1	-	1	-	3	2	1	-
2014	-	-	-	-	4	3	1	-
2013	2	2	-	-	2	-	2	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem mukowiscydozy mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2020 roku renty socjalne z powodu rozpoznania E84 przyznano 127 osobom, w tym 64 kobietom i 62 mężczyznom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2022).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	127	62	64	1
2019	108	57	50	1
2018	105	48	57	-
2017	95	50	45	-
2016	92	39	53	-
2015	86	47	39	-
2014	84	40	44	-
2013	74	35	39	-
2012	67	30	34	3
2011	47	21	25	1

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu mukowiscydozy (NFZ 2022).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	całkowity koszt hospitalizacji* [zł]
2020	1627	3304	8 378,70 <sup>^</sup>	27 683 225
2019	1735	3591	8 077,17 <sup>^</sup>	29 005 117
2018	1642	3577	8 273,03 <sup>^</sup>	29 592 628
2017	1590	3488	5 573,44	19 440 159
2016	1365	2408	7 495,59	18 049 381
2015	1385	2411	7 521,58	18 134 529
2014	1390	2512	7 721,08	19 395 353
2013	1367	2456	7 917,62	19 445 675
2012	1318	2322	7 883,53	18 305 557
2011	1273	2341	7 834,55	18 340 682
2010	1298	2348	7 522,70	17 663 300
2009	1123	2122	7 947,14	16 863 831

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> średnia wartość jednostek hospitalizacji.

Ponadto, na portalu statystycznym NFZ odnaleziono również dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dedykowanego pacjentom z mukowiscydozą i przewlekłymi zakażeniami płuc pałeczką ropy błękitnej (wziewna terapia tobramycyną), wraz z danymi o kosztach. W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione informacje dotyczące ogólnych kosztów leczenia w ramach programów lekowych w Polsce w latach 2017-2020.

Tabela 19. Dane ogólne o kosztach leków w podziale na programy lekowe w Polsce (NFZ 2022).

Nazwa programu lekowego	Rok	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]
Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą	2020	139	941 035,13
	2019	137	2 234 475,47
	2018	131	3 342 450,72
	2017	115	3 143 074,01
			<b>Suma całkowita kwoty refundacji NFZ: 8 720 000,20 zł*</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

**Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor  
+ iwakftor)**

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Odnotowano również publikację *Ameljańczyk 2012*, analizującą obciążenie ekonomiczne i społeczne związane z mukowiscydozą w Polsce na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2010-2011 wśród pacjentów leczonych w dwóch warszawskich ośrodkach leczenia oraz ich rodzin. Wyniki badania w postaci średnich rocznych kosztów w przeliczeniu na pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Kategoria kosztów	Rodzaj kosztów	Koszt [zł]
Pośrednie	Opieka nad dzieckiem	58 280
	Spadek produktywności	30 624
	<u>łącznie: koszty pośrednie</u>	<u>88 874</u>
Bezpośrednie medyczne	Leki	8 970
	Suplementy diety	8 550
	Sprzęt medyczny	753
	Dodatkowa opieka specjalistyczna	789
Bezpośrednie niemedyce	Edukacja	22
	Transport	990
	<u>łącznie: koszty bezpośrednie</u>	<u>20 074</u>
<b>Suma</b>		<b>108 948</b>

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

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

wzrostowy w zakresie zużycia świadczeń opieki szpitalnej, jednak w tym samym okresie liczba pozostałych usług sfinansowanych chorym na mukowiscydozę przez NFZ uległa zmniejszeniu (*Rachel 2020*).

### 3.9 Leczenie mukowiscydozy

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

#### *Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej*

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

**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

dziennie przez 28 dni, na przemian z 28 dniami przerwy) niezależnie od ciężkości choroby. Dane dotyczące leczenia dzieci młodszych nie są jednoznaczne, niemniej zaleca się podawanie leku w takim samym schemacie. Jako alternatywę wyróżnia się aztreonam w nebulizacji, kolistymetat sodowy w nebulizacji lub w postaci inhalatora suchego proszku. Powyższe postępowanie zmniejsza częstość zaostrzeń i poprawia czynność płuc oraz łagodzi objawy ze strony układu oddechowego. Antybiotyk należy stosować rutynowo lub naprzemiennie z innym lekiem. Naprzemienne podawanie różnych antybiotyków znajduje także zastosowanie w przypadku pogarszania się stanu chorego. Pomimo braku ewidentnych dowodów naukowych korzyści z takiego postępowania przewyższają ryzyko związane z rozwojem oporności na antybiotyki (Mielus 2019).

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

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

hipertoniczne roztwory NaCl oraz mannitol. Oba leki działają drażniąco i wymagają wykonania testu tolerancji przed rozpoczęciem stosowania oraz podania leku rozkurczającego oskrzela przed inhalacją (Mielus 2019).

#### *Utrzymywanie odpowiedniego stanu odżywienia*

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

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

### *Leczenie powikłań i chorób towarzyszących*

Pacjenci z mukowiscydozą są ponadto w grupie ryzyka rozwoju cukrzycy. Zgodnie z zaleceniami WHO u wszystkich chorych należy wykonać doustny test obciążenia glukozą (OGTT). Rozpoznanie cukrzycy w przebiegu CF ma odmienną patofizjologię od cukrzycy typu I, II i cukrzycy ciążowej. Cukrzyca na podłożu mukowiscydozy może występować aż u połowy dorosłych chorych. Nieleczona cukrzyca pogarsza stan kliniczny i zwiększa częstość zaostrzeń wpływając bezpośrednio na długość przeżycia. Chorzy z rozpoznaniem CFRD (z ang. *cystic fibrosis-related diabetes*) wymagają opieki wielodyscyplinarnej. Leczeniem z wyboru jest insulina, nie zaleca się stosowania leków przeciwcukrzycowych. Podczas zaostrzeń choroby płuc uzyskanie prawidłowej glikemii może być trudne. Zalecana dawka początkowa insuliny wynosi 0,5-1 jednostki szybko działającego analogu na 10 gram spożywanych węglowodanów. Konieczne jest również stosowanie diety cukrzycowej eliminującej lub znacznie ograniczającej produkty zawierające jedynie cukry proste (Mielus 2019).

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

### *Leczenie przyczynowe*

W leczeniu farmakologicznym wyróżnia się także możliwość stosowania modulatorów białka CFTR. Działanie modulatorów polega na zwiększeniu ekspresji białka CFTR na powierzchni komórki lub poprawie jego czynności. Stosowanie leków należących do tej grupy ma działanie modyfikujące przebieg choroby, a nawet może zatrzymać jej postęp (Mielus 2019). Szczegółowo aktualne zalecenia, polskie i światowe, dotyczące leczenia przyczynowego modulatorami CFTR opisano w oparciu o przegląd wytycznych praktyki klinicznej (rozdz. 3.9.1), a bliższą charakterystykę tej klasy terapii podano w rozdziale definiującym ocenianą interwencję (rozdz. 6).

## 3.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W kolejnych podrozdziałach omówiono aktualne polskie, międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia przyczynowego chorych na mukowiscydozę. W przeglądzie uwzględniono wytyczne opublikowane lub zaktualizowane w latach 2017–2022, odnoszące się do chorych

**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



dorostych oraz dzieci w wieku szkolnym i młodzieży. W wyniku przeszukiwania portali internetowych krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych odnaleziono zalecenia następujących towarzystw naukowych i/lub zespołów eksperckich (stan na dzień 23 maja 2022 r.):

- Polska:
  - rekomendacje zawarte w raporcie „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy”, opracowanym pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (PTM), z 2019 r. (*Sands 2019*);
  - rekomendacje postępowania w mukowiscydozie dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej (KOMPAS CF), opracowane przez ekspertów PTM, Polskiego Towarzystwa Pneumologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc oraz konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci, z 2017 r. (*Sands 2017a, Sands 2017b*).
- Wytyczne międzynarodowe:
  - europejskie wytyczne *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS) określające standardy opieki medycznej (ang. *best practice guidelines*) nad chorymi na mukowiscydozę – rewizja z 2018 r. (*Castellani 2018*).
- Wytyczne zagraniczne:
  - wytyczne kanadyjskiej organizacji *Cystic Fibrosis Canada* (CFC), dotyczące stosowania modulatorów CFTR w leczeniu chorych na mukowiscydozę, z 2021 r. (*Chilvers 2021*);
  - wytyczne amerykańskiej fundacji (USA) *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), dotyczące stosowania modulatorów CFTR w leczeniu chorych na mukowiscydozę, z 2018 r. (*Ren 2018*);
  - wytyczne brytyjskiej agencji HTA *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), dotyczące postępowania klinicznego u chorych na mukowiscydozę – z 2017 r. (*NICE 2017*);
  - wytyczne brytyjskiej sieci szpitali *Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals* (RBH) – z 2020 r. (*RBH 2020*).

### 3.9.1.1 Wytyczne krajowe

#### 3.9.1.1.1 Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy

W wyniku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez polskich ekspertów dotyczących leczenia pacjentów z mukowiscydozą odnaleziono opracowanie z 2019 r. stanowiące raport

opracowany pod auspicjami *Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy* (pod patronatem *Polskiego Towarzystwa Walk z Mukowiscydozą*, *MATIO Fundacji Pomocy Rodzinom* i *Chorym na Mukowiscydozę* oraz członków *MukoKoalicji*) pt. „Opieka nad chorym na mukowiscydozę w Polsce – Stan obecny i rekomendacje poprawy”. Publikacja ta nie stanowi typowych rekomendacji praktyki klinicznej, ale z uwagi na brak aktualnych wytycznych polskich towarzystw naukowych oraz poruszenie w raporcie kwestii stosowania modulatorów białka CFTR, zalecenia zawarte w raporcie uwzględniono w przeglądzie wytycznych.

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

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

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

**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

### 3.9.1.1.2 ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (KOMPAS CF)

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

## 3.9.1.2 Wytyczne międzynarodowe

### 3.9.1.2.1 European Cystic Fibrosis Society

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

W odniesieniu do stosowania modulatorów białka CFTR autorzy wytycznych podkreślają, że technologie należące do tej podgrupy leków mogą potencjalnie istotnie wpłynąć na przebieg choroby lub nawet doprowadzić do całkowitego zahamowania jej postępu. Na dzień przeprowadzenia wyszukiwania przez autorów wytycznych ECFS dostępne były dwie terapie oparte na modulatorach białka CFTR – iwakaftor oraz lumakaftor/iwakaftor.

**Iwakaftor** stanowi technologię testowaną wśród pacjentów z mutacją G551D (mutacja bramkowania). Zastosowanie tego leku doprowadzało do poprawy transportu jonów oraz zmniejszenia stężenia chlorków w pocie, co bezpośrednio przełożyło się na poprawę czynności płuc i redukcję częstości zaostrzeń u pacjentów. Zdaniem ekspertów, u pacjentów z mutacjami bramkującymi, iwakaftor powinien być

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

traktowany jako standard leczenia; lek ten wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami funkcji rezydualnej (*Castellani 2018*).

Terapia skojarzona **lumakaftorem z iwakaftorem** wiązała się z korzystnym wpływem na czynność płuc oraz redukcją zaostrzeń choroby w podgrupie chorych homozygotycznych pod względem najczęściej występującej mutacji – F508del. Zgodnie z zaleceniami ECFS terapia **lumakaftor/iwakaftor** powinna być dostępna jako opcja terapii u chorych o genotypie F508del/F508del. Jak zaznaczono w wytycznych wstępne badania obejmowały pacjentów w wieku 12 lat i starszych, ale pozytywne efekty leczenia obserwowano również u dzieci w wieku od 6 do 11 lat (*Castellani 2018*).

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

### 3.9.1.3 Wytyczne zagraniczne

#### 3.9.1.3.1 Cystic Fibrosis Canada

Kanadyjska organizacja *Cystic Fibrosis Canada* (CFC) opublikowała w 2021 r. wytyczne dotyczące stosowania modulatorów CFTR w leczeniu chorych na mukowiscydozę (*Chilvers 2021*).

W wytycznych przetoczono zaaprobowane przez *Health Canada* (HC) wskazania dla modulatorów CFTR, które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podsumowanie wskazań do stosowania monoterapii modulatorów CFTR zaaprobowanych przez *Health Canada* (*Chilvers 2021*).

Wskazanie	IVA	LUM/IVA	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA
wiek	≥ 12 miesięcy dla mutacji bramkowania; ≥ 18 lat dla mutacji R117H	≥ 2 lat	≥ 12 lat	≥ 12 lat
mutacje	chorzy z co najmniej jedną mutacją bramkowania (G) <sup>1</sup> lub z	F508del/F508del	F508del/F508del lub	F508del/ dowolna mutacja

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

Wskazanie	IVA	LUM/IVA	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA
	mutacją R117H na co najmniej jednym allele		F508del/ dowolna mutacja funkcji rezydualnej (RF) <sup>2</sup>	

1 spośród następujących: G551D, G178R, S1255P, G1244E, G551S, S549N, G1349D, S1251N, S549R;

2 spośród następujących: P67L, A455E, R1070W, D110H, D579G, D1152H, R117C, 711+3A→G, 2789+5G→A, L206W, S945L, 3272-26A→G, R352Q, S977F, 3849+10kbC→T.

Jak zaznaczono w wytycznych terapia **eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor** została zaaprobowana przez HC w czerwcu 2021 r. dla chorych z mutacjami genu *CFTR* F508del/dowolną 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**, a wszyscy chorzy powinni mieć szansę na zmianę terapii z leczenia w schemacie lumakaftor/iwakaftor lub leczenia iwakaftorem na terapię **eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor** (*Chilvers 2021*).

### 3.9.1.3.2 Cystic Fibrosis Foundation

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

**Iwakaftor** w monoterapii jest warunkowo rekomendowany u chorych na CF z mutacjami bramkującymi innymi niż G551D lub R117H w wieku co najmniej 6 lat z ppFEV<sub>1</sub> <40, 40–90 i >90. Zalecenia i siłę dowodów naukowych dla poszczególnych grup zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania monoterapii iwakaftor u chorych z CF z mutacjami bramkującymi innymi niż G551D lub R117H, u chorych w wieku ≥6 lat (*Ren 2018*).

Wiek	6-11 lat			12-17 lat			18+ lat		
	<40	40-90	>90	<40	40-90	>90	<40	40-90	>90
Jakość dowodów	bardzo niska	niska	niska	niska	umiarkowana	umiarkowana	niska	umiarkowana	niska
Rekomendacja <sup>a</sup>	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA

**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

Wiek	6-11 lat			12-17 lat			18+ lat		
Klasa rekomendacji†	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa
^	Rekomendacje oznaczone ZA oznaczają rekomendacje za leczeniem, a PRZECIW rekomendacje przeciw zastosowaniu ocenianego leczenia;								
†	Rekomendacje sklasyfikowano w systemie GRADE, tj. jako „silne” lub „warunkowe” (tj. „słabe”); szczegółowe definicje wymienionych klas rekomendacji podano w załączniku (załącznik 11.3)								

W przypadku chorych z mutacją bramkującą R117H **iwakaftor** w monoterapii jest warunkowo rekomendowany dla dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z ppFEV<sub>1</sub> <40 lub 40–90 oraz u pacjentów dorosłych bez względu na wartość ppFEV<sub>1</sub>. Warunkowo nie rekomenduje się stosowania tego leku wśród pacjentów w wieku <17 lat z ppFEV<sub>1</sub> >90. Zalecenia i siłę dowodów naukowych dla poszczególnych grup zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania monoterapii iwakaftor u chorych z CF z mutacją bramkującą R117H, u chorych w wieku ≥6 lat (Ren 2018).

Wiek	6-11 lat			12-17 lat			18+ lat		
ppFEV <sub>1</sub> (%)	<40	40-90	>90	<40	40-90	>90	<40	40-90	>90
Jakość dowodów	bardzo niska	bardzo niska	niska	bardzo niska	bardzo niska	bardzo niska	bardzo niska	umiarkowana	niska
Rekomendacja^	ZA	ZA	PRZECIW	ZA	ZA	PRZECIW	ZA	ZA	ZA
Klasa rekomendacji†	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa	warunkowa
^	Rekomendacje oznaczone ZA oznaczają rekomendacje za leczeniem, a PRZECIW rekomendacje przeciw zastosowaniu ocenianego leczenia;								
†	Rekomendacje sklasyfikowano w systemie GRADE, tj. jako „silne” lub „warunkowe” (tj. „słabe”); szczegółowe definicje wymienionych klas rekomendacji podano w załączniku (załącznik 11.3)								

Zasadność stosowania terapii skojarzonej **lumakaftor/iwakaftor** analizowano w odniesieniu do chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F508del/F508del). U chorych w wieku co najmniej 6 do 11 lat o genotypie F508del/F508del leczenie LUM/IVA jest warunkowo rekomendowane u pacjentów z ppFEV<sub>1</sub> <40, 40–90 i >90. W przypadku pacjentów w wieku co najmniej 12 lat terapia LUM/IVA jest silnie rekomendowana u chorych z ppFEV<sub>1</sub> <40 i 40–90 oraz rekomendowana warunkowo u chorych z ppFEV<sub>1</sub> >90. Zalecenia i siłę dowodów naukowych dla poszczególnych grup zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor u chorych z CF, u chorych w wieku ≥6 lat (Ren 2018).

Wiek	6-11 lat			12-17 lat			18+ lat		
ppFEV <sub>1</sub> (%)	<40	40-90	>90	<40	40-90	>90	<40	40-90	>90

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

Wiek	6-11 lat			12-17 lat			18+ lat		
Jakość dowodów	bardzo niska	bardzo niska	bardzo niska	umiarkowana	umiarkowana	niska	umiarkowana	umiarkowana	niska
Rekomendacja	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA	ZA
Klasa rekomendacji†	warunkowa	warunkowa	warunkowa	silna	silna	warunkowa	silna	silna	warunkowa

^ Rekomendacje oznaczone ZA oznaczają rekomendacje za leczeniem, a PRZECIWIW rekomendacje przeciw zastosowaniu ocenianego leczenia;

† Rekomendacje klasyfikowano w systemie GRADE, tj. jako „silne” lub „warunkowe” (tj. „słabe”); szczegółowe definicje wymienionych klas rekomendacji podano w załączniku (załącznik 11.3)

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

### 3.9.1.3.3 National Institute for Health and Care Excellence

Na portalu *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) wytyczne kliniczne (obejmujące diagnostykę i leczenie mukowiscydozy), z 2017 r. (*NICE 2017*).

W wytycznych z 2017 roku wzmiankowana jest wyłącznie terapia **lumakaftor/iwakaftor** – poprzez odsłanie do (negatywnej, z uwagi na niespełnienie kryterium efektywności kosztów) rekomendacji refundacyjnej NICE z 2016 r. (*NICE 2017*). Jednocześnie jednak terapia ta jest (pomimo negatywnej rekomendacji NICE) refundowana przez *NHS England* (*NHS England 2022*).

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

### 3.9.1.3.4 Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals

W wytycznych postępowania u dzieci chorych na mukowiscydozę, przyjętych w szpitalach *Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals*, z 2020 r (*RBH 2020*), wyróżniono następujące terapie modulatorami CFTR: Kalydeco (iwakaftor), Orkambi (lumakaftor/iwakaftor), Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) oraz Trikafta<sup>1</sup> (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor), z czego w populacji wnioskowanej mogą być stosowane trzy ostatnie (Kalydeco, Orkambi i Trikafta). Poniżej podano zalecenia RBH dotyczące stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor, tezakaftor/iwakaftor oraz eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor.

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

Terapia **tezakaftor/iwakaftor** prezentuje podobną skuteczność do lumakaftoru/iwakaftoru, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Ponadto lek ten wykazuje mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii, co umożliwia rozpoczynanie leczenia w warunkach domowych (*RBH 2020*). *NHS England* wydało pozytywną decyzję refundacyjną wobec pacjentów w wieku co najmniej 6 lat – u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych, z mutacją F508del (*NHS England 2022*).

**Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor** to terapia trójskładnikowa, dla której w okresie opracowywania zaleceń dostępne były wyniki badań III fazy (listopad 2019). Wyniki badań są bardzo korzystne (korzyść w zakresie porównywalnym do efektu iwakaftoru u chorych z mutacjami bramkowania), u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji. FDA zarejestrowała lek Trikafta w listopadzie 2019 r., rejestracja EMA jest w toku<sup>2</sup>. Po rejestracji *NHS*

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

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



England będzie oczekiwać na ocenę NICE przed podjęciem decyzji o refundacji.<sup>3</sup> Program wczesnego dostępu (*Managed Access Programme*) jest prowadzony przez firmę Vertex u chorych z bardzo ciężką chorobą płuc (*RBH 2020*).

#### 3.9.1.4 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych

Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych o genotypie F/F lub F/x (x – dowolna mutacja *CFTR*), zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). Analizując poszczególne zalecenia należy mieć na uwadze, że większość zidentyfikowanych wytycznych została opracowana przez dopuszczeniem do obrotu w UE dwóch najnowszych terapii modulatorami *CFTR*, tj. terapii tezakaftor/iwakaftor (*Symkevi*) oraz wnioskowanej terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (*Kaftrio* + *Kalydeco*) lub nie odnoszą się do tych terapii ze względów formalnych (wytyczne NICE – ze względu na brak rekomendacji NICE dotyczących finansowania tych leków). Również nowsze z uwzględnionych wytycznych (*RBH 2020*) zostały opracowane przed datą rejestracji wnioskowanej terapii w UE.

<sup>3</sup> Informacja dotycząca refundacji nie jest aktualna (szczegółowe informacje na ten temat – patrz: rozdz. 7.2).

**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*

Tabela 25. Przegląd wytycznych klinicznych (2017–2022) dotyczących leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych o genotypie F/F lub F/x.

Dokument	Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego, u chorych w wieku $\geq 6$ lat	
	Homozygoty F/F	Heterozygoty F/x
<b>Wytyczne krajowe</b>		
<p><b>PTM 2019</b> (Sands 2019)</p> <p>Raport „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce”, opracowany pod auspicjami PTM.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgodnie z zapisami wytycznych międzynarodowych chorzy z CF powinni mieć zapewniony dostęp do leków ukierunkowanych na poszczególne klasy defektów CFTR, produktów leczniczych najnowszej generacji, będących terapiami personalizowanymi i wpływającymi bezpośrednio na mutację białka stanowiącego przyczynę choroby. Aktualnie ECFS rekomenduje stosowanie jako opcji terapeutycznej dla homozygotycznych pacjentów z mutacją F508del, <b>iwakaftoru z lumakaftorem</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgodnie z zapisami wytycznych międzynarodowych chorzy z CF powinni mieć zapewniony dostęp do leków ukierunkowanych na poszczególne klasy defektów CFTR, produktów leczniczych najnowszej generacji, będących terapiami personalizowanymi i wpływającymi bezpośrednio na mutację białka stanowiącego przyczynę choroby [zalecenie ogólne, bez względu na genotyp].</li> </ul>
<p><b>KOMPAS 2017+</b> (Sands 2017a, Sands 2017b)</p> <p>Rekomendacje postępowania w CF dla lekarzy POZ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modulatory CFTR prowadzą do indywidualizacji terapii i w przyszłości mogą zrewolucjonizować postępowanie i rokowanie w CF [brak szczegółowych zaleceń].</li> </ul>	
<b>Wytyczne międzynarodowe</b>		
<p><b>ECFS 2018</b> (Castellani 2018)</p> <p>Standardy opieki (<i>best practice guidelines</i>) – rewizja z 2018 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie skojarzone <b>lumakaftor/iwakaftor</b> powinno być dostępne jako opcja terapii dla chorych z mukowiscydozą o genotypie F/F. Wykazano, że lumakaftor – korektor wewnątrzkomórkowego transportu białka CFTR, stosowany w skojarzeniu ze wzmacniaczem – iwakaftorem, poprawia czynność płuc i redukuje zaostrzenia płucne u homozygot mutacji 508del (F/F). <u>Wstępne badania obejmowały pacjentów w wieku 12 lat i starszych, ale pozytywne efekty leczenia obserwowano również u dzieci w wieku od 6 do 11 lat.</u></li> </ul>	–

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

Dokument	Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego, u chorych w wieku $\geq 6$ lat	
	Homozygoty F/F	Heterozygoty F/x
<b>Wytyczne zagraniczne – krajowe</b>		
<p><b>Cystic Fibrosis Canada 2021</b> (Chilvers 2021) – Kanada</p> <p>Wytyczne dotyczące stosowania modulatorów CFTR w leczeniu chorych na mukowiscydozę</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W wytycznych przetoczono zaaprobowane przez <i>Health Canada</i> (HC) wskazania dla modulatorów CFTR</li> <li>Terapia <b>lumakافتor/iwakaftor</b> została zaaprobowana przez HC dla chorych z mutacjami genu <i>CFTR</i> F508del-F508del w wieku co najmniej 2 lat</li> <li>Terapia <b>tezakaftor/iwakaftor</b> została zaaprobowana przez HC dla chorych z mutacjami genu <i>CFTR</i> F508del-F508del w wieku co najmniej 12 lat</li> <li>Terapia <b>eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor</b> została zaaprobowana przez HC w czerwcu 2021 r. dla chorych z mutacjami genu <i>CFTR</i> F508del/dowolną u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, jednak w niedalekiej przyszłości <u>spodziewane jest obniżenie granicy wiekowej do co najmniej 6 lat</u>. W opinii ekspertów spowoduje to sytuację, w której jedynie niewielka część dzieci z mukowiscydozą będzie leczona terapią skojarzoną <b>lumakافتor/iwakaftor</b> lub monoterapią <b>iwakaftor</b>, a wszyscy chorzy powinni mieć szansę na zmianę terapii z leczenia w schemacie lumakافتor/iwakaftor lub leczenia iwakaftorem na terapię <b>eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W wytycznych przetoczono zaaprobowane przez <i>Health Canada</i> (HC) wskazania dla modulatorów CFTR</li> <li>Terapia <b>iwakaftor</b> została zaaprobowana przez HC dla chorych z co najmniej jedną mutacją bramkowania (G) lub z mutacją R117H na co najmniej jednym allele w wieku <math>\geq 12</math> miesięcy dla mutacji bramkowania oraz <math>\geq 18</math> lat dla mutacji R117H</li> <li>Terapia <b>tezakaftor/iwakaftor</b> została zaaprobowana przez HC dla chorych z mutacjami genu <i>CFTR</i> F508del-dowolną mutacją w wieku co najmniej 12 lat</li> <li>Terapia <b>eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor</b> została zaaprobowana przez HC w czerwcu 2021 r. dla chorych z mutacjami genu <i>CFTR</i> F508del-dowolną mutacją u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, jednak w niedalekiej przyszłości <u>spodziewane jest obniżenie granicy wiekowej do co najmniej 6 lat</u>.</li> </ul>
<p><b>Royal Brompton Hospital 2020</b> (RBH 2020) – Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne postępowania klinicznego u dzieci chorych na mukowiscydozę, przyjęte w szpitalach <i>Royal Brompton &amp; Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia <b>lumakافتor/iwakaftor</b> jest refundowana u dzieci <math>&gt;2</math> lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del (pomimo negatywnej rekomendacji NICE). <u>W praktyce jednak terapia ta będzie stosowana u chorych w wieku 2–11 lat, ponieważ dzieci w wieku 12 lat i powyżej mogą otrzymywać terapię tezakaftor/iwakaftor, charakteryzującą się lepszym profilem bezpieczeństwa.</u></li> <li>Terapia <b>tezakaftor/iwakaftor</b> wykazuje skuteczność zbliżoną do LUM/IVA, lecz przy lepszej tolerancji; ponadto lek ten wykazuje mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii, co umożliwia rozpoczęcie leczenia w warunkach domowych. Terapia refundowana u chorych w wieku 12 lat i powyżej.</li> </ul> <p>Terapia trójskładnikowa <b>eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor</b> 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>	–

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

Dokument	Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego, u chorych w wieku ≥ 6 lat	
	Homozygoty F/F	Heterozygoty F/x
<p><b>NICE</b> – Anglia i Walia (<i>NICE 2017</i>)</p> <p>Podsumowanie rekomendacji NICE wydanych w odniesieniu do technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych na mukowiscydozę (stan na 2017 r.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakkolwiek NICE <u>nie rekomenduje</u> stosowania terapii <b>lumakافتor/iwakaافتor</b>, <i>NHS England</i> ogłosił, że jest ona obecnie refundowana przez NHS w leczeniu mukowiscydozy;</li> <li>• NICE nie rekomenduje stosowania LUM/IWA, w ramach zarejestrowanego wskazania, w leczeniu mukowiscydozy <u>u chorych w wieku 12 lat lub starszych</u>, homozygotycznych pod względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i> (F/F).</li> </ul>	–
<p><b>CFF 2018</b> (<i>Ren 2018</i>) – USA</p> <p>Wytyczne stosowania modulatorów CFTR w leczeniu chorych na mukowiscydozę</p>	<p>Rekomendacje dotyczące stosowania leczenia skojarzonego <b>lumakافتor + iwakaافتor</b> (LUM/IWA), w poszczególnych grupach wiekowych i w zależności od ppFEV1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>wiek 6-11 lat, ppFEV1 &lt;40% lub 40-90% lub &gt; 90%</u> – warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność wynikająca z dowodów naukowych;</li> <li>• <u>wiek 12-17 lat, ppFEV1 &lt;40 lub 40-90%</u> – silna rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, umiarkowana pewność wynikająca z dowodów naukowych;</li> <li>• <u>wiek 12-17 lat, ppFEV1 &gt;90</u> – warunkowa rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, niska pewność;</li> <li>• <u>wiek ≥18 lat, ppFEV1 &lt;40 lub 40-90%</u> – silna rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, umiarkowana pewność;</li> <li>• <u>wiek ≥18 lat, ppFEV1 &gt;90</u> – warunkowa rekomendacja za stosowaniem LUM/IWA, niska pewność.</li> </ul>	–

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

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wszystkie odnalezione wytyczne opracowano przed rejestracją wnioskowanej terapii eleksakaftor/teza-kaftor/iwakaftor + iwakaftor w Unii Europejskiej, wobec czego w większości dokumentów nie została ona uwzględniona (poza wytycznymi RBH, również sformułowanymi przed rejestracją leku Kaftrio). Jedynym dokumentem powstałym po rejestracji terapii eleksakaftor/teza-kaftor/iwakaftor + iwakaftor na terenie Kanady są wytyczne CFC z 2021 r.

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 skojarzona 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 jakiegokolwiek 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 jakiegokolwiek z mutacji określonych poza wskazaniem rejestracyjnym w Wielkiej Brytanii i jakiegokolwiek 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.

### 3.9.2 Finansowanie leczenia mukowiscydozy w Polsce

W chwili obecnej w Polsce leczenie mukowiscydozy prowadzone jest w ramach dwóch programów lekowych:

- „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022, pełna treść programu zamieszczona w rozdziale 11.4) obejmującego wyłącznie terapię z zastosowaniem modulatorów CFTR oraz
- „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)” (załącznik B.27 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022) obejmującego antybiotykoterapię.

Ponadto finansowanie w leczeniu mukowiscydozy objęte są produkty lecznicze (w ramach wykazu A1) oraz produkty spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne na receptę (wykaz A2). Produkty lecznicze i dietetyczne refundowane w docelowej populacji chorych opisano w załączniku, w rozdziale 11.6.

Wskazania refundacyjne modulatorów CFTR wg zapisów programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022) wyszczególniono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wskazania refundacyjne modulatorów CFTR wg zapisów programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022).

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)

\* refundacją objęty jest wyłącznie lek w postaci granulatu, dla którego w ChPL 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 Orkambi w postaci granulatu nie jest refundowany w populacji w wieku ≥ 6 lat.

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*



### 3.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Mukowiscydoza jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą powodowaną przez mutacje genów *CFTR*. Chorzy na mukowiscydozę posiadają dwa zmutowane allele genu *CFTR*, co skutkuje ograniczeniem (lub brakiem) aktywności białka CFTR, w wyniku zmniejszenia liczby tych protein, zaburzenia ich czynności lub występowania obu wymienionych defektów (*O'Sullivan 2009; Ratjen 2012*). Patogenne mutacje *CFTR* powodują zaburzenie transportu jonów przez błony komórek, co powoduje powstawanie gęstego śluzu, który akumuluje się w płucach oraz prowadzi do upośledzenia czynności wątroby, trzustki i innych narządów (*Paranjape 2018, Ratjen 2012*). Z biegiem czasu chorzy na mukowiscydozę doświadczają skutków postępującego uszkodzenia wielu narządów i układów, prowadzącego do nasilających się dolegliwości, częstych powikłań, a ostatecznie – do przedwczesnej śmierci (*Castellani 2017, Paranjape 2018*). Przewlekły, postępujący, wielonarządowy charakter tego schorzenia wywiera negatywny wpływ zarówno na życie pacjentów z rozpoznaniem CF, jak i ich rodzin – co wynika z dolegliwości spowodowanych samymi objawami choroby i jej wpływu na zdrowie psychiczne, ograniczeń codziennego funkcjonowania oraz czasochłonności stosowanych terapii.

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

na najwyższym możliwym poziomie (*Castellani 2018, Keating 2017, Konstan 2007, Konstan 2012, Liou 2001*). Pacjenci z co najmniej jedną mutacją F508del doświadczają co najmniej jednego zaostrzenia płucnego rocznie, przy czym pojedyncze zaostrzenie płucne u chorych na mukowiscydozę związane jest ze spędzeniem przeciętnie (mediana) 8–10 dni w szpitalu (*CFF 2019, O’Sullivan 2016, Sawicki 2019*).

Kliniczne manifestacje mukowiscydozy prowadzą ponadto do upośledzenia jakości życia, w wymiarze fizycznym i psychicznym, chorych oraz ich opiekunów (*Angelis 2015, Castellani 2018, Chevreul 2015*). Intensywny reżim terapeutyczny, któremu podlegają chorzy (obejmujący m.in. nebulizacje i inhalacje oraz stosowanie technik oczyszczających drogi oddechowe), zajmuje w przybliżeniu 2–3 godziny dziennie, a opiekunowie przeciętnie 75 godzin tygodniowo poświęcają nieformalnej opiece nad pacjentem (*Angelis 2015, Sawicki 2009, Sawicki 2012*). Zarówno sami chorzy, jak i rodzice dzieci chorych na mukowiscydozę są, w porównaniu do innych członków społeczeństwa, od 2 do 3 razy bardziej narażeni na obciążenie lękiem i depresją (*Quittner 2016*).

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

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

Dostępne obecnie (tj. dopuszczone do obrotu przez Europejską Agencję Leków) terapie przyczynowe obejmują trzy dwuskładnikowe leki zarejestrowane dla chorych o genotypie F508del-F508del: Orkambi (lumakaftor/iwakaftor), Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) i wnioskowany lek Kaftrio

**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); dwa ostatnie stosowane w skojarzeniu z jednoskładnikowym Kalydeco (iwakaftor). Skojarzenie lekowe Kaftrio + Kalydeco oraz monoterapia lekiem Kalydeco mogą być również zastosowane u chorych z co najmniej jedną mutacją bramkowania (x/G). Natomiast dla pacjentów o genotypie F508del-MF wnioskowana terapia Kaftrio + Kalydeco jest jedyną zarejestrowaną terapią przyczynową.

W Polsce sytuacja pacjentów z mukowiscydozą nie jest jednakowa. Najłatwy dostęp do leczenia przyczynowego mają obecnie pacjenci z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat oraz chorzy heterozygotyczni F508del-dowolna mutacja jeszcze nie sklasyfikowana w obrębie klas mutacji, dla których nierefundowana pozostaje terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco – jedyna zarejestrowana w tych populacjach chorych. W pozostałych grupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na genotyp finansowane są modulatory CFTR, jednak również w tych populacjach możliwe do zastosowania jest skojarzenie Kaftrio + Kalydeco.

W niedawno opublikowanej pracy naukowej poświęconej m.in. ocenie dostępności świadczeń opieki zdrowotnej dla chorych na mukowiscydozę w Polsce na podstawie danych uzyskanych od Narodowego Funduszu Zdrowia, stopień wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych, przez polskich pacjentów określono jako „dramatycznie niski”. W analizowanym okresie (tj. w latach 2000–2018), w polskiej populacji chorych nie odnotowano również oczekiwanego, na podstawie trendów w innych krajach rozwiniętych, spadku całkowitej śmiertelności, co autorzy badania przypisują niskiej dostępności świadczeń zdrowotnych (*Rachel 2020*). Jak zauważają eksperci kliniczni zrzeszeni w ramach Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy oraz Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc i Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc Dzieci „w każdym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) wykazano wzrost o co najmniej 13 punktów procentowych wartości FEV1 oraz utrzymanie funkcji płuc w okresie obserwacji. W praktyce klinicznej pacjenci z mukowiscydozą nie mieli dotąd możliwości uzyskania takiej poprawy w zakresie parametrów funkcji płuc przy zastosowaniu najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej i przy optymalnej opiece nad pacjentem” (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2021*).

W polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę stanowi zatem refundacja terapii przyczynowej skutecznie poprawiającej parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc, częstość zaostrzeń płucnych i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim

**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

przebiegiem choroby. Z uwagi na dużą intensywność terapii objawowych, stosowanych standardowo w docelowej grupie chorych, nowa terapia powinna charakteryzować się też szczególnie dobrą tolerancją i łatwością stosowania. Konieczne jest zatem objęcie refundacją populacji bez dostępności do modulatorów CFTR poprzez obniżenie granicy wiekowej, celem przyspieszenia dostępności do leczenia przyczynowego przed wystąpieniem powikłań oraz ogólnie umożliwienie dostępności do najskuteczniejszego trójskładnikowego leczenia przyczynowego wszystkim pacjentom z mukowiscydozą, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del.

**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

## 4 Definicja populacji docelowej

W 2020 roku została zarejestrowana terapia skojarzona Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku  $\geq 12$  lat.

Począwszy od 1 marca 2022 r. w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022) możliwa jest refundacja terapii przyczynowej modulatorami CFTR. Obejmuje ona finansowanie:

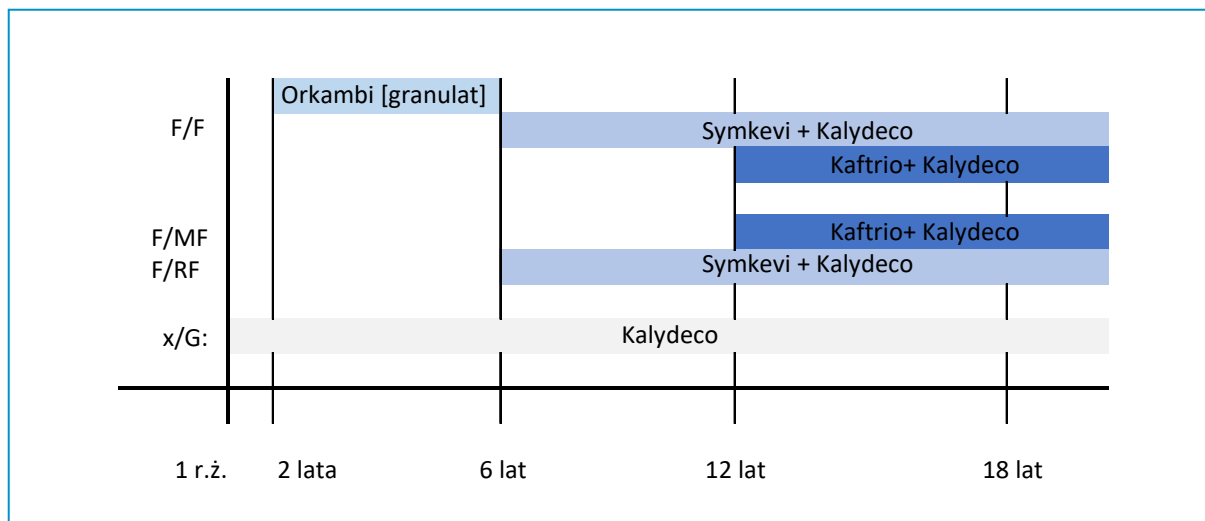
- iwakaftoru w monoterapii (Kalydeco), która refundowana jest w niewielkiej subpopulacji chorych z określonymi mutacjami bramkującymi (x/G) w wieku  $\geq 12$  miesięcy;
- dwuskładnikowej terapii lumakaftor/iwakaftor (Orkambi), która jest refundowana dla chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) w wieku  $\geq 2$  lat; refundacją objęty jest wyłącznie lek w postaci granulatu, dla którego w ChPL 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 Orkambi w postaci granulatu nie jest refundowany w populacji w wieku  $\geq 6$  lat;
- terapii tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Symkevi + Kalydeco), która jest finansowana dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku  $\geq 6$  lat;
- terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Kaftrio + Kalydeco), która refundowana jest w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku  $\geq 12$  lat (MZ 20/04/2022).

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

Poniższy wykres prezentuje graficzne ujęcie populacji objętych już finansowaniem modulatorów CFTR w Polsce.

Wykres 2. Populacje objęte już finansowaniem modulatorów CFTR w Polsce.



W między czasie Komisja Europejska decyzją z dnia 26 kwietnia 2021 r. rozszerzyła wskazania rejestracyjne o pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del, niezależnie od drugiego allela, w oparciu o wyniki badania VX18-445-104 – 8-tygodniowego, podwójnie zaślepionego badania RCT u pacjentów z mukowiscydozą  $\geq 12$  lat będących heterozygotami z obecnością mutacji F508del i mutacji brakującej lub funkcji rezydualnej (genotypy F/G and F/RF). Uznano, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną. Następnie w dniu 7 stycznia 2022 r. Komisja wydała decyzję o objęciu rejestracją także dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie badania VX18-445-106.

Zgodnie z aktualnymi warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany zatem do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg lub 75 mg w postaci tabletek (dawkowanie zależnie od wieku i masy ciała chorych) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (*ChPL Kaftrio 2022*).

Wnioskowany program lekowy zakłada finansowanie Kaftrio w pełnej populacji rejestracyjnej, zakłada zatem rozszerzenie refundacji o:

**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

- populację pacjentów w wieku 6-11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu *CFTR* (F/MF) oraz
- populację chorych w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR* – tj. z genotypem F/inna dowolna mutacja w tym mutacja funkcji rezydualnej (RF), mutacja bramkowania (G) lub inna mutacja genu *CFTR* jeszcze niezaklasyfikowana w obrębie tych grup.

Pozwoli to na objęcie leczeniem skojarzonym ELX/TEZ/IVA + IVA wszystkich chorych w obrębie populacji rejestracyjnej. Należy mieć jednak na uwadze charakter ocenianej jednostki chorobowej (choroba rzadka), konieczność dożywotniego prowadzenia leczenia, zróżnicowanie prowadzonej oceny (populacje o różnych genotypach, różne komparatory, różne grupy wiekowe) i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej. Z tego względu 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, która stanie się łączną populacją refundacyjną.

Podejście to było już wcześniej zaakceptowane przez organy rejestracyjne oraz zagraniczne agencje HTA. Eksperti EMA wskazywali, że zastosowanie ocenianego modulatora CFTR ma wystarczająco szerokie spektrum oddziaływania, aby wpłynąć znacząco na poprawę wyników leczenia u chorych z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR*, niezależnie od rodzaju mutacji występującej na drugim allelu tego genu. Co więcej, eksperci EMA podnosili, że leczenie skojarzone ELX/TEZ/IVA + IVA przyniesie również korzyści kliniczne u pacjentów z genotypami F/RF czy F/G, dla których obecnie dostępne jest leczenie innymi modulatorami CFTR, które jest ukierunkowane na mutacje bramkowania lub funkcji rezydualnej, a nie na leczenie pojedynczej zmiany w obrębie genu *CFTR* (*EPAR Kaftrio 2021*). Podobnie, eksperci PBAC wskazywali, że dowody kliniczne przedstawione dla już znanych populacji (F/MF, F/RF czy F/G) będą przekładały się na populację F/inna dowolna mutacja (w tym jeszcze nie scharakteryzowana), zgodnie z fenotypem chorych i nie należy jej „sztucznie” wydzielać (*PBAC 2021*).

## 5 Liczebność populacji docelowej

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 27.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 28.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



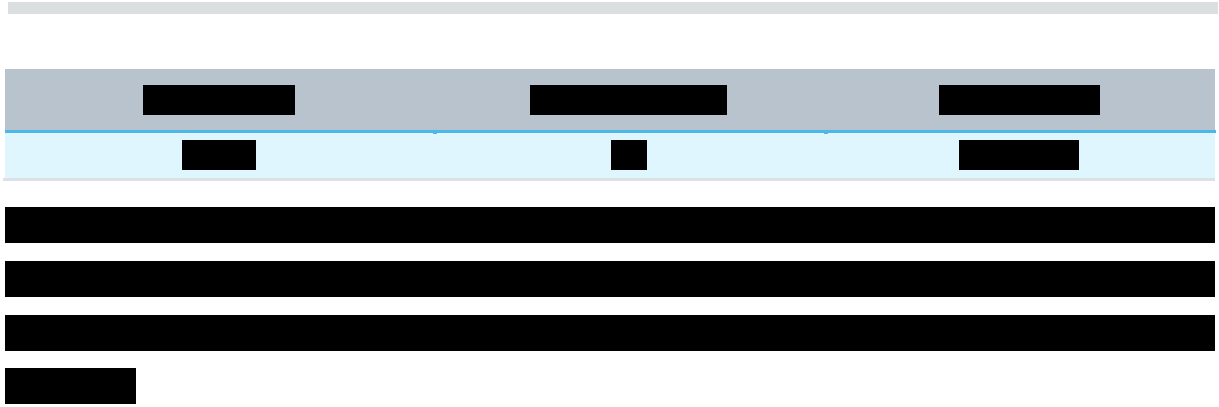
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 29.

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

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



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

## 6 Opis ocenianej interwencji

### 6.1 Charakterystyka wnioskowanej terapii

Wnioskowana terapia polega na stosowaniu produktu leczniczego Kaftrio (*Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane* lub *Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane*), zawierającego trzy substancje czynne, iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, w skojarzeniu z produktem leczniczym Kalydeco (*Kalydeco 150 mg tabletki powlekane* lub *Kalydeco 75 mg tabletki powlekane*), zawierającym iwakaftor. Schemat dawkowania leków w programie będzie zgodny z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego, tj.:

- 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  $\geq$  30 kg oraz w wieku  $\geq$  12 lat (*ChPL Kaftrio 2022*).

#### 6.1.1 Charakterystyka produktów leczniczych

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

Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Iwakaftor zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR (*ChPL Kaftrio 2022*).

**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

Pierwszy raz na świecie trójskładnikowa terapia zawierająca eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor została dopuszczona do obrotu w USA, decyzją Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA) z dnia 21 października 2019 r., w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 12$  lat, posiadających co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR* – pod nazwą Trikafta. Z uwagi na ciężkość schorzenia i przewidywane, bardzo istotne korzyści z leczenia eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor, decyzja FDA została wydana z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu terapii statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierocego (FDA 2019). W dniu 8 czerwca 2021 r. FDA rozszerzyło rejestrację na populację chorych w wieku co najmniej 6 lat (FDA 2021a).

Na terytorium Unii Europejskiej (UE) produkt leczniczy Kaftrio, zawierający eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor został dopuszczony do obrotu decyzją Komisji Europejskiej (KE) z dnia 8 sierpnia 2020 r. – we wskazaniu: w terapii skojarzonej z lekiem Kalydeco, zawierającym iwakaftor, u chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 12$  lat o genotypie F508del/F508del lub F508del/MF (KE Kaftrio). Rejestracja w UE została poprzedzona nadaniem terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor statusu leku sierocego w leczeniu mukowiscydozy, w grudniu 2018 r. Status leku sierocego przyznano ze względu na ciężkość i rzadkość występowania adresowanego problemu zdrowotnego oraz obecność niezaspokojonych potrzeb w odniesieniu do skutecznych terapii – pomimo obecności innych zarejestrowanych terapii, tj. zróżnicowanych metod leczenia objawowego oraz terapii przyczynowych jedno- i dwuskładnikowych (tj. iwakaftor w monoterapii, lumakaftor/iwakaftor i tezakaftor/iwakaftor). Wg komitetu EMA oceniającego zasadność przyznawania statusu leku sierocego (COMP – *Committee for Orphan Medicinal Products*) sponsor dostarczył przekonujące dane wskazujące, że nowa terapia może wnieść istotną korzyść kliniczną dla pacjentów z mukowiscydozą (EMA 2019). Po rejestracji leku Kaftrio status leku sierocego został zrewidowany i podtrzymany przez EMA. W uzasadnieniu decyzji zaznaczono, że warunki, odnoszące się do ciężkości i rzadkości docelowego schorzenia pozostały utrzymane, dodatkowo potwierdzone zostało wcześniejsze założenie o możliwej istotnej klinicznie korzyści związanej z terapią lekiem Kaftrio (EMA 2020a). W dniu 11 listopada 2021 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zaaprobował rozszerzenie wskazania rejestracyjnego dla leku Kaftrio do stosowania w skojarzeniu z lekiem Kalydeco, zawierającym iwakaftor, u chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CHMP Kaftrio 2021).

**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*

Wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco jest pierwszą trójskładnikową terapią modulującą funkcję białka CFTR, zawierającą nowy składnik – eleksakaftor, będący korektorem CFTR nowej generacji. Wcześniej dopuszczone do obrotu w UE zostały terapie dwuskładnikowe – Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) i Orkambi (lumakaftor/iwakaftor) oraz monoterapia – Kalydeco (iwakaftor).

Opis wnioskowanych produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco przedstawiony w tabeli poniżej opracowano na podstawie aktualnych charakterystyk produktów leczniczych – stan na dzień 23 maja 2022 r. (*ChPL Kaftrio 2022* z dnia 18 marca 2022 r.; *ChPL Kalydeco 2022* z dnia 12 maja 2022 r.).

**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

Tabela 30. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco.

Wnioskowane preparaty:		<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i> <i>Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i> <i>Kalydeco 75 mg tabletki powlekane</i>
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited 28-32 Pembroke Street Upper Dublin 2, D02 EK84 Irlandia	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1468/001 EU/1/20/1468/002	EU/1/12/782/001 EU/1/12/782/002 EU/1/12/782/007
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 sierpnia 2020 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	18 marca 2022 r.	12 maja 2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego		
Kod ATC	R07AX32		R07AX02
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>		<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>
	<u>Mechanizm działania</u> Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Iwakaftor powoduje zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy podobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, otwarcia kanału przy mutacji R117H genu <i>CFTR</i> , przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również eleksakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R		<u>Mechanizm działania</u> Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. <i>in vitro</i> iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania (wymienionych w punkcie 4.1 ChPL) powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R

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

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p>mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantu MF-CFTR (mutacja warunkująca minimalną funkcję genu CFTR) nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie eleksakaftoru, tezakafтору i iwakaftoru również zwiększa poziom zmutowanego wariantu MF-CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><i>Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie</i></p> <p>W badaniu 445-102 (pacjenci z mutacją F508del w jednym allelu, u których w drugim allelu znajduje się mutacja będąca czynnikiem predykcyjnym braku wytwarzania białka CFTR lub wytwarzania białka CFTR niereagującego na iwakaftor oraz skojarzenie tezakafтору i iwakaftoru w warunkach in vitro) zaobserwowano zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4., które utrzymywało się przez cały 24-tygodniowy okres leczenia. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą placebo w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie wynosiła -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3; <math>p &lt; 0,0001</math>). W badaniu 445-103 (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del) różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą otrzymującą produkt złożony tezakafтору i iwakaftoru w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. włącznie wynosiła -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1; <math>p &lt; 0,0001</math>). W badaniu 445-104 (pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i z mutacją w drugim allelu związaną z defektem bramkowania lub resztkową aktywnością CFTR) średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. włącznie w grupie otrzymującej produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA wynosiła -22,3 mmol/l (95% CI: -24,5; -20,2; <math>p &lt; 0,0001</math>). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i grupą kontrolną (grupa otrzymująca IVA lub grupa otrzymującą produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA) wynosiła -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1; <math>p &lt; 0,0001</math>). W badaniu 445-106 (pacjenci w wieku od 6 do poniżej 12 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i z obecnością mutacji z minimalną wartością funkcji) średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania (n=62) do tygodnia 24. włącznie (n=60) wynosiła -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7;-</p>	<p>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 (patrz „Działanie farmakodynamiczne” i dane na temat skuteczności klinicznej).</p> <p>Odpowiedzi obserwowane <i>in vitro</i> dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję białka CFTR z mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną <i>in vivo</i> (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>W badaniach 1 i 2 z udziałem pacjentów z mutacją G551D jednego allelu genu CFTR iwakaftor prowadził do szybkiego (15 dni), znacznego (średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24. tygodniu w porównaniu do początku badania wynosiła odpowiednio -48 mmol/l [95% CI: -51, -45] oraz -54 mmol/l [95% CI: -62, -47]) i trwałego (utrzymującego się przez 48 tygodni) zmniejszenia stężenia jonów chlorkowych w pocie.</p> <p>W części 1 badania 5 z udziałem pacjentów z mutacjami bramkowania genu CFTR innymi niż G551D leczenie iwakaftorem prowadziło do szybkiej (15 dni) oraz znaczącej średniej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do wartości początkowej, wynoszącej -49 mmol/l (95% CI: -57, -41) w czasie 8 tygodni leczenia. Jednak u pacjentów z mutacją G970R-CFTR średnia (SD) bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w tygodniu 8. wyniosła -6,25 (6,55) mmol/l. W drugiej części badania uzyskano wyniki podobne do wyników z pierwszej części. Oznaczone w czasie wizyty kontrolnej po 4 tygodniach (4 tygodnie od zakończenia podawania iwakaftoru) średnie stężenia jonów chlorkowych w pocie pacjentów należących do każdej z grup wykazywały tendencję do powrotu do wartości obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>W badaniu 6 z udziałem pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat lub starszych z mutacją R117H genu CFTR średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, od stanu początkowego do 24. tygodnia leczenia, wyniosła -24 mmol/l (95% CI: -28, -20). W analizie podgrup według wieku różnica między grupami leczenia wynosiła -21,87</p>

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

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p>58,2)*. Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 12. łącznie (n=59) wynosiła -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).</p> <p>* Nie od wszystkich uczestników uwzględnionych w analizach były dostępne dane dla każdej wizyty kontrolnej, zwłaszcza począwszy od 16. tygodnia. Możliwość zbierania danych w 24. tygodniu była utrudniona przez pandemię COVID-19. Pandemia miała mniejszy wpływ na dane z 12. tygodnia.</p> <p><i>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy</i></p> <p><u>Wpływ na odstęp QT</u></p> <p>W dawkach do dwukrotności maksymalnej zalecanej dawki eleksakaftoru i trzykrotności maksymalnej zalecanej dawki tezakaftoru i iwakaftoru odstęp QT/QTc u zdrowych osób nie ulegał klinicznie istotnemu wydłużeniu.</p> <p><u>Częstość akcji serca</u></p> <p>W badaniu 445-102 zaobserwowano średnie zmniejszenie akcji serca o 3,7–5,8 uderzeń na minutę (ang. beats per minute, bpm) względem początku badania (76 bpm) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mukowiscydozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Farmakokinetyka eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. Po rozpoczęciu dawkowania eleksakaftoru i tezakaftoru raz na dobę oraz iwakaftoru dwa razy na dobę stężenia eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w osoczu osiągają stan stacjonarny w ciągu około 7 dni w przypadku eleksakaftoru, w ciągu 8 dni w przypadku tezakaftoru oraz w ciągu 3–5 dni w przypadku iwakaftoru. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego w wyniku podawania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX współczynnik kumulacji wynosi w przybliżeniu 3,6 dla eleksakaftoru, 2,8 dla tezakaftoru i 4,7 dla iwakaftoru. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w stanie</p>	<p>mmol/l (95% CI: -26,46; -17,28) u pacjentów w wieku 18 lat i starszych oraz -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16; -18,10) u pacjentów w wieku 6–11 lat.</p> <p>Do badania włączono dwóch pacjentów w wieku od 12 do 17 lat. W badaniu 7 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>, którym podawano 50 mg lub 75 mg iwakaftoru dwa razy na dobę, średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do stanu początkowego wyniosła -47 mmol/l (95% CI: -58, -36) w 24. tygodniu leczenia.</p> <p>W badaniu 8, w którym uczestniczyli pacjenci z mukowiscydozą w wieku poniżej 24 miesięcy, średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do stanu początkowego wyniosła -65,1 mmol/l (95% CI: -74,1; -56,0) w 24. tygodniu. Wyniki w kohorcie pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, w kohorcie pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy, oraz w kohorcie pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy były spójne.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów z mukowiscydozą są podobne. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku średnie (±SD) wartości AUC i C<sub>max</sub> wynosiły odpowiednio 10 600 (5 260) ng*h/ml i 768 (233) ng/ml. Po podawaniu dawek co 12 godzin stężenie iwakaftoru w osoczu osiągało stan stacjonarny w ciągu 3 do 5 dni, ze współczynnikiem kumulacji od 2,2 do 2,9.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ekspozycja na iwakaftor zazwyczaj zwiększała się wraz ze wzrostem podawanej dawki w zakresie od 25 mg co 12 godzin do 450 mg co 12 godzin. Jeśli iwakaftor jest podawany z posiłkiem zawierającym tłuszcze, ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2,5- do 4-krotnie. W przypadku jednoczesnego podawania z tezakaftorem i eleksakaftorem zwiększenie wartości AUC było podobne (odpowiednio około trzykrotnie lub 2,5- do 4-krotnie). Dlatego iwakaftor, w monoterapii lub w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Mediana (zakres) wartości t<sub>max</sub> po spożyciu posiłku wynosi około 4,0 (3,0; 6,0) godziny.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p>

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*



Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p>stacjonarnym u pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat przedstawiono w tabeli 9 w ChPL.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Całkowita biodostępność eleksakaftoru po podaniu doustnym po spożyciu posiłku wynosi około 80%. Wchłanianie eleksakaftoru charakteryzuje mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego (t<sub>max</sub>) wynosząca około 6 godzin (od 4 do 12 godzin), podczas gdy mediana (zakres) t<sub>max</sub> tezakaftoru i iwakaftoru wynosi odpowiednio około 3 godzin (od 2 do 4 godzin) i 4 godzin (od 3 do 6 godzin). Ekspozycja na eleksakaftor (AUC) zwiększa się w przybliżeniu od 1,9 do 2,5 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczów w porównaniu z podawaniem na czczo. Ekspozycja na iwakaftor zwiększa się w przybliżeniu od 2,5 do 4 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze w porównaniu z podawaniem na czczo, natomiast ekspozycja na tezakaftor nie zależy od posiłków (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Eleksakaftor wiąże się z białkami osocza w &gt;99%, a tezakaftor w około 99%, przy czym obie cząsteczki wiążą się głównie z albuminami. Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z albuminami, ale także z α-1-kwaśną glikoproteiną i ludzką gammaglobuliną. Po podawaniu doustnym produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem średnia (± SD) wartość pozornej objętości dystrybucji eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła odpowiednio 53,7 (17,7) l, 82,0 (22,3) l i 293 (89,8) l. W przypadku eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>ELX jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg ELX znakowanego izotopem <sup>14</sup>C zdrowym uczestnikom płci męskiej związek M23-ELX był jedynym głównym metabolitem obecnym w krążeniu. M23-ELX ma podobną siłę działania do ELX i jest uważany za farmakologicznie czynny.</p> <p>TEZ jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg TEZ znakowanego izotopem <sup>14</sup>C zdrowym uczestnikom płci męskiej związku M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami TEZ obecnymi w krążeniu u ludzi. M1-TEZ ma podobną siłę działania do TEZ i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-TEZ jest dużo mniej czynny</p>	<p>Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z α-1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Iwakaftor nie wiąże się z ludzkimi erytrocytami. Po podawaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin po posiłku przez 7 dni u zdrowych ochotników średnia wartość (±SD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 l (122).</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Iwakaftor jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Dane z badań in vitro i in vivo wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1 i M6. M1 posiada około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. M6 posiada mniej niż 1/50 siły działania iwakaftoru i nie uważa się, aby był farmakologicznie czynny.</p> <p>Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na tezakaftor, iwakaftor, i eleksakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki tezakaftoru, iwakaftoru lub eleksakaftoru. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana była z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowiły około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowił M1, a 43% M6. W nieznacznym stopniu iwakaftor wydalany był z moczem w postaci niezmienionej. Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki po spożyciu posiłku. Pozorny klirens (CL/F) iwakaftoru był podobny u zdrowych osób i pacjentów z mukowiscydozą. Średni (±SD) pozorny klirens po jednorazowym podaniu dawki 150 mg wynosił 17,3 (8,4) l/h u zdrowych osób.</p> <p><u>Liniowość lub nieliniowość</u></p> <p>Farmakokinetyka iwakaftoru jest zwykle zależna liniowo od czasu i dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 250 mg.</p>

**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

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i> <i>Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i> <i>Kalydeco 75 mg tabletki powlekane</i>
	<p>farmakologicznie niż TEZ lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji TEZ.</p> <p>IWA także jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań in vitro i in vivo wskazują, że IWA jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5. Dwoma, głównymi metabolitami IWA u ludzi są M1-IWA i M6-IWA. M1-IWA ma około 1/6 siły działania IWA i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. Nie uważa się, aby M6-IWA był farmakologicznie czynny.</p> <p>Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na TEZ, IVA, i ELX jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki TEZ, IVA lub ELX. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Po stosowaniu dawek wielokrotnych podawanych po spożyciu posiłku średnia (<math>\pm</math> SD) wartość pozornego klirensu eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h i 10,2 (3,13) l/h. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru po podaniu produktu złożonego iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru o stałej dawce w postaci tabletek wynosi odpowiednio około 24,7 (4,87) godziny, 60,3 (15,7) godziny i 13,1 (2,98) godziny. Średnia (SD) efektywnego okresu półtrwania tezakaftoru po podaniu produktu złożonego iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru o stałej dawce w postaci tabletek wynosi 11,9 (3,79) godziny.</p> <p>Po podaniu doustnym eleksakaftoru znakowanego izotopem <math>^{14}\text{C}</math> w monoterapii większość dawki eleksakaftoru (87,3%) była eliminowana z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po podaniu doustnym tezakaftoru znakowanego izotopem <math>^{14}\text{C}</math> w monoterapii większość dawki (72%) była wydalana z kałem (w postaci niezmienionej lub jako M2-TEZ), a około 14% z moczem (w większości jako M2-TEZ), co dawało całkowity odzysk równy 86% w czasie do 26 dni po podaniu dawki. Po podaniu doustnym iwakaftoru znakowanego izotopem <math>^{14}\text{C}</math> w monoterapii większość dawki (87,8%) była eliminowana z kałem po uprzedniej przemianie metabolicznej. Eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor były wydalane z moczem w postaci niezmienionej w nieistotnym stopniu.</p>	<p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg iwakaftoru u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów), stężenie <math>C_{\text{max}}</math> iwakaftoru było podobne (średnia [<math>\pm</math>SD] 735 [331] ng/ml), natomiast wartość <math>\text{AUC}_{0-\infty}</math> zwiększa się w przybliżeniu dwukrotnie (średnia [<math>\pm</math>SD] 16800 [6140] ng*h/ml), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Symulacje mające na celu prognozę ekspozycji na iwakaftor w stanie stacjonarnym wykazały, że w przypadku zmniejszenia dawkowania ze 150 mg co 12 godzin do 150 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości <math>C_{\text{min}}</math> w stanie stacjonarnym są porównywalne z wartościami otrzymanymi u pacjentów dorosłych bez zaburzeń czynności wątroby przyjmujących dawkę 150 mg co 12 godzin. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC iwakaftoru o około 50% po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru albo iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru przez 10 dni.</p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10–15 punktów) na parametry farmakokinetyczne iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Wskazówki dotyczące właściwego stosowania i modyfikacji dawki znajdują się w Tabeli 3 w punkcie 4.2 ChPL.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor u osób z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu oceniającym farmakokinetykę iwakaftoru stosowanego w monoterapii u ludzi iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu usuwane były z moczem (stwierdzono obecność jedynie 6,6% całkowitej dawki radioaktywności w moczu). Ilość iwakaftoru wydalanego z moczem w postaci niezmienionej była pomijalna (mniej niż 0,01% po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg). W przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki.</p>

**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

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających stosowanie eleksakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym tezakaftoru i iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, od 10 do 15 punktów). Po podawaniu wielokrotnych dawek eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, od 7 do 9 punktów) stwierdzano większą o około 25% wartość AUC i większą o 12% wartość <math>C_{max}</math> w przypadku eleksakaftoru, większą o 73% wartość AUC i większą o 70% wartość <math>C_{max}</math> dla M23-ELX, większą o 20% wartość AUC, lecz podobną wartość <math>C_{max}</math> w przypadku tezakaftoru, mniejszą o 22% wartość AUC i mniejszą o 20% wartość <math>C_{max}</math> dla M1-TEZ oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC i większą o 10% wartość <math>C_{max}</math> w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby na całkowitą ekspozycję (na podstawie zsumowanych wartości eleksakaftoru i jego metabolitu M23-ELX) był o 36% większy pod względem AUC i o 24% większy pod względem <math>C_{max}</math> w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.</p> <p><u>Tezakaftor i iwakaftor</u></p> <p>Po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano większą o około 36% wartość AUC i większą o 10% wartość <math>C_{max}</math> w przypadku tezakaftoru oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC, lecz podobną wartość <math>C_{max}</math> w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.</p> <p><u>Iwakaftor</u></p> <p>W badaniu z zastosowaniem iwakaftoru w monoterapii u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość <math>C_{max}</math> iwakaftoru była podobna, jednak wartość <math>AUC_{0-\infty}</math> iwakaftoru była około 2,0 razy większa w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie badano stosowania produktu eleksakaftoru w monoterapii ani w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p>W badaniu oceniającym farmakokinetykę eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru u ludzi eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor w minimalnym stopniu były usuwane z</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).</p> <p><u>Rasa</u></p> <p>Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u pacjentów rasy białej (n = 379) i innej niż biała (n = 29) w analizie populacyjnej farmakokinetyki.</p> <p><u>Płeć</u></p> <p>Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, są podobne u mężczyzn i kobiet.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii nie uczestniczyła wystarczająca liczba pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, by możliwe było określenie, czy w ich przypadku parametry farmakokinetyczne są podobne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych, czy też odmienne.</p> <p>Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem u pacjentów w podeszłym wieku (65–72 lat) są porównywalne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych. Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru nie włączano pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zatem w ich przypadku nie jest możliwe określenie czy parametry farmakokinetyczne są podobne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych.</p> <p><u>Dzieci i młodzieź</u></p> <p>Ekspozycję na iwakaftor w skojarzeniu z tezakaftorem oraz z tezakaftorem i eleksakaftorem przedstawiono w tabeli 9 w ChPL.</p>

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

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i> <i>Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i> <i>Kalydeco 75 mg tabletki powlekane</i>
	<p>moczem (odpowiednio jedynie 0,23%, 13,7% [0,79% w postaci niezmienionej] i 6,6% całkowitej dawki radioaktywności). W analizie farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja na eleksakaftor była podobna u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (N = 75, eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i u osób z prawidłową czynnością nerek (N = 341, eGFR co najmniej 90 ml/min).</p> <p>Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 817 pacjentów otrzymujących tezakaftor w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach II lub III fazy wskazywały, że łagodne zaburzenia czynności nerek (N = 172; eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N = 8; eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min) nie wpływały istotnie na klirens tezakaftoru.</p> <p><u>Płeć</u></p> <p>Parametry farmakokinetyczne eleksakaftoru (porównanie 244 mężczyzn i 174 kobiet), tezakaftoru i iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.</p> <p><u>Rasa</u></p> <p>Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na eleksakaftor w analizie farmakokinetyki populacyjnej u osób rasy białej (N = 373) i innej niż biała (N = 45). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 30 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów, 1 osobę rasy mieszanej i 14 osób o innym pochodzeniu etnicznym (bez osób rasy azjatyckiej).</p> <p>Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na tezakaftor u osób rasy białej (N = 652) i innej niż biała (N = 8). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 5 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów oraz 3 rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku.</p> <p>Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u osób rasy białej (N = 379) i innej niż biała (N = 29) na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki. Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 27 Afroamerykanów oraz 2 osoby rasy azjatyckiej.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX nie włączano pacjentów w wieku powyżej 59 lat w celu sprawdzenia czy odpowiedź na leczenie u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p>	

**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

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane												
Wskazania do stosowania	<p>Ekspozycję na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor w badaniach III fazy ustaloną na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 7 w ChPL. Ekspozycja na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor u pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat jest podobna do obserwowanej u dorosłych.</p> <p><b>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 przeźłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>, CFTR)</b></p>	<p><b>Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest wskazany do stosowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (ang.: <i>Cystic Fibrosis</i>, CF) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu mukowiscydozowego błonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>, CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).</li> <li>w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H,</li> <li>2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.</li> <li><b>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 CFTR (patrz punkt 5.1 ChPL).</b></li> </ul>												
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności co najmniej jednej mutacji <i>F508del</i></p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych podano w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="448 1252 1211 1292"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Dawka poranna</th> <th>Dawka wieczorna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Wiek	Dawka poranna	Dawka wieczorna				<p>Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody, w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu CFTR (patrz punkt 4.1 ChPL). Należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją R117H zgodnie z lokalnymi zaleceniami klinicznymi.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych:</p> <table border="1" data-bbox="1211 1252 1975 1292"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Dawka poranna</th> <th>Dawka wieczorna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Wiek	Dawka poranna	Dawka wieczorna			
Wiek	Dawka poranna	Dawka wieczorna												
Wiek	Dawka poranna	Dawka wieczorna												

**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

Wnioskowane preparaty:		<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i> <i>Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane</i>		<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i> <i>Kalydeco 75 mg tabletki powlekane</i>		
	6 do < 12 lat przy masie ciała < 30 kg	Dwie tabletki (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru	Iwakaftor w monoterapii		
	6 do < 12 lat przy masie ciała ≥ 30 kg	Dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru	6 lat i powyżej, ≥25 kg	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru
	≥ 12 lat	Dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru	Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
				6 do < 12 lat przy masie ciała < 30 kg	Jedna tabletki zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru
				6 do < 12 lat przy masie ciała ≥ 30 kg	Jedna tabletki zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru
				≥ 12 lat	Jedna tabletki zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru
				<b>Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem</b>		
				6 do < 12 lat przy masie ciała < 30 kg	Dwie tabletki (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru
				6 do < 12 lat przy masie ciała ≥ 30 kg	Dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru
				≥ 12 lat	Dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru

Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

*Pominięcie dawki*

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od:

- pominięcia dawki porannej, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i nie powinien przyjmować dawki wieczornej. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze.
- pominięcia dawki wieczornej, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować jednocześnie dawki porannej i wieczornej.

*Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A*

Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna) dawkę należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 2 w ChPL (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcz (patrz: Sposób podawania).

**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

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Kaftrio należy rozważyć wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 3 ChPL).

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

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

*Zaburzenia czynności nerek*

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

*Dzieci i młodzież*

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

Sposób podawania

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

*Pominięcie dawki*

Jeśli minęło 6 godzin lub mniej od pominięcia porannej lub wieczornej dawki, pacjenta należy pouczyć, że powinno się przyjąć ją jak najszybciej, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od planowanego czasu przyjęcia dawki, należy poinformować pacjenta, aby poczekał do czasu następnej planowej dawki.

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego nie powinni przyjmować jednocześnie więcej niż jednej dawki któregośkolwiek leku.

*Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A*

W przypadku jednoczesnego podawania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, dawkę należy zmniejszyć (patrz zalecana dawka w Tabeli 2 w ChPL). Odstępy między dawkami należy modyfikować zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

*Zaburzenia czynności nerek*

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

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

**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



Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p>pełnotłuste mleko lub mięso (patrz punkt 5.2 ChPL). W trakcie leczenia produktem leczniczym Kaftrio należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5 ChPL).</p>	<p>tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem podane są w Tabeli 3 w ChPL.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru u dzieci poniżej 4. miesiąca życia w monoterapii, ani w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem u dzieci w wieku poniżej 6 lat ani skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 6 lat z mutacją R117H genu <i>CFTR</i>. Dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku 6 lat i starszych przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Do stosowania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych klinicznych uzasadniających inne metody podawania. Tabletki iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz. W trakcie leczenia należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5 ChPL).</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p><u>Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby</u></p> <p>U pacjenta z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym zgłoszono niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu, gdy otrzymywał on produkt złożony zawierający skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru (IVA+TEZ+ELX) w skojarzeniu z iwakaftorem (IVA). Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA u pacjentów z wcześniej istniejącą zaawansowaną chorobą wątroby (np. marskością, nadciśnieniem wrotnym), a leczenie należy stosować tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego u takich pacjentów należy ich ściśle monitorować po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p>Przypadki zwiększonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA zwiększenie to czasami wiązało się z</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p>W badaniach 1, 2, 5 i 6 uczestniczyli jedynie pacjenci z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania (klasy III) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, mutacją G970R lub mutacją R117H co najmniej jednego allelu genu <i>CFTR</i> (patrz punkt 5.1 ChPL). Do badania 5 włączono czterech pacjentów z mutacją G970R. U trzech z czterech pacjentów zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie wynosiła &lt;5 mmol/l i u tych pacjentów po 8 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej klinicznie poprawy w zakresie wartości FEV1 (natężona pierwszosekundowa objętość wydechu, ang. <i>forced expiratory volume exhaled in the first second</i>). Niemożliwe było określenie skuteczności klinicznej u pacjentów z mutacją G970R genu <i>CFTR</i> (patrz punkt 5.1 ChPL). Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV1 w trakcie 16 tygodni stosowania iwakaftoru, w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1 ChPL). Z tego względu nie zaleca się stosowania iwakaftoru w</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>		

**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



Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p>jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej. Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparagininowej [AspAT]) oraz stężenia bilirubiny całkowitej jest zalecana u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła choroba wątroby lub zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie. W przypadku aktywności AlAT lub AspAT <math>&gt;5 \times</math> GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT <math>&gt;3 \times</math> GGN przy stężeniu bilirubiny <math>&gt;2 \times</math> GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 3 ChPL).</p> <p>Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem IVA+TEZ+ELX (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci po przeszczepie narządu</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów po przeszczepie narządu. Interakcje z często stosowanymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.5 ChPL.</p> <p><u>Epizody wysypki</u></p> <p>Częstość występowania epizodów wysypki była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można</p>	<p>monoterapii u tych pacjentów. W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u pacjentów z mutacją R117H-7T związaną z chorobą o łagodniejszym przebiegu w badaniu 6 (patrz punkt 5.1 ChPL). Iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem, nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę będącym heterozygotami pod względem mutacji F508del i mającym drugą mutację genu <i>CFTR</i> niewymienioną w punkcie 4.1 ChPL.</p> <p><u>Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby</u></p> <p>U pacjenta z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym zgłoszono niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu, gdy otrzymywał on iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z wcześniej istniejącą zaawansowaną chorobą wątroby (np. marskością, nadciśnieniem wrotnym) i stosować leczenie tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania produktu leczniczego u takich pacjentów należy ich ściśle monitorować po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p>U pacjentów z mukowiscydożą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparagininowej [AspAT]) występuje często. U niektórych pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii oraz w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz.</p> <p>U pacjentów przyjmujących iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem zwiększenie to czasami wiązało się z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej. Z tego względu przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów oznaczeń aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła choroba wątroby lub zwiększona aktywność aminotransferaz należy rozważyć częstsze wykonywanie testów czynności wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT <math>&gt;5 \times</math> GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT <math>&gt;3 \times</math> GGN przy stężeniu bilirubiny <math>&gt;2 \times</math> GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności</p>

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*

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p>wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest stosowne. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, aby możliwe było sprawdzenie czy odpowiedź na leczenie u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych. Zalecenia dotyczące dawkowania oparto na profilu farmakokinetycznym i wiedzy uzyskanej w badaniach z zastosowaniem produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftoru w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p><u>Induktory CYP3A</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A powoduje istotne zmniejszenie ekspozycji na IVA i oczekuje się, że powoduje ono zmniejszenie ekspozycji także na ELX i TEZ, co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u>Inhibitory CYP3A</u></p> <p>Ekspozycja na ELX, TEZ i IVA zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA (patrz punkt 4.5 i tabela 2 w punkcie 4.2 ChPL).</p> <p><u>Zaćma</u></p> <p>Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmnienienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych schematami zawierającymi IVA. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów, ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć</p>	<p>aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni iwakaftorem w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. (patrz Tabela 3 oraz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. Taki schemat leczenia należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko. W przypadku stosowania produktu leczniczego należy przyjmować ostrożnie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 3 i punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania iwakaftoru, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci po przeszczepie narządu</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań iwakaftoru, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z mukowiscydozą po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem, patrz punkt 4.5 ChPL.</p> <p><u>Wysypki</u></p> <p>Częstość występowania wysypki, w związku przyjmowaniem iwakaftoru stosowanego w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor</p>

**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

Wnioskowane preparaty:	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane	Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
	<p>potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem z zastosowaniem IVA. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3 ChPL).</p> <p><i>Zawartość sodu</i></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>	<p>i eleksakaftor i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest właściwe. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p><i>Induktory CYP3A</i></p> <p>Ekspozycja na iwakaftor znacząco się zmniejsza, oczekuje się również zmniejszenia ekspozycji na eleksakaftor i tezakaftor, podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub tezakaftor, iwakaftor i eleksakaftor) z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Inhibitory CYP3A</i></p> <p>Ekspozycja na iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Dawkę iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz Tabela 2 w ChPL i punkty 4.2 i 4.5 ChPL).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci i młodzieży leczonych iwakaftorem, w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego zawierających iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem iwakaftorem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia, czy to w monoterapii, czy w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (patrz punkt 5.3 ChPL).</p>

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

Wnioskowane preparaty:	<i>Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane</i> <i>Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane</i>	<i>Kalydeco 150 mg tabletki powlekane</i> <i>Kalydeco 75 mg tabletki powlekane</i>
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b>	<p>Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności co najmniej jednej mutacji <i>F508del</i>.</p>	<p><u>Zawartość laktozy</u></p> <p>Produkt leczniczy Kalydeco zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody, w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu CFTR (patrz punkt 4.1 ChPL). Należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją R117H zgodnie z lokalnymi zaleceniami klinicznymi.</p>

**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

### 6.1.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Wnioskowana terapia skojarzona produktami leczniczymi Kaftrio (*Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane; eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor*) i Kalydeco (*Kalydeco 150 mg tabletki powlekane; iwakaftor*) jest obecnie objęta finansowaniem w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022) w leczeniu chorych z mukowiscydozą 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*.

Tabela 31. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Ivacaftorum + Tezacaftorum + Eleksacaftorum	Kaftrio, tabl. powl., 75+50+100 mg	56 szt.	1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor	47389,85	49759,34	49759,34	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftorum	Kalydeco, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	1216.0, Iwakaftor	27103,63	28458,81	28458,81	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftorum	Kalydeco, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	1216.0, Iwakaftor	27103,63	28458,81	28458,81	B.112.	bezpłatny	0

Dodatkowo, wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Kaftrio (*Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane; eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor*), który będzie stosowany w skojarzeniu z obecnie refundowanym produktem Kalydeco (*Kalydeco 75 mg tabletki powlekane; iwakaftor*).

**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*

## 7 Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

### 7.1 Rekomendacje AOTMiT

Terapia produktem leczniczym Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) była dotychczas trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Ocenę przeprowadzono w różnych trybach, tj. w ramach oceny wniosku o refundację na podst. art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji (ZLC nr 67/2021); w ramach oceny zasadności wydawania zgody na refundację leku sprowadzanego w imporcie docelowym na podst. art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji (ZLC nr 32/2021) oraz na podstawie przepisów dotyczących kwalifikacji terapii do wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (AOTMiT TLK Kaftrio 2021). Dokumenty te podsumowano poniżej (stan na dzień 23.05.2022 r.).

Tabela 32. Oceny AOTMiT dla produktu leczniczego Kaftrio w leczeniu mukowiscydozy.

Tryb oceny	Numer zlecenia; data wpłynięcia do AOTMiT	Oceniana interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
ocena TLK	26.08.2021 r	Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu <i>CFTR</i> (AOTMiT TLK Kaftrio 2021)	ORP 119/2021 z dn. 23.08.2021 <b>Uznano za TLK we wskazaniu:</b> leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu <i>CFTR</i> (AOTMiT RP TLK 23/08/2021)	Wykaz TLK z dnia 26.08.2021 r. <b>Uznano za TLK we wskazaniu:</b> leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotyczną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> z minimalną wartością funkcji (AOTMiT TLK 26/08/2021)
zgoda na refundację na podst. art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji	ZLC nr 67/2021; 29.03.2021 r.	Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) [program lekowy]	Leczenie mukowiscydozy u chorych w wieku $\geq 12$ lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z minimalną wartością funkcji (MF)	SRP 68/2021 z dn. 07.06.2021 <b>Refundacja niezasadna</b>	REK 68/2021 z dn. 10.06.2021 <b>Refundacja niezasadna</b>
zgodna na refundację w ramach importu docelowego na	ZLC nr 32/2021; 10.02.2021 r.	Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia z mutacją	–	–

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*

Tryb oceny	Numer zlecenia; data wpłynięcia do AOTMiT	Oceniana interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
podst. art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji	<b>Wycofanie zlecenia</b> pismem PLD.45340.14.2021.4.SG z dnia 08.04.2021-		F508del genu mukowiscydozowego		

Dostępny raport AOTMiT przygotowany w ramach oceny TLK dla terapii lekiem Kaftrio odnosi się do populacji chorych na mukowiscydozę z co najmniej jednym allelem F508del (F/x), a więc odpowiadającej populacji ocenianej w niniejszej analizie. Należy jednak zwrócić uwagę, że w tabeli podsumowującej oceny poszczególnych terapii, jako „oceniane wskazanie” podano „mukowiscydoza u osób w wieku co najmniej 12 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa lub heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji w schemacie leczenia skojarzonego”. Również w treści raportu AOTMiT (*AOTMiT TLK Kaftrio 2021*) posługiwano się wyłącznie dowodami naukowymi dotyczącymi populacji F/F lub F/MF w wieku  $\geq 12$  lat – w związku z czym cel oceny AOTMiT jest niejednoznaczny.

Rada Przejrzystości zarekomendowała umieszczenie leku Kaftrio w wykazie „technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej”, wśród leków rekomendowanych „w drugiej kolejności”, we wskazaniu sformułowanym następująco: „w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (*ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*)” (*AOTMiT RP TLK 23/08/2021*) – a zatem w populacji F/x w wieku  $\geq 12$  lat. W uzasadnieniu rekomendacji powołano się na poprawę parametrów oddechowych oraz (w populacji „z heterozygotyczną mutacją”) poprawę ppFEV1, zmniejszenie SwCl i ryzyka infekcyjnych zaostrzeń płucnych, zwiększenie BMI i poprawę jakości życia (*AOTMiT RP TLK 23/08/2021*). Jednak w ostatecznie opublikowanej propozycji wykazu wskazania dla Kaftrio określono jako „Mukowiscydoza u osób w wieku co na mniej 12 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa lub heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji” – czyli z zawężeniem do populacji F/F i F/MF w wieku  $\geq 12$  lat. Oczekiwane korzyści zdrowotne określono poprzez wartości zmian ppFEV1 ( $\geq 13,9\%$ ) i liczbę zaostrzeń płucnych ( $\leq 0,37/\text{rok}$ ) po 24 tygodniach leczenia (*AOTMiT TLK 26/08/2021*). Także lista technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej opublikowana przez MZ zawiera terapię lekiem Kaftrio w populacji ograniczonej do populacji F/F i F/MF w wieku  $\geq 12$  lat (*MZ/29/10/2021*).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

## 7.2 Rekomendacje zagraniczne

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

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

Odnaleziono rekomendacje wydane przez 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*).

Kluczowe informacje z przeprowadzonego przeglądu zestawiono w tabeli (stan na dzień 23.05.2022 r.).

**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



Tabela 33. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
AWMSG (Walia)	2020	pozytywna	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Agencja AWMSG poinformowała</b>, 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 <i>CFTR</i> w ramach NHS Wales (AWMSG 2020).</li> </ul>
CADTH (Kanada)	2021	pozytywna	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Agencja CADTH rekomenduje objęcie refundacją</b> leku Trikafta pod warunkiem obniżenia ceny leku i uwzględnieniu następujących zmian: <ul style="list-style-type: none"> <li>o rozpoczęcie leczenia: potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z wykazaną co najmniej jedną mutacją F508del, wiek co najmniej 12 lat, ppFEV1 <math>\leq 90\%</math>,</li> <li>o przed rozpoczęciem leczenia należy określić następujące parametry: w ciągu ostatnich 30 dni musi być wykonany pomiar spirometryczny FEV1 i określona wartość należna (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;</li> <li>o w momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci powinni mieć zoptymalizowane leczenie mukowiscydozy z zastosowaniem BSC</li> <li>o maksymalny okres obowiązywania decyzji o refundacji będzie wynosił 6 miesięcy</li> <li>o 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 <math>\geq 5\%</math> 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 <math>\geq 4</math> punkty wyniku CFQ-R RD;</li> <li>o lekarz musi wykazać korzyść z kontynuacji leczenia dla kolejnych odnowień decyzji, które powinny następować co roku</li> <li>o zakończenie leczenia w przypadku przeszczepienia płuc</li> <li>o warunki przepisywania leczenia: leczenie wydawane i przeprowadzane pod nadzorem lekarza specjalizującego się w terapii mukowiscydozy; nie zaleca się refundacji w skojarzeniu z innymi modulatorami <i>CFTR</i></li> </ul> </li> </ul>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uzasadnienie:</b> 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, <i>CADTH Canadian Drug Expert Committee</i> (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 (<i>CADTH 2021</i>).</li> </ul>
	2022	pozytywna (draft rekomendacji)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Agencja CADTH rekomenduje objęcie refundacją</b> leku Trikafta pod warunkiem obniżenia ceny leku i uwzględnieniu następujących zmian: <ul style="list-style-type: none"> <li>o rozpoczęcie leczenia: potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z wykazaną co najmniej jedną mutacją F508del, wiek co najmniej 6 lat,</li> <li>o przed rozpoczęciem leczenia należy określić następujące parametry: w ciągu ostatnich 30 dni musi być wykonany pomiar spirometryczny FEV1 i określona wartość należna (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;</li> <li>o w momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci powinni mieć zoptymalizowane leczenie mukowiscydozy z zastosowaniem BSC</li> <li>o maksymalny okres obowiązywania decyzji o refundacji będzie wynosił 6 miesięcy</li> <li>o 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 <math>\geq 5\%</math> 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 <math>\geq 4</math> punkty wyniku CFQ-R RD;</li> <li>o lekarz musi wykazać korzyść z kontynuacji leczenia dla kolejnych odnowień decyzji, które powinny następować co roku</li> <li>o zakończenie leczenia w przypadku przeszczepienia płuc</li> <li>o 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</li> </ul> </li> <li>• <b>Uzasadnienie:</b> 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 <i>CFTR</i></li> </ul>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				w wieku co najmniej 6 lat. Biorąc pod uwagę wszystkie dowody, <i>CADTH Canadian Drug Expert Committee</i> (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 ( <i>CADTH 2022</i> ).
PBAC (Australia)	2021	pozytywna	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> (F/x)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We wniosku tym populacja docelowa została podzielona na pięć subpopulacji: pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją bramkowania (F/G); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>, 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 <i>CFTR</i> (F/jeszcze nie scharakteryzowana).</li> <li>• 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.</li> <li>• Analizowane punkty końcowe obejmowały: wydolność płuc w ocenie spirometrycznej oceniana poprzez zmianę ppFEV1, zaostrzenia 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.</li> <li>• <b>Agencja PBAC odroczyła wydanie rekomendacji</b> 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 obarczone są niepewnością, jednak w tej sytuacji pomocne może być wdrożenie <i>Managed Access Program</i> (MAP), zbliżonego do stosowanych już w przypadku innych modulatorów <i>CFTR</i>. 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• <b>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 <i>CFTR</i> z mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF).</b> 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. (<i>PBAC 2021</i>)</li> </ul>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>W grudniu 2021 r.</b> przedłożono do oceny analizy prowadzone w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> (F/x). W ramach wniosku przedstawiono wyniki trzeciej analizy <i>interim</i> z badania <i>VX17-445-105</i>, 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 <i>CFTR</i>. Na podstawie przedstawionych wyników oraz po przeprowadzonych negocjacjach cenowych <b>PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i> (F/x) (PBAC 2021a).</b></li> </ul>
HAS (Francja)	2020	pozytywna	Leczenie CF u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> , z mutacją MF	<p><b>SMR (korzyść bezwzględna):</b> istotna (<i>important</i>)</p> <p><b>ASMR (dodatkowa korzyść względem aktualnej praktyki):</b> ASMR II – istotna poprawa</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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"> <li>o bezwzględną poprawę o +14,3 p.p. w porównaniu do placebo w populacji chorych o genotypie F508del/MF oraz</li> <li>o bezwzględną poprawę o +10,2 p.p. w porównaniu do terapii dwulekowej tezakaftor/iwakaftor, odpowiedniego komparatora w populacji chorych o genotypie F508del/F508del;</li> </ul> </li> <li>• 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;</li> <li>• korzyści obserwowane w zakresie innych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak liczba zaostrzeń płucnych i stężenie chlorków w pocie;</li> <li>• profil bezpieczeństwa terapii Kaftrio + Kalydeco, który można uznać za akceptowalny, przy tylko 1% chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w szczególności zdarzeń związanych z wątrobą i skórnymi, raportowanych u ok. 10% pacjentów;</li> </ul> <p>oraz pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczonego czasu obserwacji, w zakresie oceny skuteczności (24 tyg.) i bezpieczeństwa (36,5 tyg.);</li> </ul> <p>Komisja uznaje, że terapia Kaftrio + Kalydeco zapewnia istotną poprawę w zakresie rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR II) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku <math>\geq 12</math> lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją MF.</p> <p><b>Zalecenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>

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*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				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). <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>
	2022	pozytywna	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> , z mutacją MF	<b>22 marca 2022 r. lek Kaftrio w skojarzeniu z lekiem Kalydeco uzyskał pozwolenie na wczesny dostęp do leczenia</b> we wskazaniu „leczenie pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 11 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> , z mutacją MF”. <b>Uzasadnienie:</b> Biorąc pod uwagę <ul style="list-style-type: none"> <li>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. cukrzyca, 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;</li> <li>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 LCI2.5)</li> </ul> <b>Zalecenia:</b> leczenie należy prowadzić na zasadach określonych w warunkach dopuszczenia do obrotu oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego (HAS 2022).
IQWiG/ G-BA (Niemcy)	27.11.2020	pozytywna	Leczenie CF u pacjentów w wieku ≥12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>	<b>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura oceny leków sierocych:</b> 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). <b>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa:</b> 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 tyg.). Wobec tego IQWiG stwierdził brak dodatkowej korzyści z terapii Kaftrio + Kalydeco. Ostateczną ocenę korzyści przeprowadza G-BA (IQWiG 2020b). 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

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*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				<p>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 <u>wykazano istnienie dodatkowej korzyści w ocenianej populacji.</u></p> <p><b>Ocena G-BA</b> 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>
	29.01.2021 r.	pozytywna	Leczenie CF u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> , z mutacją MF	<p><b>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura oceny leków sierocych:</b> 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><b>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa</b> 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 sierociego), w porównaniu do „najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), zdefiniowanego jako terapia gwarantująca najlepsze możliwe, specyficzne dla danego pacjenta leczenie wspomagające, prowadzone w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia. W ocenie wykorzystano RCT VX17-445-102. Wg IQWiG ogółem wyniki badania wskazują na wyłącznie pozytywne efekty leczenia. Na znaczną dodatkową korzyść wskazują wyniki dotyczące hospitalizacji z powodu zaostrzeń płucnych, a wynik dotyczący zaostrzeń płucnych – na przesłankę znacznej dodatkowej korzyści. Wyniki w kilku domenach oceny jakości życia związanej ze zdrowiem stanowią przesłankę dodatkowej korzyści niewymiernej, choć wpływ ten jest częściowo ograniczony do podgrupy chorych w wieku <math>\geq 18</math> 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 <i>post-hoc</i> 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 wyłącznie korzystne działanie terapii ELX/TEZ/IVA + IVA, co w połączeniu z ustaleniami w trakcie oceny dokumentacji złożonej dla zlecenia A20-83, <u>wskazuje na istnienie dodatkowych korzyści z terapii we wnioskowanej populacji.</u></p> <p><b>Ocena G-BA</b> 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>

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*

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
	30.08.2021 r.	brak dodatkowych korzyści	Leczenie CF u pacjentów wieku $\geq 12$ lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF)	<b>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa</b> Wnioskodawca przedłożył do oceny wyniki badania <i>VX18-445-104</i> , 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, <u>co uniemożliwia ocenę i prowadzi do wydania decyzji o braku dodatkowych korzyści klinicznych w ocenianej populacji docelowej.</u> <b>Ocena G-BA</b> W dokumencie z 19 listopada 2021 r. wskazano na <u>brak dodatkowych korzyści (G-BA 2021d).</u>
	30.08.2021 r.	brak dodatkowych korzyści	Leczenie CF u pacjentów wieku $\geq 12$ lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji bramkowania (F/G), w tym mutacją R117H	<b>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa</b> Ocenę oparto na wynikach badania <i>VX18-445-104</i> , a jako komparator wskazano IVA Tak jak w przypadku oceny w populacji wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) powtórzono tą samą argumentację i tym wydano ocenę o <u>braku dodatkowych korzyści klinicznych (IQWiG 2021b).</u> <b>Ocena G-BA</b> W dokumencie z 19 listopada 2021 r. G-BA wskazuje wskazano na <u>brak dodatkowych korzyści (G-BA 2021e).</u>
	30.08.2021 r.	brak dodatkowych korzyści	Leczenie CF pacjentów $\geq 12$ lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> , 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 <i>CFTR</i> (F/jeszcze nie scharakteryzowana)	<b>Ocena dodatkowej korzyści (IQWiG) – procedura standardowa</b> 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 <u>nie umożliwia oceny terapii ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu IVA w populacji określonej we wniosku (IQWiG 2021d).</u> <b>Ocena G-BA</b> W dokumencie z 19 listopada 2021 r. wskazano na <u>brak dodatkowych korzyści (G-BA 2021c).</u>
	16.05.2022 r.	pozytywna – populacja $\geq 6-11$ lat, F/MF	Leczenie CF u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do	<b>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:</b>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*



Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
		negatywna – pozostałe populacje	11 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu <i>CFTR</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF) (zlecenie A22-15; <i>IQWiG 2022</i>);</li> <li>homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) (zlecenie A22-16; <i>IQWiG 2022a</i>);</li> <li>heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji bramkowania (F/G) (zlecenie A22-17; <i>IQWiG 2022b</i>);</li> <li>heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) (zlecenie A22-18; <i>IQWiG 2022c</i>);</li> <li>heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana (F/jeszcze nie scharakteryzowana) (zlecenie A22-19; <i>IQWiG 2022d</i>).</li> </ul> <p>W dokumentach opublikowanych 16 maja 2022 r. odnotowano, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w oparciu o wyniki badania <i>VX19-445-116</i> stwierdzono istnienie znaczącej dodatkowej korzyści w zakresie zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych i zmniejszonej częstości występowania bólu brzucha, raportowanych jako AEs wśród pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF) (zlecenie A22-15; <i>IQWiG 2022</i>);</li> <li>w odniesieniu do populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) (zlecenie A22-16; <i>IQWiG 2022a</i>) Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badań <i>VX18-445-106</i> i <i>VX19-445-107</i>, a także dodatkowe dane pozyskane z prób <i>VX15-661-113</i>, <i>VX13-809-011</i>, <i>VX14-809-109</i>, <i>VX17-445-103</i>, jednak w ocenie analityków IQWiG dane te nie były reprezentatywne dla oceny we wnioskowanej populacji (część wyników pochodziło z oceny w populacji <math>\geq 12</math> lat), w związku z czym, wobec braku danych do oceny, nie stwierdzono dodatkowych korzyści z terapii ELX/TEZ/IVA + IVA;</li> <li>w odniesieniu do populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji bramkowania (F/G) (zlecenie A22-17; <i>IQWiG 2022b</i>) oraz pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) (zlecenie A22-18; <i>IQWiG 2022c</i>) Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badania <i>VX19-445-116</i> oraz dodatkowo <i>VX18-445-104</i>. W ocenie analityków IQWiG dane z badania <i>VX19-445-116</i> nie były reprezentatywne dla oceny we wnioskowanej populacji z uwagi na inny genotyp, a badanie dodatkowo było prowadzone w populacji w wieku <math>\geq 12</math> lat w zbyt krótkim (&lt; 24-tygodniowym) okresie obserwacji. W związku z powyższym, wobec braku danych do oceny, nie stwierdzono dodatkowych korzyści z terapii ELX/TEZ/IVA + IVA;</li> <li>w odniesieniu do populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana (F/jeszcze nie scharakteryzowana) (zlecenie A22-19; <i>IQWiG 2022d</i>) Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badania <i>VX19-445-116</i>, 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.</li> </ul>

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


w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*





Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji*	Rozpatrywane/wnioskowane wskazanie	Rekomendacja
				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).
NICE (Anglia i Walia)	–	ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa) Lek finansowany przez NHS	Leczenie CF pacjentów $\geq 12$ lat z co najmniej jedną mutacją F508del	<p>W komunikacie z dnia 2 lipca 2020 r. agencja NICE poinformowała, że ocena terapii eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor została wstrzymana, w związku z wydaniem przez NHS komunikatu, że pacjenci NHS będą wśród pierwszych w Europie beneficjentów tej terapii (tj. zostanie ona objęta refundacją, pomimo braku rekomendacji NICE). Agencja NICE będzie pracować, wraz z podmiotem odpowiedzialnym i NHS, nad dalszym gromadzeniem danych, które posłużą przyszłej ocenie. W komunikacie z dnia 23 października 2020 r. ogłoszono, że umowa z firmą Vertex, dotycząca gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy modulatorami 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/eleksaftor, 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/eleksaftoru), które otrzymają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od Urzędu Regulacji Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej lub Europejskiej Agencji Leków (dotyczy Wielkiej Brytanii) <u>w okresie obowiązywania tymczasowej umowy o gromadzenie danych zostaną automatycznie uznane za część umowy i sformalizowany w formie aneksu do umowy</u>. NICE nie jest obecnie w stanie wydać zaleceń dotyczących stosowania terapii skojarzonej eleksaftorem, 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>

\* w przypadku wieloetapowego procesu oceny przedstawiono jedynie ostateczny wynik.

Legenda:

 rekomendacja pozytywna lub lek finansowany pomimo braku rekomendacji/rekomendacji negatywnej

 rekomendacja pozytywna, ze zmianą populacji w stosunku do wnioskowanej

 rekomendacja negatywna

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

### ***Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)***

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR* (F/x)

W marcu 2021 r. australijska agencja przeprowadziła ocenę wniosku o refundację leku Trikafta we wskazanym: leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR* (F/x) (PBAC 2021). We wniosku tym populacja docelowa została podzielona na pięć subpopulacji:

1. pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F);
2. pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF);
3. pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją bramkowania (F/G);
4. pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (F/MF);
5. 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).

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.

Analizowane punkty końcowe obejmowały: wydolność płuc w ocenie spirometrycznej oceniana poprzez zmianę ppFEV1, zaostrenia 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. 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 obarczone 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.

Analitycy PBAC wskazali, że przedłożone analizy przedstawiały dowody dla cztery odrębnych subpopulacji wchodzących w skład populacji F/x: F/F, F/RF, F/MF i F/G, w związku z czym dowody kliniczne, efektywność kosztowa oraz wpływ na budżet rozważane były oddzielnie dla każdej z nich. PBAC zauważył, że zgłoszenie obejmowało również piątą subpopulację, F/jeszcze nie scharakteryzowaną, a zgłoszenie zakładało, że wyniki skuteczności, bezpieczeństwa i opłacalności ELX/TEZ/IVA + IVA w populacji F/MF będą reprezentatywne dla subpopulacji F/jeszcze nie scharakteryzowanej. PBAC ocenił, że populacja F/jeszcze nie scharakteryzowana nie powinna być traktowana jako odrębna populacja pacjentów, ale raczej należy uwzględnić fenotyp tych pacjentów i przyporządkować go do F/MF, F/RF lub F/G. PBAC uznał za rozsądne założenie, że 50% pacjentów włączonych do populacji F/nie scharakteryzowanej w zgłoszeniu jest przydzielonych do populacji F/MF, 25% do populacji F/RF i 25% do populacji F/G.

W związku z powyższym Wnioskodawca został wezwany do przedłożenia: zmodyfikowanych zgodnie ze schematem proponowanym przez PBAC oszacowań liczebności populacji docelowej F/x oraz kosztów terapii ELX/TEZ/IVA, kosztów terapii po uwzględnieniu rocznego kosztu terapii dla TEZ/IVA + IVA i IVA wyliczonego przez PBAC, zrewidowanego RSA, propozycji MAP uwzględniającej niepewność dotyczącą spadku ppFEV1 w dłuższym okresie.

W maju 2021 r. Wnioskodawca przedstawił kolejną wersję analiz, uwzględniającą jedynie częściowo zmiany zaproponowane przez PBAC (nie uwzględniono proponowanych zmian oszacowanie kosztu umieszczenia ELX/TEZ/IVA + IVA na liście leków refundowanych dla subpopulacji F/x oraz kosztu ELX/TEZ/IVA + IVA na pacjenta rocznie), co w ocenie PBAC było niewystarczające i przyczyniło się do kolejnego odroczenia decyzji.

Dodatkowo przedstawione analizy obejmowały nową subpopulację chorych, z genotypem F/R117H, wcześniej uwzględnioną jako część subpopulacji F/jeszcze nie scharakteryzowanej. Analitycy PBAC przychyliłi się do propozycji Wnioskodawcy, aby pacjenci z subpopulacji F/R117H nie byli uwzględniani jako część subpopulacji F/jeszcze nie scharakteryzowanej, jednak nie zaaprobowali sposobu wyliczania

średniej ceny dla tej populacji (tj. jako średnia ważona ceny dla subpopulacji F/F, F/RF i F/MF), wskazując że efektywność kosztowa w tej subpopulacji nie została ustalona, a wielu pacjentów może ma funkcję rezydualną a tym samym łagodniejszy fenotyp niż w subpopulacji F/F lub F/MF. Z tego względu PBAC przyjął, że koszt leczenia na pacjenta powinien być taki sam jak w populacji F/RF. W związku z uwzględnieniem nowej subpopulacji, PBAC przychylił się do przedłożonego przez Wnioskodawcę rozkładu udziałów pacjentów w poszczególnych subpopulacjach i ich argumentując to brakiem jakichkolwiek innych danych niż zawarte w rejestrze ACFDR (*Australian Cystic Fibrosis Data Registry*), które mogłyby posłużyć do wyliczeń. Przyjęto założenie, że pacjenci z subpopulacji F/R117H stanowiący wcześniej część subpopulacji F/jeszcze nie scharakteryzowanej zostaną uwzględnieni w subpopulacji F/RF, natomiast pozostali pacjenci z subpopulacji F/jeszcze nie scharakteryzowanej zostali przydzieleni do subpopulacji F/MF (80%) i F/RF (20%).

W lipcu 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. 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 niedostępowania analiz (i nieprzedłożenia ich w ramach formalnego wniosku) do uwag PBAC. Mając na celu umożliwienie dostępu do leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA 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.

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).

### All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR* (F/x)

W lipcu 2020 r. agencja AWMSG poinformowała, że na mocy porozumienia zawartego przez walijski rząd z firmą Vertex terapia ELX/TEZ/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).

### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR* (F/x)

W maju 2022 r. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla stosowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del (F/x) (CADTH 2022). Rekomendacja ta była obwarowana dodatkowymi warunkami, które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Rekomendacja CADTH dla leku Trikafta (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) – warunki objęcia refundacją w populacji  $\geq 6$  lat, F/x (CADTH 2022).

Warunek	Komentarz/uzasadnienie CADTH
<b>Rozpoczęcie leczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z wykazaną co najmniej jedną mutacją F508del</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatkową korzyść kliniczną wykazano dla pacjentów z co najmniej jedną mutacją genu <i>CFTR</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek co najmniej 6 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym <i>Health Canada</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przed rozpoczęciem leczenia należy określić parametry:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w ciągu ostatnich 30 dni musi być wykonany pomiar spirometryczny FEV1 i określona wartość należna (w.n.; w litrach);</li> <li>○ 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;</li> <li>○ należy określić liczbę hospitalizacji związanych z mukowiscydozą w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>○ masę ciała, wzrost i BMI pacjenta;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazane parametry pozwalają na przyszłą ocenę zasadności odnowienia decyzji o refundacji</li> </ul>

**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*

Warunek	Komentarz/uzasadnienie CADTH
<ul style="list-style-type: none"> <li>o wynik CFQ-R RD;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• w momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci powinni mieć zoptymalizowane leczenie mukowiscydozy z zastosowaniem BSC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodnie ze schematem oceny wejściowego ppFEV1 w przedłożonych badaniach</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalny okres obowiązywania decyzji o refundacji będzie wynosił 6 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przedłożonych badaniach okres oceny wynosił zwykle 24 tygodnie (ok. 6 miesięcy)</li> </ul>
<b>Odnowienie decyzji o refundacji</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dla celów pierwszego odnowienia decyzji o refundacji lekarz musi wykazać po upływie 6 miesięcy co najmniej jeden ze wskazanych poniżej dowodów na skuteczność terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>o poprawa wydolności płuc o <math>\geq 5\%</math> w.n. (wartość wyjściowa powinna być określona w ciągu 3 miesięcy przed leczeniem ELX/TEZ/IVA + IVA);</li> <li>o 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 + 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;</li> <li>o 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;</li> <li>o brak spadku wskaźnika BMI w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>o poprawa o <math>\geq 4</math> punkty wyniku CFQ-R RD;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniach klinicznych wykazano, że leczenie ELX/TEZ/IVA + IVA związane było z istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawą wydolności płuc (ppFEV1), stanu odżywienia (BMI), jakości życia (CFQ-R RD) oraz zmniejszeniem częstości zaostrzeń płucnych, w tym wymagających zastosowania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• lekarz musi wykazać korzyść z kontynuacji leczenia dla kolejnych odnowień decyzji, które powinny następować co roku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwagi na wysoki koszt terapii ELX/TEZ/IVA + IVA i znaczący wpływ na budżet płatnika coroczna ocena powinna zapewnić kontrolę nad adekwatnością zastosowania leczenia w populacji docelowej</li> </ul>
<b>Zakończenie leczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczepienie płuca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci po przeszczepieniu narządów litych byli wykluczani z głównych badań oceniających ELX/TEZ/IVA + IVA a kanadyjscy eksperci kliniczni wskazali, że leczenie powinno być zakończone u pacjentów po przeszczepieniu płuca</li> </ul>

Warunek	Komentarz/uzasadnienie CADTH
<b>Warunki przepisywania leczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie wydawane i przeprowadzane pod nadzorem lekarza specjalizującego się w terapii mukowiscydozy</li> <li>nie zaleca się refundacji ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z innymi modulatorami CFTR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w Kanadzie leczenie chorych na mukowiscydozę odbywa się w wyspecjalizowanych klinikach</li> <li>nie ma dowodów naukowych wspierających skojarzenie ELX/TEZ/IVA z innymi modulatorami CFTR</li> </ul>
<b>Obniżenie ceny leku</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>pod warunkiem obniżenia ceny leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wartość ICER dla terapii ELX/TEZ/IVA + IVA w porównaniu do BSC mieści się w zakresie od 1434435 \$ do 2437481 \$/QALY, zależnie od genotypu. Obniżenie ceny terapii ELX/TEZ/IVA + IVA o <math>\geq 90\%</math> dla wszystkich genotypów pozwoli na uzyskanie efektywności kosztowej.</li> </ul>

W uzasadnieniu wskazano, że dla populacji w wieku od 6 do 11 lat, wykazano, że zastosowanie skojarzenia ELX/TEZ/IVA + IVA skutkowało klinicznie znaczącą poprawą czynności płuc (wzrost ppFEV1), stanu odżywienia (wzrost BMI *z-score*) i jakości życia związanej ze zdrowiem (wzrost w punktacji domeny oddechowej CFQ-R). Ponadto dane o zdarzeniach niepożądanych sugerowały, że ELX-TEZ-IVA zmniejszyła częstość występowania zaostrzeń płucnych u pacjentów pediatrycznych. Na tej podstawie potwierdzono, że skojarzenie to odpowiada na niektóre ze zidentyfikowanych potrzeb pacjentów, tj.: zmniejszenie zaostrzeń mukowiscydozy, poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, poprawa czynności płuc i poprawa funkcjonowania układu pokarmowego pozwalająca na utrzymanie prawidłowej masy ciała.

Na podstawie przedstawionych przez sponsora cen za ELX/TEZ/IVA + IVA i publicznie podanych cen wszystkich innych leków ICER dla terapii ELX/TEZ/IVA + IVA wyniósł 1 434 435 \$/QALY dla genotypu F/F; 1 653 605 \$/QALY dla F/MF, 2 437 481 \$/QALY dla F/RF i 1 531 443 \$/QALY dla F/G w porównaniu z BSC w populacji pacjentów w wieku od 6 do 11 lat. W przypadku genotypu F/F, ELX/TEZ/IVA + IVA był powiązany z ICER wynoszącym 680 560 \$/QALY w porównaniu z LUM/IVA. W przypadku genotypu F/G, ELX-TEZ-IVA był powiązany z ICER 622 381 \$/QALY w porównaniu z monoterapią IVA. W analizie efektywności kosztowej ELX/TEZ/IVA + IVA u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat wartości ICER wahały się od 1 129 990 \$/QALY do 1 868 095 \$/QALY w porównaniu do BSC, w związku z tym należy uznać terapię tą za nieefektywną kosztowo i w związku z czym wymagane jest obniżenie ceny leku.

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)

Ocena prowadzona przez CADTH rozpoczęta w grudniu 2020 r. i zakończona w listopadzie 2021 r. dotycząca zastosowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną

**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

mutacją F508del (F/x) (CADTH 2021) zakończyła się wydaniem pozytywnej rekomendacji refundacyjnej obwarowanej dodatkowymi warunkami, które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Rekomendacja CADTH dla leku Trikafta (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) – warunki objęcia refundacją w populacji  $\geq 12$  lat, F/x (CADTH 2021).

Warunek	Komentarz/uzasadnienie CADTH
<b>Rozpoczęcie leczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona diagnoza mukowiscydozy z wykazaną co najmniej jedną mutacją F508del</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotatkową korzyść kliniczną wykazano wyłącznie dla subpopulacji F/F, F/MF, F/G, F/RF</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek co najmniej 12 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym <i>Health Canada</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ppFEV1 <math>\leq 90\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawione wyniki pochodziły z badań prowadzonych w populacjach z wejściowym ppFEV1 <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 90\%</math>; brak możliwości oceny w populacji z ppFEV1 <math>&gt; 90\%</math></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>przed rozpoczęciem leczenia należy określić parametry:               <ul style="list-style-type: none"> <li>w ciągu ostatnich 30 dni musi być wykonany pomiar spirometryczny FEV1 i określona wartość należąca (w.n.; w litrach);</li> <li>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;</li> <li>należy określić liczbę hospitalizacji związanych z mukowiscydozą w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>masę ciała, wzrost i BMI pacjenta;</li> <li>wynik CFQ-R RD;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazane parametry pozwalają na przyszłą ocenę zasadności odnowienia decyzji o refundacji</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>w momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci powinni mieć zoptymalizowane leczenie mukowiscydozy z zastosowaniem BSC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgodnie ze schematem oceny wejściowego ppFEV1 w przedłożonych badaniach</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>maksymalny okres obowiązywania decyzji o refundacji będzie wynosił 6 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przedłożonych badaniach okres oceny wynosił zwykle 24 tygodnie (ok. 6 miesięcy)</li> </ul>
<b>Odnowienie decyzji o refundacji</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dla celów pierwszego odnowienia decyzji o refundacji lekarz musi wykazać po upływie 6 miesięcy co najmniej jeden ze wskazanych poniżej dowodów na skuteczność terapii:               <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa wydolności płuc o <math>\geq 5\%</math> w.n. (wartość wyjściowa powinna być określona w ciągu 3 miesięcy przed leczeniem ELX/TEZ/IVA + IVA);</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniach klinicznych wykazano, że leczenie ELX/TEZ/IVA + IVA związane było z istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawą wydolności płuc (ppFEV1), stanu odżywienia (BMI), jakości życia (CFQ-R RD) oraz zmniejszeniem częstości zaostrzeń płucnych, w tym wymagających zastosowania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji</li> </ul>

**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



Warunek	Komentarz/uzasadnienie CADTH
<ul style="list-style-type: none"> <li>o 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 + 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;</li> <li>o 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;</li> <li>o brak spadku wskaźnika BMI w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>o poprawa o <math>\geq 4</math> punkty wyniku CFQ-R RD;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwagi na wysoki koszt terapii ELX/TEZ/IVA + IVA i znaczący wpływ na budżet płatnika coroczna ocena powinna zapewnić kontrolę nad adekwatnością zastosowania leczenia w populacji docelowej</li> </ul>
<b>Zakończenie leczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczepienie płuca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci po przeszczepieniu narządów litych byli wykluczani z głównych badań oceniających ELX/TEZ/IVA + IVA a kanadyjscy eksperci kliniczni wskazali, że leczenie powinno być zakończone u pacjentów po przeszczepieniu płuca</li> </ul>
<b>Warunki przepisywania leczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie wydawane i przeprowadzane pod nadzorem lekarza specjalizującego się w terapii mukowiscydozy</li> <li>• nie zaleca się refundacji ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z innymi modulatorami CFTR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w Kanadzie leczenie chorych na mukowiscydozę odbywa się w wyspecjalizowanych klinikach</li> <li>• nie ma dowodów naukowych wspierających kojarzenie ELX/TEZ/IVA z innymi modulatorami CFTR</li> </ul>
<b>Obniżenie ceny leku</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pod warunkiem obniżenia ceny leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wartość ICER dla terapii ELX/TEZ/IVA + IVA w porównaniu do BSC mieści się w zakresie od 1067215 \$ do 1911977 \$/QALY, zależnie od genotypu. Obniżenie ceny terapii ELX/TEZ/IVA + IVA o <math>\geq 90\%</math> dla wszystkich czterech genotypów pozwoli na uzyskanie efektywności kosztowej.</li> </ul>

Jak wskazano w uzasadnieniu 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*

**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

(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. Na podstawie podanej przez Wnioskodawcę ceny leku Trikafta i publicznie podanych cen za wszystkie inne leki, wartość ICER dla ELX/TEZ/IVA + IVA wynosiła: 1 140 840 \$/QALY dla genotypu F/F, 1150 105 \$/QALY dla genotypu F/MF, 1 911 977 \$/QALY dla genotypu F/RF oraz 1 067 215 \$/QALY genotypu F/G w porównaniu z BSC. Dla genotypu F/G ICER dla terapii ELX/TEZ/IVA + IVA wyniósł 181 718 \$/QALY w porównaniu z monoterapią IVA. Przy wyliczonych wartościach ICER terapia ELX/TEZ/IVA + IVA nie jest efektywna kosztowo, w związku z czym wymagane jest obniżenie ceny leku o  $\geq 90\%$  dla wszystkich czterech genotypów.

### ***Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)***

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF)

27 listopada 2020 r. niemiecki *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* ocenił ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z IVA w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF). W związku z rejestracją leku jako leku sierociego, procedura oceny, do momentu aż wydatki na terapię w ciągu 12 miesięcy nie przekroczą progu 50 milionów €, nie wymaga określenia dodatkowej korzyści klinicznej. W dokumencie przedstawiono więc wyłącznie oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz kosztu terapii dla płatnika (zlecenie G20-20; *IQWiG 2020*).

Po przekroczeniu wspomnianego limitu wydatków lek Kaftrio był poddawany ponownie ocenie przez IQWiG (zlecenie A20-83; *IQWiG 2020a*). Z uwagi na ograniczenia spowodowane pandemią COVID-19 nie wykorzystano danych poufnych dostarczonych przez Wnioskodawcę (zawartych w dokumencie Moduł 5). Porównanie z BSC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania RCT *VX17-445-102*. Ostatecznie ogólna ocena wskazywała na istnienie dodatkowych korzyści z terapii ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z IVA.

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

**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

funkcjonowania emocjonalnego i obrazu ciała). W konsekwencji, w ocenie IQWiG korzystny wpływ eleksakaftoru/tezakaftoru/iwakaftoru + iwakaftor w porównaniu z BSC obserwuje się obecnie we wszystkich sferach jakości życia związanych ze zdrowiem. Ogółem, stwierdzono wyłącznie korzystne działanie terapii ELX/TEZ/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.

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*).

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F)

27 listopada 2020 r. ukazał się również dokument IQWiG oceniający ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z IVA w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) (zlecenie A20-77; *IQWiG 2020b*). Z uwagi na ograniczenia spowodowane pandemią COVID-19 nie wykorzystano danych poufnych dostarczonych przez Wnioskodawcę (zawartych w dokumencie Moduł 5). Porównanie z LUM/IVA lub TEZ/IVA + IVA przeprowadzono w oparciu o wyniki badania RCT *VX17-445-103*, z 4-tygodniowym okresem leczenia. W ocenie IQWiG tak krótki okres obserwacji jest niewystarczający do oceny efektów leczenia w przypadku chorób przewlekłych do których należy mukowiscydoza i nie pozwala ocenić efektów leczenia ujawniających się po dłuższym okresie (tj. zaostrzenia płucne i związane z nimi konsekwencje/powikłania oraz bezpieczeństwo). Wnioskodawca argumentował, że wyniki tego badania są jedynymi dostępnymi wynikami badania RCT, a ponadto posłużyły do rejestracji leku (były wystarczające w opinii organów rejestracyjnych). IQWiG odrzucił to wyjaśnienie, przyjmując, że konieczny jest co najmniej 24-tygodniowy okres obserwacji, a wyniki próby *VX17-445-103* należy odrzucić. Wnioskodawca wskazał, że przedstawi wyniki zakończonej już próby *VX18-445-109*. W opinii IQWiG badanie to potencjalnie umożliwi ocenę we wnioskowanej populacji, jednak wyniki tego badania nie są dostępne. W związku z powyższym, z uwagi na brak danych pozwalających na ocenę, wydano decyzję o braku dodatkowych korzyści klinicznych w ocenianej populacji docelowej.

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 (zlecenie A21-103; *IQWiG 2021a*).

Ogółem na podstawie przedstawionych danych wskazano, że istnieje kilka pozytywnych efektów (m.in. zmniejszenie częstości poważnych zaostrzeń płucnych, zmniejszenie nasilenia objawów oddechowych

wg CFQ-R, wpływ na masę ciała) i jeden negatywny efekt (dotyczący zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych w obrębie skóry i tkanki podskórnej) 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 (zdarzeń niepożądanych obejmujących skórę i tkankę podskórną). Podsumowując w ocenie IQWiG wykazano istnienie dodatkowej korzyści w ocenianej populacji. 18 lutego 2021 r. G-BA zdecydowało o włączeniu leku Kaftrio na listę leków finansowanych ze środków publicznych (*G-BA 2021b, GKV-S 2021*).

Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (F/G), w tym mutacją R117H

30 sierpnia 2021 r. opublikowano ocenę IQWiG dotyczącą możliwości finansowania terapii ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu IVA u pacjentów wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją bramkowania (F/G), w tym mutacją R117H (zlecenie A21-71; *IQWiG 2021b*). Jako komparator wskazano IVA, a ocenę ponownie oparto na wynikach badania *VX18-445-104*. 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. W dokumencie z 19 listopada 2021 r. G-BA wskazuje wskazano na brak dodatkowych korzyści (*G-BA 2021e*).

Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF)

W tym samym czasie opublikowano ocenę IQWiG dotyczącą stosowania terapii ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu IVA pacjentów wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) (zlecenie A21-72; *IQWiG 2021c*).

Jako komparator wskazano terapię skojarzoną TEZ/IVA + IVA. Wnioskodawca przedłożył do ocena wyniki badania *VX18-445-104*, z 8-tygodniowym okresem leczenia. 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

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

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.

Ostateczną decyzję w zakresie dodatkowych korzyści klinicznych podejmuje G-BA. W dokumencie z 19 listopada 2021 r. wskazano na brak dodatkowych korzyści (*G-BA 2021d*).

Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR*, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowano (F/jeszcze nie scharakteryzowana)

Kolejna z ocena dotyczyła stosowania terapii ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu IVA w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR*, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowano jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu *CFTR* (F/jeszcze nie scharakteryzowana) wskazującą na brak dodatkowych korzyści klinicznych w ocenianej populacji docelowej (zlecenie A21-73; *IQWiG 2021d*).

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 umożliwia oceny terapii ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu IVA w populacji określonej we wniosku.

Ostateczną decyzję w zakresie dodatkowych korzyści klinicznych podejmuje G-BA. W dokumencie z 19 listopada 2021 r. wskazano na brak dodatkowych korzyści (*G-BA 2021c*).

Populacja pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR*

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:

**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*

- 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*).

Podsumowanie procesu oceny dla populacji w wieku co najmniej 6 lat, opublikowane 16 maja 2022 r., przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki oceny IQWiG dla leku Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) w populacji  $\geq 6$  lat, F/x (*IQWiG 2022*, *IQWiG 2022a*, *IQWiG 2022b*, *IQWiG 2022c*, *IQWiG 2022d*).

Populacja	Komparator	Wynik oceny
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF) (zlecenie A22-15; <i>IQWiG 2022</i>)</li> </ul>	BSC	W oparciu o wyniki badania <i>VX19-445-116</i> stwierdzono istnienie znaczącej dodatkowej korzyści w zakresie zmniejszania częstości zaostrzeń płucnych i zmniejszonej częstości występowania bólu brzucha, raportowanych jako AEs.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) (zlecenie A22-16; <i>IQWiG 2022a</i>)</li> </ul>	LUM/IVA lub TEZ/IVA + IVA	Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badań <i>VX18-445-106</i> i <i>VX19-445-107</i> , a także dodatkowe dane pozyskane z prób <i>VX15-661-113</i> , <i>VX13-809-011</i> , <i>VX14-809-109</i> , <i>VX17-445-103</i> , jednak w ocenie analityków IQWiG dane te nie były reprezentatywne dla oceny we wnioskowanej populacji (część wyników pochodziło z oceny w populacji $\geq 12$ lat), w związku z czym, wobec braku danych do oceny, nie stwierdzono dodatkowych korzyści z terapii ELX/TEZ/IVA + IVA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji bramkowania (F/G) (zlecenie A22-17; <i>IQWiG 2022b</i>)</li> </ul>	IVA	Wnioskodawca przedstawił do oceny wyniki badania <i>VX19-445-116</i> oraz dodatkowo <i>VX18-445-104</i> . W ocenie analityków IQWiG dane z badania <i>VX19-445-116</i> nie były reprezentatywne dla oceny we wnioskowanej populacji z uwagi na inny genotyp, a badanie dodatkowo było prowadzone w populacji w wieku $\geq 12$ 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) (zlecenie A22-18; <i>IQWiG 2022c</i>)</li> </ul>	TEZ/IVA + IVA	

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*

Populacja	Komparator	Wynik oceny
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana (F/jeszcze nie scharakteryzowana) (zlecenie A22-19; IQWiG 2022d)</li> </ul>	BSC	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.

Dodatkową korzyść kliniczną analitycy IQWiG stwierdzili dla populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (F/MF) (zlecenie A22-15; IQWiG 2022), jednak 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).

### **Haute Autorité de Santé (HAS)**

Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (F/MF)

18 listopada 2020 r. francuska agencja *Haute Autorité de Santé* wydała pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Kaftrio stosowanego w skojarzeniu z lekiem Kalydeco w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (F/MF) (HAS 2020).

W ocenie SMR (ocena stosunku efektywności do bezpieczeństwa; *Service Médical Rendu*) wskazano na znaczący (*important*) wpływ terapii lekiem Kaftrio w skojarzeniu z lekiem Kalydeco na leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z subpopulacji F/F oraz F/MF. Wzięto pod uwagę wiarygodne dane wskazujące na efektywność kliniczną ocenianego skojarzenia lekowego w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (tj. poprawa wyniku ppFEV1, poprawa jakości życia, zmniejszenie liczby zaostrzeń) oraz korzystny profil bezpieczeństwa (znikomy udział pacjentów przerywających leczenie z uwagi na zdarzenia niepożądane). W ocenie ASMR (ocena innowacyjności terapii, *Amélioration du Service Médical Rendu*) przyznano II stopień (zarezerwowany dla terapii określanych jako innowacyjne), wskazując, że zastosowanie leku Kaftrio w skojarzeniu z lekiem Kalydeco prowadzi do znamiennej

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*



poprawy w zakresie aktualnych możliwości terapeutycznych leczenia mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z subpopulacji F/F oraz F/MF.

Jednocześnie z podjęciem decyzji o refundacji postanowiono o konieczności monitorowania pacjentów leczonych terapią skojarzoną lekami Kaftrio i Kalydeco, w celu zgromadzenia danych dotyczących leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zaplanowano trzyletni okres oceny, po którym nastąpi ewaluacja wyników leczenia terapią ELX/TEZ/IVA+ IVA.

Terapia lekami Kaftrio i Kalydeco była również przedmiotem opinii ekonomicznej wydanej przez Komisję Oceny Gospodarczej i Zdrowia Publicznego (CEESP) w dniu 02.09.2021 r. Opinia ekonomiczna dotyczyła tego samego wskazania, co wniosek o refundację, a mianowicie leczenia pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat i starszych z subpopulacji F/F lub F/MF. Pomimo, że przedstawione analizy porównawcze budziły duże zastrzeżenie co do metody szacowania użyteczności, CEESP była w stanie wnioskować o efektywności kosztowej terapii dzięki dostępnym wynikom analizy wrażliwości, nieobarczonymi niepewnością. Zgodnie z założeniami przyjętymi przez Wnioskodawcę w analizie wrażliwości stosowanie terapii związane jest z ICER w wysokości 845 902 €/QALY w porównaniu z BSC u pacjentów z subpopulacji F/MF oraz z ICER w wysokości 853 705 €/QALY w porównaniu z BSC u pacjentów z subpopulacji F/F w 40-letnim horyzoncie czasowym. Jak wskazano w opinii, wykazany ICER jest niezwykle wysoki, a wyniki analiz są uzależnione od optymistycznych założeń. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją leku Kaftrio we wnioskowanym wskazaniu podwoiłoby wydatki płatnika w porównaniu ze stanem obecnym.

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF)

22 marca 2022 r. lek Kaftrio w skojarzeniu z lekiem Kalydeco uzyskał pozwolenie na wczesny dostęp do leczenia we wskazaniu leczenie pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 do 11 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, z mutacją MF.

W swojej opinii Komisja zwróciła uwagę na spełnienie przesłanek pozwalających na wydanie pozwolenia na wczesny dostęp do leczenia, zwłaszcza na brak innego leczenia przyczynowego oraz poważny i wyniszczający charakter ocenianego schorzenia. Podkreślono, że 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,

**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



wątroby, problemów laryngologicznych, zaburzeń metabolizmu, pracy nerek i układu kostno-stawowego, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów oraz na znaczne skrócenie długości życia pacjentów. Wskazano również, że terapia ELX/TEZ/IVA + IVA uważana jest za innowacyjną w ocenianym wskazaniu, powołując się wyniki badań klinicznych vs SoC (wyższość w zakresie poprawy parametru LC12.5). Zgodnie z warunkami wydania pozwolenie leczenie należy prowadzić na zasadach określonych w warunkach dopuszczenia do obrotu oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego (HAS 2022).

### ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE)***

#### Populacja pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)

Na stronie internetowej brytyjskiej (Anglia i Walia) agencji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zamieszczono informacje dotyczące trwającego procesu oceny leku Kaftrio u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jednym allelem F508del (F/x).

W lipcu 2020 r., poinformowano, że ewaluacja terapii eleksaftor + tezakaftor + 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 (NICE 2020a). Aktualnie harmonogram dalszych prac (w tym przewidywana data publikacji rekomendacji) nie jest dostępny. Dostępny jest natomiast dokument z lutego 2020, zawierający ustaloną definicję problemu decyzyjnego (*Final scope*). Definicja problemu decyzyjnego została sformułowana przed rejestracją leku Kaftrio w Wielkiej Brytanii jako populacja chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych, z co najmniej jedną mutacją F508del (F/x). Jako komparatory wskazano BSC u chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del, a u chorych heterozygotycznych pod względem mutacji F508del – BSC i iwakaftor (NICE 2020b).

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 umożliwia 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,

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

tezakaftoru/iwakaftoru lub eleksakaftoru/tezakaftoru/iwakaftoru), które otrzymają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od Urzędu Regulacji Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej lub Europejskiej Agencji Leków (dotyczy Wielkiej Brytanii) w okresie 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/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 2020b*).

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 z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x) (NHS England 2022).

## 8 Dobór komparatorów

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

Terapie przyczynowe zarejestrowane do stosowania u chorych w wieku  $\geq 6$  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  $\geq 6$  lat. Podsumowanie wskazań rejestracyjnych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Podsumowanie wskazań rejestracyjnych dla modulatorów CFTR.

terapia/skojarzenie (produkt leczniczy)	Wskazanie rejestracyjne			
	wiek $\geq 6$ lat	F/F	F/x	x/G
eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Kaftrio) + iwakaftor (Kalydeco)	✓ <sup>1</sup>	✓ <sup>1</sup>	✓ <sup>1,7</sup>	✓ <sup>1,6</sup>
tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) + iwakaftor (Kalydeco)	✓ <sup>1</sup>	✓ <sup>1</sup>	✓ <sup>1,2</sup>	
lumakaftor/iwakaftor (Orkambi)	✓ <sup>1</sup>	✓ <sup>3,4</sup>		
iwakaftor (Kalydeco)	✓ <sup>1,4</sup>			✓ <sup>1,5</sup>

1 tabletki powlekane;

2 są heterozygotyczni 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;

3 dzieci w wieku  $\geq 2$  do 6 lat;

4 granulaty w saszetce;

5 z jedną z następujących mutacji bramkowania genu *CFTR* (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

6 tylko pacjenci o genotypie F/G;

7 w tym F/MF.

**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*

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem wytycznych klinicznych, u chorych na mukowiscydozę zalecane jest, poza standardowym leczeniem objawowym, prowadzenie leczenia przyczynowego modulatorami CFTR, ukierunkowanymi na odpowiednią klasę defektów (*Sands 2019*). W poniższej tabeli zebrano rekomendacje dla poszczególnych terapii z zastosowaniem modulatorów CFTR w rozbiu na populacje docelowe.

Tabela 38. Podsumowanie wytycznych klinicznych dla modulatorów CFTR w rozbiu na populacje docelowe.

Terapia	F/F	F/x	
	≥ 6 lat	≥ 6 lat	≥ 12 lat
IVA		CFC 2021 <sup>1,2</sup>	
LUM/IVA	PTM 2019 <sup>3</sup> CFC 2021 <sup>6</sup> RBH 2020 <sup>6</sup> CFF 2018 <sup>5</sup>		
TEZ/IVA			CFC 2021 <sup>4</sup>
ELX/TEZ/IVA	CFC 2021 <sup>5</sup> RBH 2020 <sup>5</sup>	CFC 2021 <sup>6</sup> RBH 2020 <sup>5</sup>	

- 1 z co najmniej jedną mutacją bramkowania (x/G);
- 2 wiek ≥ 12 miesięcy;
- 3 nie określono wieku;
- 4 wiek ≥ 12 lat;
- 5 wiek ≥ 6 lat lub możliwość rozszerzenia stosowania na tę populację;
- 6 wiek ≥ 2 lat;

Obecnie w Polsce refundacja terapii przyczynowej możliwa jest w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022) dla:

- iwakaftoru w monoterapii (Kalydeco [opakowanie zawierające 56 tabletek powlekanych lub 56 saszetek z granulem]), która refundowana jest w niewielkiej subpopulacji chorych z określonymi mutacjami bramkującymi (x/G) w wieku ≥ 12 miesięcy;
- dwuskładnikowej terapii lumakaftor/iwakaftor (Orkambi), która jest refundowana dla chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) w wieku ≥ 2 lat; refundacją objęty jest wyłącznie lek w postaci granulatu, dla którego w ChPL 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 Orkambi w postaci granulatu nie jest refundowany w populacji w wieku ≥ 6 lat;

**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

- terapii tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Symkevi + Kalydeco), która jest finansowana dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku  $\geq 6$  lat;
- terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Kaftrio + Kalydeco), która refundowana jest w grupie chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF) w wieku  $\geq 12$  lat (MZ 20/04/2022).

Wobec powyższego, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne poszczególnych modulatorów CFTR dostępnych dla polskich chorych za właściwy komparator dla wnioskowanej terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor zasadne jest przyjęcie następujących schematów opisanych w tabeli poniżej, w zależności od wieku i genotypu chorego.

Tabela 39. Komparatory dla ELX/TEZ/IVA + IVA dla wnioskowanych subpopulacji pacjentów z mukowiscydozą.

Populacja	Komparator/y	Uzasadnienie
F/F, 6-11 lat	TEZ/IVA + IVA <sup>#,5,@</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) w wieku <math>\geq 6</math> lat</li> </ul>
F/RF, $\geq 12$ lat	TEZ/IVA + IVA <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku <math>\geq 6</math> lat</li> </ul>
F/RF, 6-11 lat	TEZ/IVA + IVA <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia TEZ/IVA + IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i określonych mutacji funkcji rezydualnej (F/RF) w wieku <math>\geq 6</math> lat</li> <li>• terapia rekomendowana w wytycznych klinicznych w rozpatrywanej populacji (CFC 2021)</li> </ul>
F/x		
F/MF, 6-11 lat	SoC <sup>@</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji</li> <li>• brak rekomendacji klinicznych dla modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji</li> </ul>
F/inna*, 6-11 lat	SoC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji</li> </ul>
F/inna*, $\geq 12$ lat	SoC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak refundacji modulatorów CFTR (innych niż ELX/TEZ/IVA) w rozpatrywanej populacji</li> </ul>
x/G		
F/G, $\geq 12$ lat	IVA <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia IVA zarejestrowana i refundowana w populacji pacjentów z jedną z mutacji bramkowania (G), w wieku <math>\geq 12</math> miesięcy</li> </ul>
F/G, 6-11 lat	IVA <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia rekomendowana w wytycznych klinicznych w rozpatrywanej populacji (CFC 2021)</li> </ul>

\* mutacje jeszcze niesklasyfikowane jako F, MF, GF ani RF lub nieznanne, CF potwierdzone na podstawie występujących objawów klinicznych zgodnie z zaaprobowanym schematem diagnostycznym;

# SoC stanowi komparator dodatkowy;

<sup>5</sup> SoC można uznać za komparator dodatkowy w całej populacji rejestracyjnej, w tym u pacjentów  $\geq 12$  lat

@ TEZ/IVA można uznać za komparator dodatkowy w całej populacji rejestracyjnej, w tym u pacjentów  $\geq 12$  lat.

**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

Każda z wymienionych wyżej terapii stanowiących właściwe komparatory dla ELX/TEZ/IVA + IVA jest stosowana jako leczenie dodane do standardowej terapii objawowej (SoC, z **ang Standard of Care**), tj. **indywidualizowane leczenie objawowe**. W każdej sytuacji dopuszczone jest dodanie placebo jako komparatora, celem zaślepienia ocenianej interwencji. W przypadku populacji, gdzie obecna jest refundacja modulatorów CFTR (TEZ/IVA, IVA), SoC nie został wskazany jako komparator podstawowy, ale można go uwzględnić jako komparator dodatkowy celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej. Takie podejście w populacji obecnie objętej refundacją ELX/TEZ/IVA + IVA można również przyjąć dla SoC (F/F  $\geq 12$  lat oraz F/MF  $\geq 12$  lat) oraz dla TEZ/IVA + IVA (F/F  $\geq 12$  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) i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej i wyróżnieniem wyników w nowej populacji refundacyjnej.

Zasady standardowego leczenia objawowego u chorych na mukowiscydozę opisano w rozdziale 3.9. Aktualnie w wykazie leków refundowanych w objawowym leczeniu mukowiscydozy znajdują się antybiotyki doustne (azytromycyna) i wziewne (kolistyna, tobramycyna); leki mukolityczne (dornaza alfa); leki wziewne rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, fenoterol + bromek ipratropium); enzymy trzustkowe; kwas ursodeoksycholowy oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (MZ 20/04/2022). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania poszczególnych produktów leczniczych i dietetycznych zamieszczono w załączniku (Załącznik 11.6).

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

## 9 Dobór i walidacja punktów końcowych

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

*Wytyczne HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*

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

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

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

#### *Wytyczne Europejskiej Agencji Leków*

Aktualnie obowiązujące wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA; *European Medicines Agency*) w zakresie prowadzenia badań klinicznych w toku rozwoju produktów leczniczych, które mają być stosowane

**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



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

#### *Stanowisko polskich konsultantów krajowych i ekspertów klinicznych*

Wspólną opinię dotyczącą właściwej oceny nowych terapii mukowiscydozy sformułowali, we wspólnym stanowisku, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc Dzieci a także eksperci Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2021*). W cytowanym stanowisku polscy eksperci podkreślają, że wszystkie badania kliniczne leków mających wpływ na stan układu oddechowego chorych na mukowiscydozę opierają się na pomiarach spirometrii. Jako

główne kryterium skuteczności eksperci wskazują wskaźnik FEV1, w oparciu o który wykazywano skuteczność obecnie stosowanych terapii, w tym modulatorów CFTR. Jak wskazano w dokumencie parametry określone w badaniu spirometrycznym, a zwłaszcza FEV1, są wskaźnikami o największym znaczeniu rokowniczym w mukowiscydozie, pozwalającymi na określenie stopnia uszkodzenia układu oddechowego.

*Publikacje poświęcone ocenie poszczególnych parametrów skuteczności leczenia u chorych na mukowiscydozę*

W publikacji naukowej poświęconej przeglądowi punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych z mukowiscydozą jako dostępne (możliwe do oceny) punkty końcowe istotne klinicznie wskazano zaostrzenia płucne i jakość życia. Natomiast wśród stosowanych miar zastępczych jako narzędzie wystandaryzowane i zwalidowane, stanowiące punkt końcowy najczęściej stosowany w badaniach i posiadający obszerną, epidemiologiczną dokumentację związku z przeżyciem, wskazano ocenę spirometryczną (*Rosenfeld 2007*). Z kolei autorzy przeglądu wskaźników progresji choroby podkreślają, że u pacjentów z mukowiscydozą główną przyczynę objawów chorobowych i śmiertelności stanowi postępująca choroba płuc. I, jakkolwiek związek ze zwiększonym ryzykiem zgonu wykazano dla szeregu czynników demograficznych (takich jak płeć i wiek) i klinicznych (powikłania, stan odżywienia, biomarkery choroby i ocena radiologiczna płuc), największą wartość predykcyjną wykazują wyniki testów spirometrycznych. Jako najistotniejsze predyktory śmiertelności u chorych na mukowiscydozę autorzy publikacji wskazują wartość ppFEV1 oraz spadek FEV1 – wnioskując jednocześnie o największej wadze tych parametrów jako punktów końcowych w badaniach klinicznych (*Breuer 2018*). Autorzy pracy poświęconej stosowaniu parametru FEV1 w badaniach epidemiologicznych i klinicznych z perspektywy statystycznej zauważają, że niezależnie od obserwowanej w ostatnim dwudziestolecu znaczącej poprawy przeżycia wśród chorych na mukowiscydozę, główną przyczyną zgonu w tej populacji pozostaje niewydolność oddechowa. Silna zależność pomiędzy FEV1 a patofizjologią przewlekłej choroby płuc, w połączeniu z możliwością obiektywnego i rzetelnego pomiaru, powodują, że FEV1 stanowi kluczowy punkt końcowy efektywności klinicznej w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych na mukowiscydozę. W odniesieniu do oceny FEV1 w badaniach klinicznych autorzy badań muszą dokonać wyboru spośród następujących wariantów analitycznych: wyrażenia wyników oceny FEV1 w litrach lub w odsetku wartości należnej (ppFEV1) oraz wyrażenia obserwowanej zmiany jako zmiany względnej lub bezwzględnej. Jak zauważono w cytowanej pracy, nie istnieją oficjalne wytyczne wyboru optymalnego podejścia w tym zakresie. Wynik oceny FEV1 w praktyce klinicznej jest wyrażany w jednostkach

wartości należnej, stąd wyniki badania mogą być łatwiejsze do interpretacji przez praktyków klinicznych w przypadku wyrażenia wyników pomiaru w odsetku wartości należnej (ppFEV1); ostatecznie autorzy pracy rekomendują raportowanie wyników badania zarówno w jednostkach naturalnych (litrach), jak i w odsetku wartości należnej. Z kolei wybór jako punktu końcowego względnej vs bezwzględnej zmiany powinien być uzależniony od klasy badanej terapii i charakterystyki badanej populacji pacjentów oraz w oparciu o wyniki badań wczesnych faz; przy czym zwrócono uwagę, że wykazanie, na poziomie populacji badania, kryterium poprawy bezwzględnej na przykładowym poziomie 5 p.p. jest celem trudniejszym niż wykazanie względnej poprawy o 5% (Szczesniak 2017).

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

Ocena wartości indeksu klirensu płuc (LCI, z ang. *lung clearance index*) stanowi istotnie kliniczną miarę uszkodzenia płuc, gdyż pozwala na wykrycie zmian patologicznych w obrębie dolnych dróg oddechowych i określenie ich postępu we wczesnym stadium choroby, gdy parametry spirometryczne (w tym ppFEV1) pozostają w granicach normy. Badanie to jest rozwiązaniem nieinwazyjnym i prostym do wykonania niezależnie od wieku pacjenta, jednak z uwagi na możliwość wykrycia wczesnych zmian, pojawiających się u chorych w młodszym wieku, sugeruje się jego większą czułość u dzieci (EPAR Kaftrio 2021). Ocenę LCI wykonuje się podczas badania wyfukiwania azotu z użyciem testu wielooddechowego (MBW, z ang. *Multiple-Breath Test*). Podstawowym parametrem badania jest LCI2.5, który wskazuje, ile razy objętość gazu w płucach na starcie wyfukiwania (objętość FRC, z ang. *Functional Residual Capacity*) musi być wymieniona, aby doprowadzić do wyeliminowania azotu z płuc do 1/40 (2,5%) stężenia

wyjściowego. Innymi słowy, LCI to liczba wydechów potrzebna do zredukowania stężenia gazu znacznikowego do określonej z góry części stężenia początkowego. Wartość LCI w populacji zdrowych osób jest zależna od wieku i zwykle wynosi 5,5 do 8 (*Dymek 2016*). W populacji dzieci zakres normy zwykle mieści się w przedziale między 5,5 a 8,2 (*Fuchs 2014, Hatziaorou 2021*). Należy jednak podkreślić, że u dzieci stanowiących populację wnioskowaną możliwe jest wykonanie badania spirometrycznego, obecnie zalecanego już nawet u dzieci młodszych niż 6-letnie (*Jat 2013*).

### Wnioski

Wobec powyższego, tj. biorąc pod uwagę:

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

– do analizy klinicznej wnioskowanej terapii lekami Kaftrio i Kalydeco u chorych na mukowiscydozę o genotypach F/x wybrano następujące punkty końcowe: przeżywalność/śmiertelność (z uwagi na wymogi AOTMiT), jakość życia (ocena zalecanym narzędziem CFQ-R oraz dodatkowo – inne narzędzia), zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji oraz leczone dożylnie antybiotykami), wydolność płuc (parametry FEV1, ppFEV1, LCI2.5), wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała), stężenie chlorków w pocie, zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych).

Wyniki walidacji punktów końcowych zastępczych (FEV1, BMI/masa ciała, stężenie chlorków w pocie, LCI2.5), poprzez ocenę związku z całkowitym przeżyciem lub całkowitą śmiertelnością przedstawiono w kolejnym rozdziale (rozd. 9.2). Pozostałe wybrane miary wyniku stanowią punkty końcowe istotne klinicznie i nie wymagają walidacji; niemniej, z uwagi na przewidywany brak oceny przeżywalności/śmiertelności w badaniach klinicznych oraz w celu pełniejszego scharakteryzowania wybranych miar skuteczności, w przeglądzie walidacyjnym poszukiwano również wyników dotyczących tego punktu końcowego. Wyniki badań dotyczących związku poszczególnych parametrów klinicznych z innym istotnym klinicznie punktem końcowym – jakością życia, zostały przedstawione, na podstawie wyników opublikowanego przeglądu systematycznego, w rozdziale 3.7.

## 9.2 Związek wybranych punktów końcowych ze śmiertelnością

W celu przeprowadzenia zalecanej wytycznymi AOTMiT walidacji zastępczych punktów końcowych, tj. wskaźnik czynności płuc (FEV1), wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, masa ciała odpowiednia do wieku i wzrostu) i wskaźnik funkcji białka CFTR (stężenie chlorków w pocie) przeprowadzono przegląd badań pierwotnych, w których dokonano statystycznej oceny związku pomiędzy wymienionymi parametrami klinicznymi a śmiertelnością lub przeżywalnością chorych na mukowiscydozę. Z uwagi na charakterystykę docelowej populacji pacjentów (chorzy w wieku  $\geq 6$  lat) do przeglądu włączano badania przeprowadzone na dużych populacjach pacjentów ( $\geq 1000$  osób), obejmujących łącznie dorosłych i dzieci, starsze dzieci ( $\geq 6$  lat), bądź tylko dorosłych; wykluczano badania ograniczone do szczególnych, niereprezentatywnych subpopulacji pacjentów (np. chorzy z mukowiscydozą rozpoznaną w wieku dorosłym, chorzy z cukrzycą). Szczegółowo metodykę przeglądu opisano w załączniku (Załącznik 11.7).

Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 20 badań pierwotnych (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Espel 2018, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett*

2002, McKone 2006, McKone 2015, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanovic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020), z czego 10 badań przeprowadzono na grupach obejmujących >10 tys. osób. Wszystkie włączone badania były badaniami obserwacyjnymi – kohortowymi, opartymi na dużych, ogólnokrajowych rejestrach chorych na mukowiscydozę (USA, Kanada, Wielka Brytania, Francja), zawierających dane demograficzne i kliniczne z momentu rozpoznania, jak również wyniki rutynowej oceny istotnych parametrów klinicznych dokonywanej podczas regularnych wizyt kontrolnych. We wszystkich badaniach ocenę związku poszczególnych parametrów klinicznych ze zmienną zdefiniowaną jako śmiertelność lub przeżywalność (w określonym czasie od dokonania pomiaru) oceniano z uwzględnieniem innych potencjalnych czynników predykcyjnych, wobec czego przyjmowaną metodą analizy statystycznej była wieloczynnikowa analiza regresji. Wnioski odnoszące się do związku poszczególnych parametrów klinicznych (ocenianych jako „czynniki ryzyka” zgonu) ze śmiertelnością lub przeżywalnością wyprowadzono na podstawie kwalifikacji (lub dyskwalifikacji) danego czynnika do ostatecznego modelu, uwzględniającego tylko najlepsze, istotne statystycznie i niezależne predyktory śmiertelności/przeżywalności.

W tabeli poniżej zestawiono końcowe wnioski odnoszące się do oceny związku w/w parametrów klinicznych ze śmiertelnością/przeżywalnością w badaniach uwzględnionych w przeglądzie. Szczegółowe wyniki każdego z badań włączonych do przeglądu (w zakresie poszukiwanych zależności) przedstawiono w załączniku (Załącznik 11.7).

Tabela 40. Wnioski z badań włączonych do przeglądu w zakresie związku ppFEV1, zaostżeń płucnych, stanu odżywienia lub stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych na mukowiscydozę (wg liczebności badanych kohort – od najliczniejszych).

Badanie	Dane	N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością*			
			ppFEV1†	Zaostżenia płucne	BMI/masa ciała/wskaźnik masy ciała dla wieku	Stężenie chlorków w pocie
<i>Liou 2020</i>	Rejestr, USA	29 251	+	+	+	x
<i>Stephenson 2017</i>	Rejestr, USA i Kanada	29 209	+	x	+	x
<i>McKone 2015</i>	Rejestr, USA	25 753	x	x	x	+/-
<i>Rosenfeld 1997</i>	Rejestr, USA	21 047	+	x	-	-
<i>Dasenbrook 2010</i>	Rejestr, USA	19 833	+	-	-	x
<i>Espel 2018</i>	Rejestr, USA	18 893	x	x	x	+/-
<i>McKone 2006</i>	Rejestr, USA	15 651	+	x	+	x
<i>Mayer-Hamblett 2002</i>	Rejestr, USA	14 572	+	+	-	x

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

Badanie	Dane	N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością*			
			ppFEV1†	Zaostrzenia płucne	BMI/masa ciała/wskaźnik masy ciała dla wieku	Stężenie chlorków w pocie
<i>Liou 2001</i>	Rejestr, USA	11 630	+	+	+	–
<i>Ramos 2021</i>	Rejestr, USA	11 542	+	x	+	x
<i>Taylor-Robinson 2020</i>	Rejestr, UK	9741	+	x	x	x
<i>Keogh 2019</i>	Rejestr, UK	6181	+	+	+	x
<i>Stanojevic 2019</i>	Rejestr, Kanada	4993	+	+	–	x
<i>Chamnan 2010</i>	Rejestr, UK	4234	+	x	+	x
<i>Stephenson 2015</i>	Rejestr, Kanada	4221	+	+	+	x
<i>Corey 1996</i>	Rejestr, Kanada	3795	+	x	+/-	x
<i>Aaron 2015</i>	Rejestr, Kanada	3794	+	+	+	x
<i>Nkam 2017</i>	Rejestr, Francja	2096	+	–	+	x
<i>Fogarty 2012</i>	Rejestr, UK	1517	x	x	+	x
<i>Schechter 2020</i>	Rejestr + badanie przesiewowe, USA	1005	+	+	+	x
<b>PODSUMOWANIE</b>			+: 17/17	+: 8/10 –: 2/10	+: 12/17 –: 4/17 +/-: 1/17	+: 0/4 –: 2/4 +/-: 2/4

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

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

Ocenę związku **wydolności płucnej, mierzonej wartością FEV1**, ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych na mukowiscydozę przeprowadzono w 17 badaniach włączonych do przeglądu (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020*). We wszystkich badaniach (z wyjątkiem pracy *Mayer-Hamblett 2002*, w której nie zostało to jasno opisane) w analizach statystycznych uwzględniano wyniki pomiarów FEV1 wyrażonych jako procent wartości należnej (ppFEV1). We wszystkich włączonych badaniach wartość ppFEV1 (oceniana jako wartość zmienna w czasie, zgodnie z kolejnymi pomiarami w ramach rutynowych wizyt kontrolnych) była istotnym statystycznie, niezależnym predyktorem śmiertelności/przeżywalności; na ogół autorzy badań podkreślali bardzo silny związek tego parametru ze zmienną objaśnianą. W badaniach, w których podano wartości względnego ryzyka lub hazardu



zmniejszenie wartości ppFEV1 o 1 punkt procentowy związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka/hazardu zgonu o 3 do 7% (*Chamnan 2010, Corey 1996, McKone 2006, Keogh 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*). Natomiast zmniejszenie ppFEV1 o 10 p.p. związane było z istotnym statystycznie, podnaddwukrotnym zwiększeniem hazardu zgonu; HR = 2,45 (*Dasenbrook 2010*). Ponadto w analizie jednego z badań wyróżniono subpopulację chorych o genotypie F508del/F508del; związek ppFEV1 w tej subpopulacji chorych był podobny do związku obserwowanego w całej populacji chorych na mukowiscydozę; HR przeżycia = 0,94 na każde zmniejszenie ppFEV1 o 1 p.p. vs HR = 0,939 w całej populacji (*Stephenson 2017*).

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

Wpływ zmian w zakresie **wskaźników stanu odżywienia** na śmiertelność/przeżywalność chorych na mukowiscydozę oceniono w 17 badaniach, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-*



*Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*). Parametry te były definiowane w badaniach w sposób zróżnicowany: jako wskaźnik BMI, masa ciała i/lub wskaźnik *z-score* masy ciała dla wieku (oceniane jako zmienne ciągłe lub z kategoryzacją na wagę w normie, niedowagę i nadwagę). Niemniej, pomimo zróżnicowania sposobu oceny, istotny statystycznie związek wskaźnika stanu odżywienia z przeżywalnością/śmiertelnością wykazano w 12 na 17 włączonych badań (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017*), a w jednym badaniu wniosek dotyczący związku tego parametru ze zmienną objaśnianą uznano za niejednoznaczny (*Corey 1996*). W badaniach, w których podano wartości względnego ryzyka lub hazardu, zmniejszenie wartości BMI o 1 kg/m<sup>2</sup> związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka/hazardu zgonu o 12% (*McKone 2006*), a zmniejszenie masy ciała o 1 kg – o 2% (*Keogh 2019*).

**Stężenie jonów chlorkowych w pocie** jako potencjalny predyktor śmiertelności/przeżywalności chorych na mukowiscydozę uwzględniono tylko w czterech badaniach włączonych do przeglądu (*Espel 2018, Liou 2001, McKone 2015, Rosenfeld 1997*). W dwóch badaniach nie stwierdzono istotnego związku tego parametru z przeżyciem/śmiertelnością (*Rosenfeld 1997, Liou 2001*), a wyniki dwóch pozostałych (*Espel 2018, McKone 2015*) nie były jednoznaczne. W badaniu *McKone 2015* wpływ stężenia chlorków wchodził w interakcję z czynnikiem genotypu pacjenta: niższe stężenie chlorków w pocie w momencie rozpoznania choroby było związane z korzyścią w przeżyciu w grupie chorych z mutacjami *CFTR* niesklasyfikowanej pod względem ryzyka, natomiast u chorych zaliczonych do grupy „wysokiego” lub „niskiego” ryzyka związek tego parametru z przeżyciem/śmiertelnością nie był statystycznie istotny. Także w badaniu *Espel 2018* związek stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością był zróżnicowany w zależności od genotypu i klasy funkcjonalnej mutacji genu *CFTR*. Istotny statystycznie związek pomiędzy wyższym stężeniem chlorków w pocie a śmiertelnością wystąpił m.in. u chorych o genotypach F508del/F508del i I507del/F508del (obie mutacje klasy II). Z uwagi na fakt, że każde z włączonych badań opierało się na danych zaczerpniętych z rejestrów, pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, analizie mogła zostać poddana jedynie wartość określona w ramach ustalania rozpoznania mukowiscydozy. Badania nie analizowały zatem wpływu na przeżywalność/śmiertelność zmian stężenia chlorków u danego pacjenta, lecz różnice pomiędzy pacjentami, którzy różnili się wynikiem testu potowego wykonanego w momencie diagnozy – co ogranicza ich przydatność w walidacji zmiany stężenia chlorków w pocie jako punktu końcowego oceny efektywności klinicznej. Walidację zmian w stężeniu jonów chlorkowych w pocie,

z uwzględnieniem wielokrotnych pomiarów u tych samych pacjentów, przeprowadzono natomiast w badaniu *Fidler 2016* (nie włączonym do przeglądu z uwagi na brak oceny związku ze śmiertelnością/przeżywalnością), poprzez ocenę związku zmian w stężeniu chlorków ze zmianą w zakresie silnego, istotnego predyktora śmiertelności – parametru ppFEV1. W badaniu *Fidler 2016* przeprowadzono metaanalizę badań klinicznych, w których chorych na mukowiscydozę przez co najmniej 14 dni stosowano iwakaftor (8 badań klinicznych II i III fazy, obejmujących łącznie 353 pacjentów, z których 338 włączono do metaanalizy; w tym 32% chorych o genotypie F508del/F508del). Stwierdzono, że w ramach żadnego z badań analizowanych odrębnie redukcja stężenia chlorków w pocie nie była istotnie skorelowana z bezwzględną poprawą FEV1 u indywidualnych pacjentów. Natomiast metaanaliza badań wykazała istotną statystycznie korelację stężenia chlorków w pocie z poprawą ppFEV1;  $p < 0,0001$ . Wykazano zatem, że zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie u chorych na mukowiscydozę, stanowiące odpowiedź na leczenie modulatorem CFTR, mogą stanowić biomarker pozwalający na predykcję zmian w czynności płuc na poziomie populacji badań.

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

- FEV1 – wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością parametru FEV1 wyrażanego jako odsetek wartości należnej, tj. ppFEV1 (17/17 badań);
- zaostrzenia płucne – wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (8/10 badań);
- wskaźniki stanu odżywienia (BMI/masa ciała/wskaźnik z-score masy ciała dla wzrostu) – wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (12/17 badań);
- stężenie chlorków w pocie – badania włączone do przeglądu nie są wystarczające do walidacji tego punktu końcowego (badania rejestrowe uwzględniające ten czynnik brały pod uwagę wyłącznie wynik pomiarów dokonanych w ramach rozpoznania mukowiscydozy); odnaleziono badanie walidacyjne, stanowiące metaanalizę badań klinicznych, w których stosowano iwakaftor; w badaniu tym wykazano, że na poziomie populacji badań zmiana stężenia chlorków w pocie związana z otrzymywanym leczeniem jest istotnie skorelowana (pozwala na wiarygodną predykcję) z czynnością płuc, wyrażoną jako zmiana ppFEV1.

### 9.3 Wartości minimalnych zmian istotnych klinicznie

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

W odniesieniu do **oceny jakości życia** narzędziem rekomendowanym u chorych na mukowiscydozę, tj. w kwestionariuszu CFQ-R, wartość MCID określono dla zmiany w domenie oddechowej – na 4,0 punktu u chorych w stanie stabilnym, a u chorych z zaostrzeniem płucnym – na 8,5 punktu (*Quittner 2009*). Wnioskowane leczenie stanowi przewlekłą terapię stosowaną w celu uzyskania generalnej poprawy stanu zdrowia pacjentów (a nie – leczenie zaostrzeń), wobec czego MCID dla poprawy jakości życia w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R (CFQ-R RD; ang. *respiratory domain*) ustalono na poziomie 4 punktów. Wartość MCID dla oceny jakości życia związanej z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych w kwestionariuszu SNOT-22 wyznaczono na 8 punktów (*Chowdhury 2019*). Nie zidentyfikowano natomiast wartości MCID dla zmian QoL ocenianych w kwestionariuszu CFQoL.

W odniesieniu do zmian **natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej**, dowody naukowe zgromadzone w ramach przeglądu walidacyjnego (Załącznik 11.7) wskazują, że nawet najmniejsza zmiana wartości ppFEV1, o jeden punkt procentowy, u pacjenta z mukowiscydozą związana jest z istotną statystycznie poprawą (+1 p.p.) lub pogorszeniem (–1 p.p.) całkowitego przeżycia (zmiana ryzyka zgonu o 3–7%; *Chamnan 2010, Corey 1996, McKone 2006, Keogh 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*); a zmiana ppFEV1 o 10 p.p. modyfikuje ryzyko zgonu aż o 145% (HR = 2,45; *Dasenbrook 2010*). Określenie klinicznie istotnej poprawy FEV1 było jednym z problemów dyskutowanych w ramach warsztatów EMA w 2012 r., prowadzonych w oparciu o dostępne dowody naukowe z udziałem ekspertów w dziedzinie leczenia mukowiscydozy, urzędników EMA oraz przedstawicieli producentów leków i pacjentów. W ramach uzgodnionego stanowiska stwierdzono, że – z uwagi na związek FEV1 ze śmiertelnością – potencjalnie istotna klinicznie jest jakakolwiek istotna statystycznie różnica, względem placebo, jak i aktywnej terapii, przy czym ocenie powinna podlegać zarówno uzyskana poprawa, jak i jej utrzymywanie się w czasie. Ostatecznie jako podstawę do określenia wielkości MCID zaproponowano wielkość odpowiadającą wielkości średniego rocznego spadku FEV1 u chorych. Wg danych dostępnych uczestnikom

dyskusji wartość ta była oceniana na 5,8% lub 6,3% (EMA 2012); bardziej aktualne dane wskazują na niższe wartości (1,5% u chorych z niewydolnością trzustki – Wielka Brytania; Caley 2020). W rekomendacjach AOTMiT wydanych dla innych terapii mukowiscydozy modulujących funkcję CFTR, wskazano z kolei na brak zgodności pomiędzy dokumentami zagranicznych agencji HTA w odniesieniu do wartości MCID dla poprawy w ppFEV1 (wg CADTH –  $\geq 5\%$ ; wg PBAC –  $\geq 10\%$ ) oraz brak jednolitego stanowiska ekspertów klinicznych w tej kwestii (REK AOTMiT Kalydeco 2019, REK AOTMiT Orkambi 2019). Do wątpliwości AOTMiT względem różnicy w wyniku oceny ppFEV1 stanowiącego zmianę klinicznie istotną odnieśli się jednak, we wspólnym stanowisku, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc Dzieci, a także eksperci Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i licznych organizacji pacjentek (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019). We wspomnianym stanowisku wyjaśniono, że w przypadku mukowiscydozy za sukces terapeutyczny uznawane jest utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub przynajmniej zahamowanie tempa spadku wartości spirometrycznych, a poprawa funkcji płuc wyrażona przez co najmniej 10% wzrost wartości wskaźników spirometrycznych świadczy o „wyjątkowo wysokiej skuteczności leku” (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019). Ostatecznie zatem uznano, że wartość MCID dla zmiany w ppFEV1 nie została dotychczas jednoznacznie określona. Interpretując wyniki badań należy jednak mieć na uwadze, że (na co zwracają uwagę cytowani wyżej eksperci i konsultanci) już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie, a nawet zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych może być uznane za sukces w leczeniu chorych na mukowiscydozę, natomiast wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii.

W przypadku oceny LCI2.5 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).

Wartość MCID dla zmiany w zakresie wskaźników odżywienia u chorych na mukowiscydozę zidentyfikowano dla zmiany wartości wskaźnika BMI. Za analizą weryfikacyjną AOTMiT przyjęto MCID dla BMI wielkości  $0,3 \text{ kg/m}^2$  (AWA Orkambi 2019).

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

## 9.4 Podsumowanie wyboru punktów końcowych

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

1. Istotne klinicznie punkty końcowe, dotyczące mukowiscydozy i jej przebiegu:
  - przeżywalność / śmiertelność;
  - jakość życia (domena oddechowa CFQ-R oraz inne raportowane parametry jakości życia);
  - zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami);
  - zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych).
2. Inne punkty końcowe o wykazanym, istotnym statystycznie związku ze śmiertelnością/przeżywalnością w populacji chorych na mukowiscydozę, odzwierciedlające medycznie istotne aspekty mukowiscydozy:
  - wydolność płuc oceniana poprzez zmianę ppFEV1 lub FEV1 (punkt końcowy uznawany przez EMA za istotny klinicznie; dodatkowo – inne raportowane parametry spirometryczne w tym LCI2.5);
  - wskaźniki stanu odżywienia (BMI lub masa ciała; dodatkowo – inne raportowane wskaźniki odżywienia);
  - stężenie jonów chlorkowych w pocie.

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

Tabela 41. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy [MCID – jeśli dotyczy]	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżywalność /śmiertelność	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do śmiertelności	Krytyczny	Mukowiscydoza jest chorobą prowadzącą do przedwczesnego zgonu*
Jakość życia [zmiana $\geq 4$ pkt – CFQ-R RD; $\geq 8$ pkt – SNOT]	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do jakości życia	Krytyczny	Mukowiscydoza jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych
Zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami)	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby (pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru odkrztuszonej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności; możliwe krwiopłucie, utrata łąknienia)</li> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej)</li> <li>• <u>wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/ przeżywalnością**</u></li> <li>• wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen†</li> </ul>
Wydolność płuc w ocenie spirometrycznej (FEV1, ppFEV1) [MCID – nie ustalono***]	<u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. przewlekłych, postępujących zmian w układzie oddechowym; niewydolność oddechu stanowi główną przyczynę zgonu chorych na mukowiscydozę</li> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej)</li> <li>• parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej</li> <li>• punkt końcowy rekomendowany jako „istotny klinicznie” w wytycznych EMA</li> <li>• punkt końcowy wskazywany jako właściwy wskaźnik skuteczności w zakresie stanu układu oddechowego przez konsultantów krajowych, ekspertów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i stowarzyszenia chorych</li> <li>• <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/ przeżywalnością††</u></li> <li>• wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen†</li> </ul>
Wskaźniki stanu odżywienia (masa ciała, BMI) [BMI: zmiana $\geq 0,3$ kg/m <sup>2</sup> ]	<u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (śmiertelnością)	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. niedożywienia powodowanego niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki</li> </ul>

Punkt końcowy [MCID – jeśli dotyczy]	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
	w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego		<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (zapobieganie niedożywieniu)</li> <li>• parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej</li> <li>• <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością</u><sup>^</sup></li> <li>• wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie wybranych domen<sup>†</sup></li> </ul>
Stężenie chlorków w pocie [cel: <60 mmol/l]	Punkt końcowy odzwierciedlający istotne aspekty problemu zdrowotnego, skorelowany z istotnym predyktorem śmiertelności (ppFEV1)	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy odnoszący się do mechanizmu przyczynowego choroby, tj. dysfunkcji białek CFTR transportujących jony chloru przez błonę komórkową; obecność dwóch mutacji z klasy I-III (w tym F508del i MF) prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego</li> <li>• podwyższone stężenie chlorków w pocie stanowi jedno z kluczowych kryteriów rozpoznania mukowiscydozy (≥60 mmol/l)</li> <li>• punkt końcowy umożliwiający ocenę aktywności białka CFTR (jako transportera jonów chlorkowych), a zatem stanowiący bezpośrednią miarę siły przyczynowego działania wnioskowanej terapii</li> <li>• parametr poddany walidacji jako punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających skuteczność modulatora CFTR, poprzez istotną korelację z poprawą ppFEV1<sup>^^</sup></li> </ul>
Zdarzenia niepożądane	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>	Krytyczny	Wnioskowana terapia będzie prowadzona przewlekłe, jednocześnie z innymi farmakoterapiami, stosowanymi objawowo

\* z uwagi na czas trwania choroby (przeżycia kilkunastoletnie i dłuższe) wymagany okres obserwacji przekracza możliwy horyzont badań klinicznych (i obserwacyjnych - dla leku zarejestrowanego w 2019 r.) – punkt końcowy uwzględniono jednak wśród poszukiwanych wyników ze względu na zalecenia AOTMiT dotyczące wyboru punktów końcowych do analizy klinicznej (AOTMiT 2016);

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

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

† zgodnie z wynikami przeglądu opublikowanego systematycznego Habib 2015 (patrz też rozdz. 3.7);

†† wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (16/16) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020);

<sup>^</sup> wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 11 na 16 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017)

<sup>^^</sup> duże badania rejestrowe brały pod uwagę wyłącznie wynik pomiarów stężenia chlorków w pocie dokonanych w ramach rozpoznania mukowiscydozy, wobec czego wyniki przeglądu walidacyjnego nie umożliwiają oceny związku tego punktu końcowego ze śmiertelnością/przeżywalnością; niemniej w metaanalizie badań klinicznych (Fidler 2016) wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

---

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



## 10 Zakres analiz

### 10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor, stosowanej w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu *CFTR*. Ocena efektywności klinicznej zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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

Tabela 42. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej terapii Kaftrio + Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu – przegląd systematyczny badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i> )	<p>Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją <i>F508del</i> 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"> <li>homozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i> genu <i>CFTR</i> (F/F) w wieku 6-11 lat lub</li> <li>heterozygotyczni z mutacją <i>F508del</i> i mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF) w wieku 6-11 lat lub</li> </ul>	dzieci w wieku < 6 lat

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu *CFTR*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją funkcji rezydualnej genu <i>CFTR</i> (F/RF) w wieku <math>\geq 6</math> lat lub</li> <li>heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją bramkowania genu <i>CFTR</i> (F/G) w wieku <math>\geq 6</math> lat lub</li> <li>heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją genu <i>CFTR</i> nieskasyfikowaną jako MF, RF lub G, w wieku <math>\geq 6</math> lat</li> </ul> <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>	
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	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)	Inne terapie – dopuszczono leczenie skojarzone eleksakaftorem, tezakaftorem iwakaftorem podawanymi w oddzielnych tabletkach, pod warunkiem zgodności dawkowania oraz częstości podawania poszczególnych leków
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja F/F 6-11 lat oraz F/RF <math>\geq 6</math> lat: Terapia skojarzona tezakaftor/iwakaftor w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Symkevi i Kalydeco [TEZ/IVA] + SoC;</li> <li>Populacja F/G <math>\geq 6</math> lat: Monoterapia iwakaftor w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystyce produktu leczniczego Kalydeco [IVA + SoC]</li> <li>Populacja F/MF 6-11 lat oraz F/inna <math>\geq 6</math> lat: Leczenie standardowe (objawowe) SoC.</li> </ul> <p>W każdej sytuacji dopuszczone jest dodanie placebo jako komparatora, celem zaślepienia ocenianej interwencji.</p> <p>W przypadku populacji, gdzie obecna jest refundacja modulatorów CFTR (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 <math>\geq 12</math> lat oraz F/MF <math>\geq 12</math> lat) oraz dla TEZ/IVA + IVA (F/F <math>\geq 12</math> lat). Należy mieć bowiem na uwadze charakter ocenianej jednostki chorobowej (choroba rzadka), konieczność dożywotniego prowadzenia leczenia, zróżnicowanie prowadzonej oceny (populacje</p>	<p>Inne terapie, nie określone jako standardowe leczenie</p> <p>Dawkowanie modulatorów CFTR niezgodne z zarejestrowanym</p>

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	o różnych genotypach, różne komparatory, różne grupy wiekowe) i możliwość wykonania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim, co prowadzi do konieczności oceny wszystkich dostępnych dowodów klinicznych w obrębie populacji rejestracyjnej i wyróżnieniem wyników w nowej populacji refundacyjnej.	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżywalność / śmiertelność</li> <li>• jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach)</li> <li>• zaostżenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami)</li> <li>• wydolność płuc (ppFEV1, FEV1, inne parametry spirometryczne)</li> <li>• wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, inne wskaźniki stanu odżywienia)</li> <li>• stężenie jonów chlorkowych w pocie</li> <li>• zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych)</li> </ul>	Parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i> )	<p>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</p> <p><u>W ramach własnego porównania pośredniego zaplanowano włączenie jedynie badań RCT</u></p>	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

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

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor stosowanej w terapii mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu

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

CFTR, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

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

## 10.2 Analiza ekonomiczna

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

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

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

## 10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

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

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

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

## 11 Załączniki

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

Tabela 43. Mutacje kwalifikowane jako mutacje minimalnej funkcji (MF) wg protokołu badania klinicznego VX17-445-102 (Middleton 2019).

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Mutacje MF- kategorie		Mutacje				
		365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
		394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
		442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
		444delA	1259insA	2183AA→G (2183delAA→G)	3007delG	4016insT
		457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
		541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
		574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
		663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
		849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
		935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
	Duże (>3 nukleotydów) insercje/delecje (ins/del) przesuwające ramkę odczytu ( <i>frameshift mutations</i> )	CFTRdele1	CFTRdele16-17b	1461ins4		
		CFTRdele2	CFTRdele17a,17b	1924del7		
		CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18	2055del9→A		
		CFTRdele2-4	CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA		
		CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2372del8		
		CFTRdele4-7	CFTRdele21	2721del11		
		CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2991del32		
		CFTR50kdel	CFTRdele22,23	3121-977_3499+248del2515		
		CFTRdup6b-10	124del23bp	3667ins4		
		CFTRdele11	602del14	4010del4		
		CFTRdele13,14a	852del22	4209TGTT→AA		
		CFTRdele14b-17b	991del5			
Mutacje zmiany sensu ( <i>missense mutations</i> ) i delecje bez zmiany ramki odczytu ( <i>in-frame deletion mutations</i> )		Mutacje zmiany sensu ( <i>missense mutations</i> ) nie odpowiadające <i>in vitro</i> na tezakafktor, iwakafktor lub kombinację tezakafktor/iwakafktor, przy PI <sup>^</sup> >50% i stężeniu chlorków w pocie >86 mmol/litr <sup>‡</sup>	A46D <sup>†</sup> G85E R347P L467P <sup>†</sup>	I507del V520F A559T <sup>†</sup> R560T	R560S A561E Y569D <sup>†</sup> L1065P	R1066C L1077P <sup>†</sup> M1101K N1303K

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

<sup>†</sup> Dane niepublikowane (za: *Middleton 2019*)

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

## 11.2 Mutacje bramkowania oraz mutacje funkcji rezydualnej wg protokołu badania klinicznego w populacji F/GF oraz F/RF

Tabela 44. Mutacje kwalifikowane jako mutacje bramkowania (GF) i mutacje funkcji rezydualnej (RF) wg protokołu badania klinicznego VX18-445-104 (Barry 2021).

Mutacje GF oraz RF	Mutacje		
w grupie komparatora IVA	R117H	G551D	G1244E
	G178R	G551S	S1251N
	S549N	G1069R	S1255P
	S549R	R1070Q	G1349D
w grupie komparatora TEZ/IVA	711+3A>G	R117C	S977F
	2789+5G>A	E193K	F1052V
	3272-26A>G	L206W	K1060T
	3849+10kbC>T	R347H	A1067T
	E56K	R352Q	R1070W
	P67L	A455E	F1074L
	R74W	D579G	D1152H
	D110E	E831X	D1270N
	D110H	S945L	

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



### 11.3 Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej (zachowano kolejność prezentacji poszczególnych dokumentów w rozdziale 3.9.1). Towarzystwa naukowe / panele eksperckie nieujęte w poniższej tabeli nie zdefiniowały kategorii dowodów naukowych ani rekomendacji w cytowanych dokumentach.

Tabela 45. Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych.

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

## 11.4 Obowiązujący program lekowy

Tabela 46. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem mukowiscydozy, którzy spełniają jednocześnie niżej przedstawione warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pisemna zgoda pacjenta na udział w programie;</li> <li>2) do leczenia iwakaftorem w monoterapii kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym wystąpieniem jednej z poniżej wymienionych mutacji, 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 u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych;</li> <li>3) do leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 2 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> na obu allelach;</li> <li>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 <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;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie leków zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych aktualnych na dzień wydania decyzji refundacyjnych.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1.1. W okresie do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) test potowy;</li> <li>2) badanie spirometryczne (u chorych, u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu);</li> <li>3) aminotransferaza alaninowa;</li> <li>4) aminotransferaza asparaginowa;</li> <li>5) stężenie bilirubiny w surowicy krwi;</li> <li>6) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła;</li> <li>7) konsultacja okulistyka u pacjentów &lt;18rż.</li> </ol> <p>1.2. W okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie obrazowe klatki piersiowej.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) test potowy po 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>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;</li> </ol>

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*

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) do leczenia eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 12 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu <i>CFTR</i>.</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>		<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 &lt;18rż;</p> <p>6) pomiar ciśnienia tętniczego na każdej wizycie kontrolnej – dotyczy wyłącznie leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem.</p>
<p><b>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b></p>		<p><b>3. Monitorowanie programu</b></p>
<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>		<p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).</p> <p>2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) zgodnie z opisem programu i wymogami NFZ.</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> <p>1) Obecność, lub zarejestrowanie w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pacjenta w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy oraz rzetelne i terminowe wprowadzanie danych wymaganych przez protokół Rejestru.</p>
<p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p>		
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego, doświadczonego w leczeniu chorych z mukowiscydozą, decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.</p>		
<p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p>		

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>2) stan po przeszczepieniu płuc;</li> <li>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);</li> <li>4) okresowe przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia interakcji z innymi lekami – zgodnie z ChPL poszczególnych produktów;</li> <li>5) ciężkie zaburzenia funkcjonowania wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) – dotyczy wyłącznie terapii eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem;</li> <li>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);</li> <li>7) wycofanie zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych;</li> </ol>		

**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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
8) uporczywe zaniedbywanie zaleceń terapeutycznych lekarza prowadzącego.		

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

## 11.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 47. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>5. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem mukowiscydozy, którzy spełniają jednocześnie niżej przedstawione warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pisemna zgoda pacjenta na udział w programie;</li> <li>2) do leczenia iwakaftorem w monoterapii kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym wystąpieniem jednej z poniżej wymienionych mutacji, 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 u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych;</li> <li>3) do leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 2 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> na obu allelach;</li> <li>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 <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;</li> </ol>	<p><b>2. Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie leków zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych aktualnych na dzień wydania decyzji refundacyjnych.</p>	<p><b>4. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>4.1. W okresie do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) test potowy;</li> <li>2) badanie spirometryczne (u chorych, u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu);</li> <li>3) aminotransferaza alaninowa;</li> <li>4) aminotransferaza asparaginowa;</li> <li>5) stężenie bilirubiny w surowicy krwi;</li> <li>6) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła;</li> <li>7) konsultacja okulistyczna u pacjentów &lt;18rż.</li> </ol> <p>4.2. W okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie obrazowe klatki piersiowej.</li> </ol> <p><b>5. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) test potowy po 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>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;</li> </ol>

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*

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) do leczenia eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem kwalifikowani są chorzy w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu <i>CFTR</i>.</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> <p><b>6. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przeciwwskazania do udziału w programie wynikające z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym;</li> <li>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).</li> </ol> <p><b>7. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego, doświadczonego w leczeniu chorych z mukowiscydozą, decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.</p> <p><b>8. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>3) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>4) aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny po 3, 6, 9 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w roku;</li> <li>5) konsultacja okulistyczna raz w roku u pacjentów &lt;18rż;</li> <li>6) pomiar ciśnienia tętniczego na każdej wizycie kontrolnej – dotyczy wyłącznie leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem.</li> </ol> <p><b>6. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).</li> <li>2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) zgodnie z opisem programu i wymogami NFZ.</li> <li>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> <li>2) Obecność, lub zarejestrowanie w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pacjenta w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy oraz rzetelne i terminowe wprowadzanie danych wymaganych przez protokół Rejestru.</li> </ol>

**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*

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>2) stan po przeszczepieniu płuc;</p> <p>3) aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparagino- wej 5-krotnie większa od górnej granicy normy lub 3- krotnie większa od górnej granicy normy z jednocze- snym podwyższeniem stężenia bilirubiny 2-krotnie po- wyżej 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 eleksakto- fotem/ 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 zaniedbywanie zaleceń terapeutycznych lekarza prowadzącego.</p>		

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



## 11.6 Produkty lecznicze i dietetyczne refundowane w docelowej populacji chorych

W tabelach poniżej wykazano leki oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które mogą zostać zastosowane w ramach refundacji w docelowej grupie pacjentów, tj. chorych na mukowiscydozę w wieku  $\geq 6$  lat, o genotypie F508del/dowolna mutacja (F/x), wraz z określeniem sposobu i poziomu finansowania (wg MZ 20/04/2022). W kolejnych tabelach zamieszczono informacje dotyczące: leków refundowanych na receptę (wykaz A1), środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych na receptę (wykaz A2) oraz leków dostępnych w programie lekowym (wykaz B3).

Tabela 48. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A1. Leki refundowane na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 20/04/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<b>Antybiotyki doustne</b>											
<i>Azithromycinum</i>	Azibiot, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,07	15,82	18,42	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	13,96
<i>Azithromycinum</i>	Azimycin, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,36	19,28	21,88	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	17,42
<i>Azithromycinum</i>	Azimycin, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	13,94	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	9,48

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Azithromycinum	Azithromycin Genoptim, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,53	6,86	9,46	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	5,00
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,94	13,59	15,92	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	12,28
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	21,28	22,34	26,28	14,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	18,99
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	24,84	26,08	31,23	21,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	20,29
Azithromycinum	AzitroLEK, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	31,32	32,89	38,81	27,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	25,14
Azithromycinum	AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	13,93	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	9,47

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<i>Azithromycinum</i>	AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	11,91	14,51	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	10,05
<i>Azithromycinum</i>	AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,82	18,71	21,31	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	16,85
<i>Azithromycinum</i>	AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	13,93	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	9,47
<i>Azithromycinum</i>	AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	11,91	14,51	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	10,05
<i>Azithromycinum</i>	AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	18,48	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	14,02
<i>Azithromycinum</i>	Azitrox 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,25	10,76	13,36	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	8,90
<i>Azithromycinum</i>	Azycyna, granulata do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,65	17,48	21,42	14,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	14,13

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Azithromycinum	Azycyna, granulata do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	30 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	19,76	20,75	25,90	21,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	14,96
Azithromycinum	Azycyna, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,85	19,79	22,39	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	17,93
Azithromycinum	Azycyna, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,25	10,76	13,36	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	8,90
Azithromycinum	Macromax, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,96	9,41	12,01	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	7,55
Azithromycinum	Nobaxin, tabl. powł., 500 mg	2 szt. (w blisterze)	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	12,63	5,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	9,66
Azithromycinum	Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	13,50	14,18	16,51	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	12,87
Azithromycinum	Sumamed, tabl. powł., 125 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,98	20,98	22,38	4,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	20,15

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,44	20,41	23,01	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	18,55
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,44	20,41	23,01	8,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	18,55
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed forte, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	23,76	24,95	28,88	14,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	21,59
<i>Azithromycinum</i>	Sumamed forte, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	34,13	35,84	41,00	21,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	mukowiscydoza	50%	30,06
Antybiotyki wziewne											
<i>Colistinum</i>	Colistin TZF, liofilizat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU	20 fiol.	106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna	324,00	340,20	361,21	361,21	Mukowiscydoza	<1>pierwotna dyskineza rzęsek; <2>zakażenia dolnych dróg oddechowych - profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza	ryczałt	3,20

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Leki mukolityczne											
Dornasum alfa	Pulmozyme, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	30 amp.a 2,5 ml	205.2, Leki mukolityczne - dornaza alfa	2256,12	2368,93	2427,04	2427,04	Mukowiscydoza	pierwotna dyskineza rzęsek	ryczałt	3,20
Leki wziewne rozszerzające oskrzela											
<i>Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum</i>	Berodual N, aerozól inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 dawek	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	24,61	25,84	30,31	19,30	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	30%	16,80
<i>Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum</i>	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,09	18,99	21,71	9,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	15,26
<i>Ipratropii bromidum</i>	Atrodil, aerozól inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	14,13	14,84	19,31	19,30	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	3,57
<i>Ipratropii bromidum</i>	Atrovent, płyn do inhalacji z	1 but.po 20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty	11,55	12,13	14,85	9,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	8,40

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	nebulizatora, 250 µg/ml		jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu								
<i>Ipratropii bromidum</i>	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	14,12	14,83	19,30	19,30	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	3,56
<b>Enzymy trzustkowe</b>											
<i>Enzyma pancreatis</i>	Kreon 25 000, kaps. dojel., 25000 J.Ph.Eur.Lipazy	50 szt. (1 but.po 50 szt.)	13.0, Enzymy trzustkowe	47,41	49,78	57,77	45,35	Mukowiscydoza; Stan po resekcji trzustki		bezpłatny do limitu	12,42
<i>Pancreatinum</i>	Lipancrea 16 000, kapsułki, 16000 j.Ph. Eur. Lipazy	60 szt.	13.0, Enzymy trzustkowe	26,77	28,11	34,83	34,83	<1>Mukowiscydoza; Stan po resekcji trzustki		bezpłatny do limitu	0,00
<b>Kwas ursodeoksycholowy</b>											
<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	Proursan, kaps., 250 mg	90 szt.	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy	80,89	84,93	95,76	77,26	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby	cholestaza ciężarnych	30%	41,68

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy	66,96	70,31	81,84	81,84	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby	cholestaza ciężarnych	30%	24,55
<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	50 szt.	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy	33,48	35,15	42,92	42,92	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby	cholestaza ciężarnych	30%	12,88

Tabela 49. Produkty dietetyczne refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 20/04/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Dieta	Infatrini, płyn	3000 ml (24 x 125 ml)	250.1, Dieta stosowana w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i dzieci do 6 r.ż.	135,00	141,75	154,33	96,50	Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż. – mukowiscydoza, choroby nowotworowe, wrodzone wady serca		ryczałt	61,03
Dieta	Infatrini Powder, proszek	400 g	250.1, Dieta stosowana w niedożywieniu związanym	51,80	54,39	64,33	64,33	Postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż. – mukowiscydoza,		ryczałt	3,20

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
			z chorobą u niemowląt i dzieci do 6 r.ż.					choroby nowotworowe, wrodzone wady serca			
Dieta wysokoe-nergetyczna	Fortimel Max o smaku truskawkowym, płyn	4 but.po 300 ml	217.5, Dieta stosowana w mukowiscydozie	41,50	43,58	52,44	52,44	Mukowiscydoza		ryczałt	3,20
Dieta wysokoe-nergetyczna	Fortimel Max o smaku waniliowym, płyn	4 but.po 300 ml	217.5, Dieta stosowana w mukowiscydozie	41,50	43,58	52,44	52,44	Mukowiscydoza		ryczałt	3,20

Tabela 50. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 20/04/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Antybiotyki wziewne									
Levofloxacinum	Quinsair, roztwór do nebulizacji, 240 mg	56 amp.	1234.0, Lewofloksacyna	10746,00	11283,30	11283,30	B.27.	bezpłatny	0
Tobramycinum	Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml	56 poj.po 4 ml	1081.0, Tobramycinum	6037,20	6339,06	4876,20	B.27.	bezpłatny	0
Tobramycinum	Tobramycin Via pharma, roztwór do nebulizacji, 300 mg/5 ml	56 amp. 5 ml	1081.0, Tobramycinum	4644,00	4876,20	4876,20	B.27.	bezpłatny	0
Tobramycinum	Tobramycyna SUN, roztwór do nebulizacji, 300 mg/5 ml	56 amp. 5 ml	1081.0, Tobramycinum	2916,00	3061,80	3061,80	B.27.	bezpłatny	0
Ivacaftorum	Kalydeco, tabl. powł., 150 mg	28 szt.	1216.0, Iwakaftor	27103,63	28458,81	28458,81	B.112.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Ivacaftor	Kalydeco, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	1216.0, Iwakaftor	67176,00	70534,80	70534,80	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor	Kalydeco, granuląt w saszetce, 50 mg	56 szt.	1216.0, Iwakaftor	67176,00	70534,80	70534,80	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor	Kalydeco, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	1216.0, Iwakaftor	27103,63	28458,81	28458,81	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor	Kalydeco, granuląt w saszetce, 75 mg	56 szt.	1216.0, Iwakaftor	67176,00	70534,80	70534,80	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor + Lumacaftor	Orkambi, granuląt, 125+100 mg	56 sasz.	1216.1, Iwakaftor, lumakaftor	48511,44	50937,01	50937,01	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor + Lumacaftor	Orkambi, granuląt, 188+150 mg	56 sasz.	1216.1, Iwakaftor, lumakaftor	48511,44	50937,01	50937,01	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor + Tezacaftor	Symkevi, tabl. powl., 150+100 mg	28 szt.	1216.2, Iwakaftor, tezakaftor	21234,93	22296,68	22296,68	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor + Tezacaftor	Symkevi, tabl. powl., 75+50 mg	28 szt.	1216.2, Iwakaftor, tezakaftor	21234,93	22296,68	22296,68	B.112.	bezpłatny	0
Ivacaftor + Tezacaftor + Eleksacaftor	Kaftrio, tabl. powl., 75+50+100 mg	56 szt.	1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor	47389,85	49759,34	49759,34	B.112.	bezpłatny	0

**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

## 11.7 Opis komparatorów

Poniższy opis dotyczy produktu leczniczego Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) i opracowano go w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego – stan na dzień 22 marca 2022 r. (*ChPL Symkevi 2022* z dnia 9 marca 2022 r.). Opis produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor), który jest stosowany w skojarzeniu z lekiem Symkevi zaprezentowano w rozdziale 6.1.1.

Tabela 51. Opis komparatorów – charakterystyka produktu leczniczego Symkevi.

Wnioskowane preparaty:		<i>Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane</i> <i>Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane</i>
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry Dublin 9, D09 T665 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1306/001 EU/1/18/1306/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 października 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	9 marca 2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego
Kod ATC		R07AX31
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> <u>Mechanizm działania</u> Tezakaftor jest wybiórczym korektorem CFTR, który wiąże się z pierwszą domeną obejmującą błonę (ang. <i>first membrane spanning domain</i> , MSD-1) białka CFTR. Tezakaftor ułatwia przetwarzanie i transport na poziomie komórkowym normalnych oraz wielu zmutowanych postaci białka CFTR (w tym

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

Wnioskowane preparaty:	<i>Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane</i> <i>Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane</i>
	<p>F508del-CFTR), zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki, co prowadzi do zwiększenia transportu jonów chlorkowych w warunkach <i>in vitro</i>.</p> <p>Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (wpływa na bramkowanie), zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Aby iwakaftor mógł działać, białko CFTR musi być obecne na powierzchni komórki.</p> <p>Iwakaftor może wzmacniać działanie białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki dzięki tezakafatorowi, prowadząc do dodatkowego zwiększenia transportu jonów chlorkowych w porównaniu z dowolną z tych substancji czynnych podawanych w monoterapii. Substancje czynne w skojarzeniu działają na nieprawidłowe białko CFTR, zwiększając ilość i aktywność białka CFTR na powierzchni komórek i w następstwie zwiększając grubość warstwy płynu na powierzchni tkanek układu oddechowego oraz częstość ruchu rzęsek komórek ludzkiego nabłonka oskrzelowego w badaniach <i>in vitro</i> (ang. <i>human bronchial epithelial cells</i>, HBE) pochodzących od pacjentów chorych na mukowiscydozę, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i>. Dokładne mechanizmy, dzięki którym tezakafator usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, są nieznane.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><u>Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie</u></p> <p>W badaniu 661-106 (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i>) różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie między produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a placebo wynosiła -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8; nominalna wartość <math>p &lt; 0,0001^*</math>).</p> <p>W badaniu 661-108 (pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i> i z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR) różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. włącznie wynosiła -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3; nominalna wartość <math>p &lt; 0,0001^*</math>) między produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a placebo oraz -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3; nominalna wartość <math>p &lt; 0,0001^*</math>) między iwakaftorem a placebo.</p> <p>W badaniu 661-115 (pacjenci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i> i drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR) średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w trakcie leczenia od początku badania do tygodnia 8. wynosiła -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3; nominalna wartość <math>p &lt; 0,0001</math>). W analizach podgrup u pacjentów z genotypem F/F średnia bezwzględna zmiana stężenia wynosiła -12,9 mmol/l (95% CI: -16,0; -9,9), a u pacjentów z genotypem F/RF średnia bezwzględna zmiana stężenia wynosiła -10,9 mmol/l (95% CI: -20,8; -0,9).</p> <p>*Nominalna wartość <math>p</math> określona w procedurze testów hierarchicznych.</p> <p>W badaniu 661-116 część A pacjenci (w wieku co najmniej 6 lat) pochodzili z badań 661-113 część B i 661-115. Zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie obserwowane w badaniu 661-113 część B oraz w badaniu 661-115 utrzymywały się przez 96 tygodni leczenia produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem. W 96. tygodniu średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do wartości początkowej w poprzedzającym badaniu, oznaczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -16,2 mmol/l (95% CI: -21,9; -10,5) u pacjentów pochodzących z badania 661-113 część B i -13,8 mmol/l (95% CI: -17,7; -9,9) u pacjentów pochodzących z badania 661-115.</p> <p><u>Badanie EKG</u></p> <p>Ani tezakafator, ani iwakaftor nie powodują wydłużenia odstępu QTcF u zdrowych pacjentów przy trzykrotności dawki terapeutycznej.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wnioskowane preparaty:

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane  
Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane**Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka tezakafтору i iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. W przypadku dawkowania tezakafтору raz na dobę i iwakaftoru dwa razy na dobę u pacjentów chorych na mukowiscydozę stężenia tezakafтору i iwakaftoru w osoczu osiągają stan stacjonarny odpowiednio w ciągu 8 dni oraz 3 do 5 dni po rozpoczęciu leczenia. W stanie stacjonarnym współczynnik kumulacji wynosi w przybliżeniu 2,3 dla tezakafтору i 3,0 dla iwakaftoru. Ekspozycja na tezakaftor (podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy zwiększających się dawkach od 10 mg do 300 mg raz na dobę. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne tezakafтору i iwakaftoru w stanie stacjonarnym przedstawiono w tabeli 8 ChPL.

Wchłanianie

Mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego ( $t_{max}$ ) tezakafтору po podaniu pojedynczej dawki zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku wynosiła około 4 godzin (2 do 6 godzin). Mediana (zakres) wartości  $t_{max}$  iwakaftoru po spożyciu posiłku wynosiła około 6 godzin (3 do 10 godzin). Wartość AUC tezakafтору nie zmieniła się w przypadku podawania z pokarmami zawierającymi tłuszcze w porównaniu z podaniem na czczo. Wartość AUC iwakaftoru w przypadku podawania go w skojarzeniu z tezakafteorem zwiększyła się około trzykrotnie w przypadku podawania razem z pokarmami zawierającymi tłuszcze. Produkt leczniczy Symkevi i iwakaftor należy więc podawać razem z pokarmami zawierającymi tłuszcze.

Dystrybucja

Tezakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z albuminami. Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z  $\alpha$ -1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Po podawaniu doustnym tezakafтору w dawce 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg co 12 godzin u pacjentów chorych na mukowiscydozę po spożyciu posiłku średnia ( $\pm$  SD) wartość pozornej objętości dystrybucji tezakafтору i iwakaftoru wynosiła odpowiednio 271 (157) l i 206 (82,9) l. Ani w przypadku tezakafтору, ani iwakaftoru nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.

Metabolizm

Tezakaftor jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* sugerowały, że tezakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i CYP3A5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tezakafтору znakowanego izotopem  $^{14}C$  zdrowym uczestnikom pfcii męskiej związku M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami tezakafтору obecnymi w krążeniu u ludzi, odpowiadając kolejno za 15%, 31% i 33% całkowitej radioaktywności. W stanie stacjonarnym ekspozycja na każdy z metabolitów M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ jest w przybliżeniu 1,5 raza większa niż ekspozycja na tezakaftor. M1-TEZ ma podobną siłę działania do tezakafтору i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-TEZ jest dużo mniej czynny farmakologicznie niż tezakaftor lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji tezakafтору. Iwakaftor także jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i CYP3A5. Dwoma, głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1-IVA i M6-IVA. M1-IVA ma około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. Nie uważa się, aby M6-IVA był farmakologicznie czynny.

Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4\*22 na ekspozycję na tezakaftor i iwakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki tezakafтору lub iwakaftoru. Brak dostępnych danych na temat pacjentów z homozygotycznym genotypem CYP3A4\*22.

Eliminacja

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

## Wnioskowane preparaty:

*Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane*  
*Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane*

Po podawaniu doustnym tezakaftoru w dawce 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg co 12 godzin u pacjentów chorych na mukowiscydozę po spożyciu posiłku średnia ( $\pm$  SD) wartość pozornego klirensu tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła odpowiednio 1,31 (0,41) i 15,7 (6,38) l/h. Po podawaniu pacjentom chorym na mukowiscydozę tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w stanie stacjonarnym średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła w odpowiednio około 156 (52,7) godzin i 9,3 (1,7) godziny. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ była podobna do wartości obserwowanej w przypadku związku macierzystego. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M1-IVA i M6-IVA wynosiła odpowiednio 11,3 (2,12) h i 14,4 (6,14) h. Po podaniu doustnym tezakaftoru znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  większość dawki (72%) była wydalana z kałem (w postaci niezmienionej lub jako metabolit M2-TEZ), a około 14% z moczem (w większości jako metabolit M2-TEZ), co dawało całkowity odzysk równy 86% w czasie do 21 dni po podaniu dawki. Mniej niż 1% podanej dawki było wydalane z moczem jako tezakaftor w niezmienionej postaci, co wskazuje, że wydalenie nerkowe nie jest główną drogą eliminacji tezakaftoru u ludzi. Po podaniu doustnym iwakaftoru w monoterapii większość dawki iwakaftoru (87,8%) była eliminowana z kałem po uprzedniej biotransformacji. W nieznacznym stopniu iwakaftor był wydalany z moczem w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, od 7 do 9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC o około 36% i Cmax o 10% w przypadku tezakaftoru oraz zwiększenie wartości AUC o 50% w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej. Na podstawie tych wyników zaleca się zmodyfikowany schemat stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 ChPL).

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, od 10 do 15 punktów) na farmakokinetykę tezakaftoru i iwakaftoru. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 ChPL).

Nie uważa się, by dostosowanie dawki było konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania tezakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) oraz u pacjentów ze sztywną niewydolnością nerek. W badaniu oceniającym farmakokinetykę tezakaftoru podawanego w monoterapii u ludzi tezakaftor i jego metabolity w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (stwierdzono obecność jedynie 13,7% całkowitej dawki radioaktywności w moczu, a za 0,79% odpowiadał niezmieniony produkt leczniczy).

W badaniu oceniającym farmakokinetykę iwakaftoru podawanego w monoterapii u ludzi iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (stwierdzono obecność jedynie 6,6% całkowitej dawki radioaktywności w moczu).

W populacyjnej analizie farmakokinetyki dane uzyskane u 665 pacjentów przyjmujących tezakaftor lub tezakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach klinicznych II/III fazy wskazywały, że łagodne zaburzenia czynności nerek [N=147; szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR), ustalony za pomocą wzoru MDRD (modyfikacja diety w chorobie nerek, ang. *modification of diet in renal disease*) w zakresie 60 do  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] oraz umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N=7; eGFR w zakresie 30 do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie wpływały istotnie na klirens tezakaftoru. Nie zaleca się dostosowania dawki w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek. Zaleca się zachowanie

**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

Wnioskowane preparaty:	<i>Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane</i> <i>Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane</i>							
Wskazania do stosowania	<p>ostrożności w przypadku podawania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p><u>Płeć</u> Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.</p> <p><u>Rasa</u> Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na tezakaftor u pacjentów rasy białej (n = 652) i innej niż biała (n = 8). Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u pacjentów rasy białej (n = 379) i innej niż biała (n = 29) w analizie populacyjnej farmakokinetyki.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem nie włączano pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 72 lat) są porównywalne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru przedstawiono w tabeli 9 ChPL. Nie badano farmakokinetyki skojarzenia tezakaftoru i iwakaftoru u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</p> <p><b>Produkt leczniczy Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat,</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy są homozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i> lub</li> <li>• którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i> i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR</i>): <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbc→T</i>.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Symkevi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji.</p>							
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u> Dorośli, młodzież i dzieci w wieku co najmniej 6 lat powinni otrzymywać dawkę leku zgodnie z tabelą poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="645 1118 1406 1281"> <thead> <tr> <th data-bbox="645 1118 837 1193">Wiek</th> <th data-bbox="837 1118 1211 1193">Rano (1 tabletki)</th> <th data-bbox="1211 1118 1406 1193">Wieczór (1 tabletki)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="645 1193 837 1281">6 do &lt; 12 lat przy masie ciała &lt; 30 kg</td> <td data-bbox="837 1193 1211 1281">50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru</td> <td data-bbox="1211 1193 1406 1281">75 mg iwakaftoru</td> </tr> </tbody> </table>		Wiek	Rano (1 tabletki)	Wieczór (1 tabletki)	6 do < 12 lat przy masie ciała < 30 kg	50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru	75 mg iwakaftoru
Wiek	Rano (1 tabletki)	Wieczór (1 tabletki)						
6 do < 12 lat przy masie ciała < 30 kg	50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru	75 mg iwakaftoru						

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*

## Wnioskowane preparaty:

*Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane*  
*Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane*

6 do < 12 lat przy masie ciała $\geq$ 30 kg	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru
$\geq$ 12 lat	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru)	150 mg iwakaftoru

Dawkę poranną i wieczorną należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

*Pominięcie dawki*

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło więcej niż 6 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następną zaplanowaną dawkę można przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować jednocześnie więcej niż jednej dawki dowolnej z tabletek.

*Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A*

Podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru.

Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna) dawkę należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 2 (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

Szczególne grupy pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę produktu leczniczego Symkevi oceniano u ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku. Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).

*Zaburzenia czynności nerek*

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, patrz tabela 3 ChPL. Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko. W takich przypadkach należy stosować produkt leczniczy Symkevi w

**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



Wnioskowane preparaty:	<i>Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane</i> <i>Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane</i>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p> <p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>zmniejszonej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symkevi u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkty 4.8 i 5.1 ChPL).</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Do podania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połyknięciem, ponieważ brak aktualnych danych klinicznych uzasadniających inne sposoby podawania.</p> <p>Zarówno tabletki produktu leczniczego Symkevi, jak i tabletki iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze, takim jak pokarmy zalecane w standardowych wytycznych dotyczących odżywiania (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p>W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p>Produktu leczniczego Symkevi nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji <i>F508del</i> i mają drugą mutację genu <i>CFTR</i> niewymienioną w punkcie 4.1.</p> <p><u>Wpływ na wyniki testów czynności wątroby</u></p> <p>Przypadki podwyższonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftorem w monoterapii. W związku z tym zaleca się przeprowadzanie testów czynności wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością ALAT lub AspAT &gt;5 × GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością ALAT lub AspAT &gt;3 × GGN przy stężeniu bilirubiny &gt; 2 × GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci po przeszczepie narządu</u></p>

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

Wnioskowane preparaty:	<i>Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane</i> <i>Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane</i>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem —patrz punkt 4.5 chPL.</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p><i>Induktory CYP3A</i></p> <p>Ekspozycja na tezakافتor i iwakافتor może być zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Symkevi i iwakافتoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Inhibitory CYP3A</i></p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakافتoru (patrz punkt 4.5 oraz tabele 2 i 3 w punkcie 4.2 ChPL).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p><i>Zaćma</i></p> <p>Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych zgodnie ze schematami zawierającymi iwakافتor.</p> <p>Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczyna się leczenie produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakافتorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3 ChPL).</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Produkt leczniczy Symkevi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji.</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

### 11.7.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Wskazane produkty lecznicze są obecnie objęte finansowaniem w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022):

- produkt leczniczy Kalydeco w leczeniu chorych z mukowiscydożą 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;
- produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu chorych z mukowiscydożą 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→Tw leczeniu chorych z mukowiscydożą.

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

## 11.8 Walidacja punktów końcowych – przegląd badań

**Wyszukiwanie:** PubMed (w dniu 23.05.2022 r.) oraz referencje w odnalezionych opracowaniach wtórnych i włączonych publikacjach z badań pierwotnych.

**Strategia wyszukiwania:**

Tabela 52. Walidacja punktów końcowych: strategia wyszukiwania (PubMed).

Lp	Kwerenda	Liczba trafień
#1	cystic fibrosis"[ti] AND (endpoint*[ti] OR "clinical outcome"[ti] OR "clinical outcomes"[ti] OR "clinically relevant"[ti] OR meta-regression[ti] OR metaregression[ti] OR "regression model"[ti] OR "survival model"[ti] OR "mortality model"[ti] OR "survivorship model"[ti] OR "prognostic model"[ti] OR predict*[ti] OR ((pulmonary function[tiab] OR "respiratory function"[tiab] OR FEV1[tiab] OR ppFEV1[tiab] OR "forced expiratory volume"[tiab] OR exacerbation[tiab] OR exacerbations[tiab]) AND (survival[ti] OR mortality[ti] OR death[ti]))	488
#2	"cystic fibrosis"[ti] AND ("mortality"[ti] OR "survival"[ti] OR "risk of death"[ti] OR "clinical outcome"[ti] OR "clinical outcomes"[ti] OR "long-term outcome"[ti] OR "long-term outcomes"[ti])	447
#3	#1 OR #2	722

**Kryteria selekcji:**

Tabela 53. Walidacja punktów końcowych: kryteria selekcji badań.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja: chorzy na mukowiscydozę (dorośli i dzieci w wieku <math>\geq 6</math> lat)</li> <li>badania oceniające metodami statystycznymi związek ze śmiertelnością lub przeżywalnością (zgon, bez względu na przyczynę) co najmniej jednego z następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 (w litrach lub w odsetku wartości należącej ppFEV1),</li> <li>zaostrzenia płucne (także zdefiniowane poprzez hospitalizacje związane z zaostrzeniami i leczenie antybiotykami i.v.),</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania ograniczone do szczególnych subpopulacji pacjentów (np. chorzy z mukowiscydozą rozpoznaną w wieku dorosłym, pacjenci po transplantacji płuc, oczekujący na transplantację lub z FEV1 &lt;30% wartości należącej, chorzy z cukrzycą, chorzy zakażeni określonym szczepem bakterii, chorzy stosujący określoną interwencję medyczną, pacjenci w stanie zaostrzenia płucnego)</li> <li>badania nie oceniające związku poszukiwanych punktów końcowych ze śmiertelnością lub przeżywalnością, lecz z innymi wynikami, np. z ryzykiem zgonu lub przeszczepu płuc</li> </ul>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ BMI (kg/m<sup>2</sup>), masa ciała lub wskaźnik masy ciała odpowiedniej dla wieku (z-score),</li> <li>○ stężenie chlorków w pocie;</li> <li>● przeglądy systematyczne badań pierwotnych i badania pierwotne, obejmujące ≥1000 pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● badania, na podstawie których nie można było stwierdzić, czy związek danego czynnika ze śmiertelnością/przeżywalnością był statystycznie istotny</li> </ul>

**Włączone badania:** Kryteriów włączenia nie spełnił żaden przegląd systematyczny; do przeglądu włączono 20 badań pierwotnych (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Espel 2018, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, McKone 2015, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020*); w tym odnoszące się do następujących punktów końcowych:

- **FEV1:** *Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020*;
- **zaostżenia płucne:** *Aaron 2015, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Nkam 2017, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015*;
- **BMI/masa ciała:** *Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Ramos 2021, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017*;
- **stężenie chlorków w pocie:** *Espel 2018, Liou 2001, McKone 2015, Rosenfeld 1997*.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 54. Walidacja punktów końcowych: wyniki badań włączonych do przeglądu (w kolejności od największej liczby pacjentów).

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p><b>Liou 2020</b></p> <p><u>Cel:</u> Ocena i modyfikacja modelu 5-letniego przeżycia chorych na CF <i>Liou 2001</i> na kolejnych (nowszych) kohortach pacjentów oraz w oryginalnej kohorcie (z uwagi na możliwość korekty pierwotnych danych).</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku <math>\geq 6</math> lat, zarejestrowani w rejestrze CFFPR (USA) w latach 1993–2016.</p> <p>N = 29 251</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia (<math>p &lt; 0,001</math>).</p>	<p>Liczba zaostrzeń płucnych w roku poprzedzającym stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor całkowitego przeżycia (<math>p &lt; 0,001</math>).</p>	<p>Wskaźnik z-score dla zależności masy ciała od wieku („weight-for-age z-score”) stanowił istotny statystycznie, niezależny predyktor całkowitego przeżycia (<math>p &lt; 0,001</math>).</p>	–
<p><b>Stephenson 2017</b></p> <p><u>Cel:</u> Obliczenie oszacowań przeżycia w CF za pomocą wystandaryzowanych metod oraz eksploracja różnic pomiędzy populacjami chorych w Kanadzie i USA.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF obserwowani w ramach rejestru CCFR (Kanada) i CFFPR (USA) w latach 1990–2013; ocenę w przeżyciu przeprowadzono w kohorcie „współczesnej”, tj. przy użyciu danych z lat 2009–2013, z uwzględnieniem chorych w wieku <math>\geq 6</math> lat.</p> <p>N = 29 209</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia [HR = 0,939 (95% CI: 0,935; 0,943); <math>p &lt; 0,001</math>]. Zbliżony wynik uzyskano m.in. w subpopulacji chorych o genotypie F508del/F508del [HR = 0,94 (95% CI: 0,933; 0,945); <math>p &lt; 0,001</math>].</p>	–	<p>Niedowaga (percentyl BMI <math>\leq 12\%</math> u dzieci, BMI <math>&lt; 18,5</math> kg/m<sup>2</sup> u dorosłych) stanowiła istotny, niezależny predyktor przeżycia [vs BMI w normie: HR = 1,48 (95% CI: 1,29; 1,69); <math>p &lt; 0,001</math>].</p>	–
<p><b>McKone 2015</b></p> <p><u>Cel:</u> Opis związku pomiędzy stężeniem chlorków w pocie w momencie rozpoznania i genotypu <i>CFTR</i> z wynikami w zakresie śmiertelności, czynności płuc i stanu odżywienia.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CFF (USA) w latach 1996–2009, u których wykonano genotypowanie i pomiar stężenia chlorków w pocie w okresie obserwacji.</p> <p>N = 25 753</p>	–	–	–	<p>W analizie wieloczynnikowej bez kontroli czynnika genotypu niższe stężenie chlorków w pocie (w momencie rozpoznania) było silnie, istotnie statystycznie związane z poprawą przeżycia [<math>&lt; 60</math> mmol/l: HR = 0,55 (95% CI 0,43; 0,72); <math>60</math>–<math>&lt; 80</math> mmol/l: HR = 0,68 (95% CI 0,61; 0,77); <math>p &lt; 0,001</math>; vs <math>\geq 80</math> mmol/l]. Stężenie chlorków w pocie wykazywało jednak istotną (<math>p &lt; 0,001</math>) interakcję z czynnikiem genotypu. W analizie kontrolującej inne</p>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p><b>EspeI 2018</b></p> <p><u>Cel:</u> Ocena związków pomiędzy stężeniem chlorków w pocie a śmiertelnością, specyficznych dla genotypu CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF, z mutacją F508del na <math>\geq 1</math> allelu genu <i>CFTR</i>, uwzględnieni w rejestrze CFF (USA) w latach 1996–2012, z wyłączeniem chorych z nieudokumentowanym genotypem lub ze stężeniem chlorków w pocie poza zakresem dopuszczalnych wartości (tj. 10–160 mmol/l). Uwzględniono 15 genotypów, podzielonych wg mutacji na 5 klas funkcjonalnych.</p> <p>N = 18 893</p>	–	–	–	<p>Związek stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością był zróżnicowany w zależności od genotypu i klasy funkcjonalnej. W modelu z korektą wpływu wieku stężenie chlorków w pocie było istotnie związane ze śmiertelnością; HR = 1,32 (95% CI: 1,12; 1,54) na każde zwiększenie wartości tego parametru o 10 mmol/l; także w analizie wg tercylu stężenia chlorków w pocie pacjenci w najwyższym tercylu wykazywali istotnie wyższą śmiertelność w porównaniu do chorych w tercylu środkowym i najniższym (<math>p = 0,0117</math>).</p> <p>W modelu wieloczynnikowym istotny związek pomiędzy stężeniem chlorków w pocie a śmiertelnością wystąpił u chorych z mutacją klasy V o genotypie 2789 + 5G → A/F508del; HR = 1,31 (95% CI: 1,5; 1,62) na każde zwiększenie o 10 mmol/l. U chorych o genotypie F508del/F508del wystąpił istotny statystycznie związek pomiędzy wyższym stężeniem chlorków w pocie a śmiertelnością; HR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,06) na każde zwiększenie stężenia o 10 mmol/l; w analizie wg tercylu w tej subpopulacji chorych stwierdzono trend w kierunku związku pomiędzy stężeniem chlorków a śmiertelnością (<math>p = 0,064</math>).</p>

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



Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
					Istotny zw. ązek ze śmiertelnością poziom chlorków wykazywał też w populacji chorych o genotypie 1507del/F508del (klasa II) [HR = 1,41 (95% CI: 1,01; 1,96)] na każde zwiększenie stężenia o 10 mmol/l (w analizie wg tercylu p = 0,064) oraz G551D/F508del (klasa III) [HR = 1,1 (95% CI: 1,00; 1,20); p = 0,04]. Wyniki dla pozostałych genotypów uwzględnionych w analizie, w tym wszystkich uwzględnionych mutacji klasy I, nie były istotne statystycznie.
<p><b>Mckone 2006</b></p> <p><u>Cel:</u> Ocena wartości prognostycznej genotypu <i>CFTR</i>, w podziale wg kategorii „wysokiego” i „niskiego” ryzyka bazującym na wpływie genotypu <i>CFTR</i> na fenotyp i wytwarzanie białka.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Wszyscy pacjenci z CF włączeni do rejestru CFF (USA) w latach 1993–2002, obserwowani przez &gt;1 rok, z wynikami genotypowania i możliwością klasyfikacji genotypu do klasy funkcjonalnej. Pacjentów, u których na obu allelach genu <i>CFTR</i> występowały mutacje klas I, II lub III zakwalifikowano do grupy „wysokiego ryzyka”, a chorych z co najmniej jedną mutacją w klasie IV lub V – do grupy „niskiego ryzyka”.</p> <p>N = 15 651</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia; HR = 0,96 (95% CI: 0,96; 0,97) na każde zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p.; p &lt;0,001.</p>	–	<p>Wartość BMI stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor przeżycia; HR = 0,88 (95% CI: 0,86; 0,90) na każde zwiększenie BMI o jeden kg/m<sup>2</sup>; p &lt;0,001.</p>	–
<p><b>Mayer-Hamblett 2002</b></p> <p><u>Cel:</u> Opracowanie modelu przeżycia opartego na najlepszych predyktorach 2-letniej śmiertelności chorych na CF (jako pomocy w kwalifikacji chorych do przeszczepu płuc) oraz porównanie dokładności diagnostycznej modelu własnego z</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CFF (USA), w wieku ≥6 lat w dniu 31.12.1996 r., u których przed tą datą nie przeprowadzono przeszczepienia płuc, którzy odbyli wizytę w ośrodku akredytowanym przez CFF w 1996 r.</p>	<p>Wartość FEV1 w roku poprzedzającym stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor zgonu w ciągu 2 lat; OR = 0,09 (95% CI: 0,07; 0,11) na każde zwiększenie FEV1 o 1 litr (natomiast w uprzednio przeprowadzonych analizach</p>	<p>Hospitalizacja z powodu zaostrzenia płucnego w roku poprzedzającym stanowiła istotny, niezależny predyktor zgonu w ciągu 2 lat: związek wykazano w porównaniu 1 vs 0 hospitalizacji [OR = 1,60 (95% CI: 1,20; 2,14)] oraz w porównaniu ≥2 vs 0</p>	<p>Percentyl masy ciała w roku poprzedzającym był istotnym predyktorem przeżycia w analizie jednoczynnikowej, jednak nie w modelu wieloczynnikowym (po korekcie wpływu FEV1 i wzroście).</p>	–

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu *CFTR*

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p>dokładność a szeroko przyjmowanego kryterium ppFEV1 &lt;30%.</p> <p><u>Metodyka</u>: Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	N = 14 572	jednoczynnikowych istotnym statystycznie predyktorem 2-letniej śmiertelności była wartość ppFEV1)^.	hospitalizacji [OR = 3,53 (95% CI: 2,73; 4,55)].  Domowa terapia antybiotykami i.v. w roku poprzedzającym stanowiła istotny, niezależny predyktor zgonu w ciągu 2 lat w przypadku ≥2 kursów takiej terapii (vs 0) [OR = 1,49 (95% CI: 1,18; 1,88)].		
<p><b>Liou 2001</b></p> <p><u>Cel</u>: Opracowanie modelu 5-letniej przeżywalności, w celu identyfikacji kluczowych cech klinicznych CF.</p> <p><u>Metodyka</u>: Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF, żyjący z dnia 1.01.1993 r., w przypadku których w rejestrze CFF (USA) dostępne były dane z obserwacji do dnia 31.12.1997 r., w wieku ≥5,5 roku, nie poddani przeszczepieniu płuc.</p> <p>N = 11 630</p>	<p>Wyższa wartość ppFEV1 stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności (p &lt; 0,05); OR = 1,04 na każde zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p.</p>	<p>Wyższa liczba zaostrzeń płucnych stanowiła istotny predyktor zmniejszenia przeżywalności; OR = 0,63 na każde dodatkowe zaostrzenie w roku.</p> <p>Negatywny wpływ każdego dodatkowego zaostrzenia płucnego rocznie był równoważny wpływowi związanemu z obniżeniem ppFEV1 o 12 p.p.</p> <p>Czynnik zaostrzeń wchodził w interakcję z czynnikiem zakażenia <i>B. cepacia</i> (niezależny wpływ zaostrzeń na przeżycie był mniejszy, chociaż nadal się utrzymywał, u chorych zakażonych <i>B. cepacia</i>).</p>	<p>Wyższa masa ciała (wskaźnik z-score dla zależności wzrostu od wieku) stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności; OR = 1,50 na każde zwiększenie masy ciała o jedną jednostkę z-score.</p> <p>Pozytywny wpływ zwiększenia masy ciała o każdą dodatkową jednostkę z-score rocznie był równoważny wpływowi poprawy ppFEV1 o 10 p.p.</p>	<p>Stężenie chlorków w pocie w momencie rozpoznania nie wykazywało istotnego związku z przeżywalnością (p &gt; 0,05).</p>
<p><b>Ramos 2021</b></p> <p><u>Cel</u>: Walidacja punktacji prognozy zgonu lub przeszczepu płuc w okresie 3 lat u dorosłych chorych przedstawionego w publikacji <i>Nkam 2017</i> na podstawie danych o chorych z terenu UDA.</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥18 lat uwzględnieni w rejestrach CFF (z wpisem w 2013 r. i żywi w dniu 31 grudnia 2013 r., nie utraceni z obserwacji do 2016 r.) oraz informacje dotyczące przeszczepienia płuc z rejestru <i>United Network for Organ Sharing</i> (UNOS; stan na 31 grudnia 2016 r.);</p>	<p>Wartość ppFEV1 była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu lub przeszczepu płuc ciągu 3 lat [OR = 0,94 [95% CI: 0,93; 0,94]</p>	–	<p>Wartość BMI (kg/m<sup>2</sup>) była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu lub przeszczepu płuc w ciągu 3 lat [OR = 0,93 (95% CI: 0,91; 0,95]</p>	–

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością <sup>†</sup>			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<u>Metodyka</u> : Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).	ogółem chorzy uwzględnienie w latach 2013-2016 N = 11 542				
<b>Taylor-Robinson 2020</b> <u>Cel</u> : Ocena wielkości wpływu indywidualnego, zmieniającego się w czasie profilu czynności płuc pacjenta z CF na prognozę przeżycia (przeżycie 1 roku) oraz wyodrębnienie wpływu czynnika płci. <u>Metodyka</u> : Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).	Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CFF (Wielka Brytania), w wieku <40 lat w dniu ostatniej obserwacji, rasy białej, z co najmniej jednym pomiarem czynności płuc w latach 1996–2015. N = 9741	Ogółem wyższe wartości ppFEV1 oraz wolniejszy spadek ppFEV1 były związane z poprawą przeżycia. Związek pomiędzy czynnością płuc a przeżyciem był przy tym zróżnicowany, z uwagi na zróżnicowanie trajektorii zmian wartości FEV1 u chorych o odmiennych charakterystykach demograficznych i klinicznych. Np. w przypadku 20-letniego pacjenta płci męskiej urodzonego w 1980 r., o genotypie F508del/F508del, różnica ppFEV1 o –10 p.p. związana jest z ponaddwukrotnym zwiększeniem ryzyka zgonu [HR = 2,26 (95% CI: 2,13; 2,41)]. Z kolei pacjenci, u których następuje roczny spadek wartości ppFEV1 o 1 p.p., w porównaniu do braku spadku ppFEV1, mają ryzyko zgonu zwiększone ponadtrzykrotnie [HR = 3,67 (95% CI: 3,31; 4,07)] <sup>‡</sup> .	–	–	–
<b>Keogh 2019</b> <u>Cel</u> : Opracowanie dynamicznego modelu przeżycia (2-, 5- i 10-letniego) chorych na CF w oparciu o dane z brytyjskiego rejestru oraz przedstawienie sposobu	Pacjenci z CF w wieku ≥18 lat, uwzględnieni w rejestrze CFF (Wielka Brytania) w latach 2005–2015. N = 6181	Wyższa wartość ppFEV1 była silnie, istotnie związana ze zmniejszonym hazardem zgonu; HR = 0,97 (95% CI: 0,96; 0,97). Był to najsilniejszy predyktor przeżycia wśród czynników uwzględnionych w badaniu.	Większa liczba dni hospitalizacji, w czasie których stosowano antybiotyki i.v. była silnie, istotnie związana ze zwiększeniem hazardu zgonu, w porównaniach: 15–28 dni vs 0 dni [HR = 1,52 (95% CI: 1,31; 1,76)] oraz ≥29 dni vs 0 dni [HR = 2,37 (95% CI:	Wyższa masa ciała [kg] była silnie, istotnie związana ze zmniejszonym hazardem zgonu; HR = 0,98 (95% CI: 0,97; 0,99).	–

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	FEV1	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością†		
			Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
definiowania i porównywania modeli przeżycia pod względem mocy predykcyjnej. <u>Metodyka</u> : Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).			2,05; 2,74)]. Liczba dni domowej antybiotykoterapii i.v. była słabszym, lecz również istotnym predyktorem zgonu, dla porównania: oraz $\geq 29$ dni vs 0 dni [HR = 1,39 (95% CI: 1,20; 1,61)].		
<b>Stanojevic 2019</b> <u>Cel</u> : Opracowanie narzędzia klinicznego umożliwiającego dokonanie predykcji rocznego i 2-letniego ryzyka zgonu chorych na CF. <u>Metodyka</u> : Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).	Pacjenci z CF w wieku $\geq 6$ lat, uwzględnieni w rejestrze CCFR (Kanada) w latach 1982–2015. Walidację zewnętrzną opracowanego modelu przeżycia przeprowadzono na pacjentach uwzględnionych w rejestrze brytyjskim. N = 4993 (+7450 – walidacja)	Wartość ppFEV1 (uwzględniona w modelu jako $\log_e(\text{ppFEV1}/100)$ ) stanowiła istotny predyktor przeżycia w horyzoncie rocznym i 2-letnim ( $p < 0,05$ ).	Hospitalizacja w trakcie której stosowano antybiotyki i.v. w roku poprzedzającym predykcję stanowiła istotny predyktor przeżycia w horyzoncie rocznym i 2-letnim ( $p < 0,05$ ). Stosowanie antybiotyków i.v. w warunkach domowych nie zostało uwzględnione w ostatecznym modelu; autorzy badania zwracają uwagę, że zdecydowana większość dożylnych kursów antybiotykoterapii została przeprowadzona w ramach hospitalizacji, a podania domowe mogą dotyczyć leczenia łagodniejszych zdarzeń.	Wartość BMI nie została uwzględniona w ostatecznym modelu (nie stanowiła niezależnego, istotnego predyktora przeżycia).	–
<b>Chamnan 2010</b> <u>Cel</u> : Ocena śmiertelności związanej z cukrzycą i wpływu cukrzycy na przeżycie chorych na CF. <u>Metodyka</u> : Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).	Pacjenci z CF w wieku 0–65 lat, uwzględnieni w brytyjskim rejestrze CF w latach 1996–2005, posiadający pełne dane dotyczące wyników klinicznych (ostatecznie, ze względu na brak możliwości oceny spirometrycznej, badana populacja nie obejmowała małych dzieci; mediana wieku 16 lat, IQR: 10,0–23,3). N = 4234	Wyższa wartość ppFEV1 stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności. Niskie ppFEV1 ( $< 70$ ) związane było ze zwiększonym ryzykiem zgonu vs ppFEV1 $\geq 70$ [HR = 6,14 (95% CI: 3,86; 9,77)] i stanowiło czynnik odpowiadający za największą frakcję (PAF; ang. <i>population attributable fraction</i> ) ryzyka zgonu (78%). Pogorszenie ppFEV1 o 1 p.p. związane jest z istotnym	–	Wyższa wartość BMI z-score stanowiła istotny predyktor zwiększenia przeżywalności. Niskie BMI (z-score $< -0,23$ ) związane było ze zwiększonym ryzykiem zgonu vs BMI z-score $> -0,23$ [HR = 1,92 (95% CI: 1,43; 2,58)] i stanowiło czynnik odpowiadający za drugą największą (po ppFEV1) frakcję (PAF) ryzyka zgonu (39%). Zmniejszenie wskaźnika BMI z-score o jedną jednostkę związane jest z istotnym	–

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością <sup>†</sup>			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
		zwiększeniem ryzyka zgonu; HR = 1,06 (95% CI: 1,05; 1,07).		zwiększeniem ryzyka zgonu; HR = 1,20 (95% CI: 1,10; 1,31).  Wartość BMI w kg/m <sup>2</sup> nie została uwzględniona w ostatecznym modelu.	
<b>Stephenson 2015</b> Cel: Identyfikacja czynników ryzyka związanych z przeżyciem we współczesnej populacji chorych na CF. Metodyka: Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).	Pacjenci z CF w wieku ≥6 lat, uwzględnieni w kanadyjskim rejestrze w latach 2000–2012, niepoddani przeszczepieniu płuc przed rokiem 2000, posiadających wyniki obserwacji w zakresie poszukiwanych czynników klinicznych.  N = 4221	Wartość ppFEV1 była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu; HR = 0,95 (95% CI: 0,94; 0,96) na każde zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p. Niemniej czynnik ten wchodził w istotną statystycznie interakcję z czynnikiem zaostrzeń płucnych: pacjenci z gorszą czynnością płuc byli jednocześnie obciążeni zwiększonym ryzykiem zaostrzeń, w porównaniu do pacjentów z lepszą czynnością płuc.	Roczna częstość zaostrzeń płucnych była najsilniejszym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu; HR = 4,53 (95% CI: 3,19; 6,43) dla ≥3 zaostrzeń w ciągu roku, p < 0,0001; HR = 2,98 (95% CI: 2,14; 4,15) dla 1-2 zaostrzeń w ciągu roku, p < 0,001.	Niedożywienie, zdefiniowane jako niedowaga (BMI poniżej normy dla wieku i wzrostu) była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (w porównaniu z BMI w normie); HR = 2,12 (95% CI: 1,60; 2,82).	–
<b>Corey 1996</b> Cel: Ocena częstości, rozpowszechnienia i śmiertelności w kanadyjskiej populacji chorych na CF w okresie ponad 20 lat oraz ocena względnej istotności poszczególnych czynników demograficznych, diagnostycznych i klinicznych dla przeżywalności. Metodyka: Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).	Pacjenci z CF uwzględnieni w rejestrze CDPR (Kanada) w latach 1970–1989; analizę czynników ryzyka przeprowadzono na danych z lat 1985–1989.  N = 3795	Wartość ppFEV1 była najsilniejszym, istotnym, niezależnym predyktorem przeżycia w każdym z testowanych 12 modeli przeżycia (p < 0,001); HR = 2,1 na każdy spadek ppFEV1 o 10 p.p. w modelu jednoczynnikowym; w modelach uwzględniających 2–4 czynników ryzyka zwiększenie ppFEV1 o 1 p.p. związane było z HR = 0,93 (95% CI: 0,92; 0,94), niezależnie od rodzaju innych uwzględnionych czynników.	–	Wskaźnik masy ciała (odsetek wartości należnej dla wieku, płci i wzrostu) stanowił istotny predyktor przeżycia w modelu jednoczynnikowym; HR = 1,3 na każdy spadek o 5 p.p. W modelach wieloczynnikowych związek masy ciała z przeżyciem był zależny od innych uwzględnionych czynników, zwłaszcza płci i ppFEV1 (brak istotnego związku masy ciała z przeżyciem w modelu uwzględniającym płeć i FEV1, ale istotny związek jeżeli uwzględniono poza wagą wyłącznie płeć, co wg autorów badania wskazuje, że waga stanowi, co najmniej do pewnego	–

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością <sup>†</sup>			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p><b>Aaron 2015</b></p> <p><u>Cel:</u> Opracowanie statystycznego modelu, przy użyciu regresji progowej, pozwalającego na szacowanie rocznego ryzyka zgonu chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF, urodzeni po 1970 r, uwzględnieni w kanadyjskim rejestrze; uwzględniono dane do 2010 r.</p> <p>N = 3794</p>	<p>Wartość ppFEV1 (uwzględniona w modelu jako logarytm naturalny z ppFEV1) stanowiła istotny statystycznie predyktor śmiertelności (p &lt;0,001).</p>	<p>Hospitalizacja w roku poprzedzającym (stanowiąca surogat ciężkiego zaostrzenia płucnego; w źródłowym rejestrze hospitalizacje pacjentów z CF były związane prawie wyłącznie z leczeniem zaostrzeń) stanowiła istotny statystycznie predyktor śmiertelności (p &lt;0,0001).</p>	<p>stopnia, niezależny predyktor śmiertelności, którego wpływ jest jednak zakłócany czynnikiem płci – chore mają wyższe ryzyko zgonu i są jednocześnie lżejsze, przez co wyodrębnienie wpływu płci od wpływu masy ciała jest trudne).</p> <p>Niedowaga (BMI &lt;18,5 kg/m<sup>2</sup>) stanowiła istotny statystycznie predyktor śmiertelności (p &lt;0,001).</p>	–
<p><b>Nkam 2017</b></p> <p><u>Cel:</u> Reewaluacja czynników prognostycznych w CF i opracowanie punktacji prognostycznej umożliwiającej predykcję zgonu lub przeszczepu płuc w okresie 3 lat u dorosłych chorych (opracowano także model ryzyka zgonu bez przeszczepu).</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>Pacjenci z CF uwzględnieni we francuskim rejestrze, żyjący i w wieku ≥18 lat w dniu 31.12.2010, o znanym statusie przeżycia w dniu 31.12.2013 r., z wyłączeniem chorych poddanych przeszczepieniu płuc przed 2010 r. i utraconych z obserwacji w latach 2011–2013.</p> <p>N = 2096</p>	<p>Wartość ppFEV1 była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu 3 lat [OR = 0,97 (95% CI: 0,95; 0,99), p &lt;0,001] a także zgonu lub przeszczepu płuc w ciągu 3 lat [OR = 0,94 (95% CI: 0,92; 0,95), p &lt;,0001].</p>	<p>Rocznej liczby kursów antybiotykoterapii i.v. nie uwzględniono w wieloczynnikowym modelu przeżywalności (ryzyko zgonu bez przeszczepu), natomiast czynnik ten został zidentyfikowany jako istotny predyktor zgonu lub przeszczepienia płuc; OR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), p &lt; 0,001.</p>	<p>Wartość BMI (kg/m<sup>2</sup>) była istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu 3 lat [OR = 0,84 (95% CI: 0,74; 0,96), p = 0,011] a także zgonu lub przeszczepu płuc w ciągu 3 lat [OR = 0,87 (95% CI: 0,81; 0,93), p &lt; 0,001].</p> <p>Masy ciała (w kg) nie uwzględniono w modelu wieloczynnikowym.</p>	–
<p><b>Fogarty 2012</b></p> <p><u>Cel:</u> Weryfikacja hipotezy o związku wyższego BMI, wzrostu i stężenia kreatyniny, jako biomarkerów beztłuszczowej masy mięśni, z niższą śmiertelnością oraz ocena, czy różnice w zakresie tych parametrów</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku ≥16 lat, uwzględnieni w brytyjskim rejestrze, którzy odbyli coroczną wizytę w celu oceny stanu zdrowia w 2007 roku i zostali uznani przez lekarza za stabilnych klinicznie. Dane z 2007 r.</p>	<p>[Wartość FEV1 została uwzględniona w modelu wieloczynnikowym, jako czynnik modyfikujący związek zmiennych stanowiących główny przedmiot badania (tj. związanych z beztłuszczową</p>	–	<p>Wartość wskaźnika BMI &lt;20 kg/m<sup>2</sup> była związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu; OR = 3,94 (95% CI: 2,34; 6,64). Związek ten ulegał osłabieniu, ale pozostał istotny, po korekcie</p>	–

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Badanie, cel, metodyka	Populacja, N	Związek poszczególnych czynników ze śmiertelnością/przeżywalnością <sup>†</sup>			
		FEV1	Zaostrzenia płucne*	BMI/masa ciała/wskaźnik z-score	Stężenie chlorków w pocie
<p>mogą przyczynić się do różnicy pomiędzy pćiami w przeżywalności chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe (rejestr).</p>	<p>stanowiły dane wyjściowe; śmiertelność oceniano do końca lipca 2009 r.</p> <p>N = 1517</p>	<p>masą mięśniową) z przeżywalnością, jednak siły związku FEV1 z przeżyciem nie był przedmiotem oceny, lecz został przyjęty <i>a priori</i>.]</p>		<p>wplywu czynnika ppFEV1; OR = 2,26 (95% CI: 1,29; 3,98).</p>	
<p><b>Schechter 2020</b></p> <p><u>Cel:</u> Ocena pomiędzy dodatnim wynikiem przesiewowego badania w kierunku depresji lub lęku a 5-letnią śmiertelnością chorych na CF.</p> <p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie kohortowe, wieloośrodkowe.</p>	<p>Pacjenci z CF w wieku <math>\geq 12</math> lat, poddano przesiewowym testom w kierunku depresji i/lub lęku w ramach badania epidemiologicznego TIDES, podczas rutynowej wizyty kontrolnej w latach 2006–2010, uwzględnieni także w rejestrze CFFPR (USA), nie-poddani przeszczepieni płuc.</p> <p>N = 1005</p>	<p>Wartość ppFEV1 stanowiła istotny (<math>p &lt; 0,05</math>), niezależny predyktor śmiertelności w analizach dwuczynnikowych (czynnik ten nie był przez autorów badania uwzględniany w modelu wieloczynnikowym z uwagi na potencjalny związek z badanym czynnikiem depresji).</p>	<p>Roczna liczba zaostrzeń leczonych antybiotykami i.v. stanowiła istotny (<math>p &lt; 0,05</math>), niezależny predyktor śmiertelności w analizach dwuczynnikowych (czynnik ten nie był przez autorów badania uwzględniany w modelu wieloczynnikowym z uwagi na potencjalny związek z badanym czynnikiem depresji).</p>	<p>Niedowaga (określana na podst. BMI) stanowiła istotny (<math>p &lt; 0,05</math>), niezależny predyktor śmiertelności w analizach dwuczynnikowych (czynnik ten nie był przez autorów badania uwzględniany w modelu wieloczynnikowym z uwagi na potencjalny związek z badanym czynnikiem depresji).</p>	–

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

<sup>†</sup> „–” – nie oceniano wpływu tego czynnika na śmiertelność/przeżywalność;

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

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

## 11.9 Wkład autorów w opracowanie analizy

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



## Spis Tabel

Tabela 1. Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ). .....	21
Tabela 2. Mukowiscydoza w klasyfikacji ICD-11 ( <i>ICD-11 2022</i> ). .....	21
Tabela 3. Klasy mutacji <i>CFTR</i> , wg sposobu, w jaki zaburzą funkcję białka <i>CFTR</i> ( <i>Sands 2017a, Butnariu 2021</i> ). ..	22
Tabela 4. Grupy mutacji <i>CFTR</i> wg stopnia utraty <i>CFTR</i> -zależnego transportu jonów chloru – zmodyfikowana klasyfikacja stosowana w programie badań klinicznych modulatorów <i>CFTR</i> ( <i>EMA 2020b</i> ). .....	23
Tabela 5. Normy stężenia chlorków w pocie w zależności od wieku dziecka ( <i>Sands 2017a</i> ). .....	26
Tabela 6. Przyczyny wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych testów potowych ( <i>Sands 2017a</i> ). .....	26
Tabela 7. Powikłania mukowiscydozy ( <i>Mazurek 2021</i> ). .....	28
Tabela 8. Wskaźniki zgonów na mukowiscydozę w Polsce w latach 2000-2016 ( <i>Sands 2019</i> ). .....	28
Tabela 9. Objawy mukowiscydozy w momencie rozpoznania w populacji nieobjętej badaniem przesiewowym w zależności od wieku pacjenta ( <i>Sands 2017a</i> ). .....	30
Tabela 10. Zakres fenotypów klinicznych związanych z 2 mutacjami genu <i>CFTR</i> ( <i>Sands 2017a</i> ). .....	31
Tabela 11. Odsetek osób dorosłych wśród chorych ze zwłóknieniem wielotorbielowatym w Polsce i wybranych krajach wysoko rozwiniętych ( <i>Sands 2019</i> ). .....	33
Tabela 12. Liczba zgonów z powodu mukowiscydozy w Polsce w latach 2000-2016 ( <i>Sands 2019</i> ). .....	34
Tabela 13. Mutacje genu <i>CFTR</i> występujące najczęściej ( $\geq 1\%$ alleli) w populacji europejskiego rejestru ( <i>Orenti 2021</i> ). .....	35
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E84 ( <i>ZUS 2022</i> ). .....	39
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: E84 ( <i>ZUS 2022</i> ). .....	39
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane mukowiscydożą ( <i>ZUS 2022</i> ). .....	40
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 ( <i>ZUS 2022</i> ). .....	42
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu mukowiscydozy ( <i>NFZ 2022</i> ). .....	43
Tabela 19. Dane ogólne o kosztach leków w podziale na programy lekowe w Polsce ( <i>NFZ 2022</i> ). .....	43
Tabela 20. Roczne koszty mukowiscydozy w Polsce w przeliczeniu na pacjenta ( <i>Ameljańczyk 2012</i> ). .....	44
Tabela 21. Podsumowanie wskazań do stosowania monoterapii modulatorów <i>CFTR</i> zaaprobowanych przez <i>Health Canada</i> ( <i>Chilvers 2021</i> ). .....	52
Tabela 22. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania monoterapii iwakaftor u chorych z CF z mutacjami bramkującymi innymi niż G551D lub R117H, u chorych w wieku $\geq 6$ lat ( <i>Ren 2018</i> ). .....	53
Tabela 23. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania monoterapii iwakaftor u chorych z CF z mutacją bramkującą R117H, u chorych w wieku $\geq 6$ lat ( <i>Ren 2018</i> ). .....	54

Tabela 24. Podsumowanie zaleceń CFF dotyczących wskazań do stosowania terapii lumakaftor/iwakaftor u chorych z CF, u chorych w wieku $\geq 6$ lat ( <i>Ren 2018</i> ). .....	54
Tabela 25. Przegląd wytycznych klinicznych (2017–2022) dotyczących leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych o genotypie F/F lub F/x. ....	58
Tabela 26. Wskazania refundacyjne modulatorów CFTR wg zapisów programu lekowego „ <i>Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)</i> ” (załącznik B.112 do Obwieszczenia MZ 20/04/2022). ....	64
Tabela 27. [REDACTED] .....	72
Tabela 28. [REDACTED] .....	72
Tabela 29. [REDACTED] .....	73
Tabela 30. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco. ....	78
Tabela 31. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	93
Tabela 32. Oceny AOTMiT dla produktu leczniczego Kaftrio w leczeniu mukowiscydozy. ....	94
Tabela 33. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy. ....	97
Tabela 34. Rekomendacja CADTH dla leku Trikafta (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) – warunki objęcia refundacją w populacji $\geq 6$ lat, F/x ( <i>CADTH 2022</i> ). ....	109
Tabela 35. Rekomendacja CADTH dla leku Trikafta (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) – warunki objęcia refundacją w populacji $\geq 12$ lat, F/x ( <i>CADTH 2021</i> ). ....	112
Tabela 36. Wyniki oceny IQWiG dla leku Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) w populacji $\geq 6$ lat, F/x ( <i>IQWiG 2022, IQWiG 2022a, IQWiG 2022b, IQWiG 2022c, IQWiG 2022d</i> ). ....	118
Tabela 37. Podsumowanie wskazań rejestracyjnych dla modulatorów CFTR. ....	123
Tabela 38. Podsumowanie wytycznych klinicznych dla modulatorów CFTR w rozbiciu na populacje docelowe. ....	124
Tabela 39. Komparatory dla ELX/TEZ/IVA + IVA dla wnioskowanych subpopulacji pacjentów z mukowiscydozą. ....	125
Tabela 40. Wnioski z badań włączonych do przeglądu w zakresie związku ppFEV1, zaostreżeń płucnych, stanu odżywienia lub stężenia chlorków w pocie ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych na mukowiscydozę (wg liczebności badanych kohort – od najliczniejszych). ....	134
Tabela 41. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji. ....	142
Tabela 42. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej terapii Kaftrio + Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu – przegląd systematyczny badań pierwotnych. ....	145
Tabela 43. Mutacje kwalifikowane jako mutacje minimalnej funkcji (MF) wg protokołu badania klinicznego VX17-445-102 ( <i>Middleton 2019</i> ). ....	150

Tabela 44. Mutacje kwalifikowane jako mutacje bramkowania (GF) i mutacje funkcji rezydualnej (RF) wg protokołu badania klinicznego VX18-445-104 ( <i>Barry 2021</i> ). .....	152
Tabela 45. Klasyfikacje siły zaleceń w przedstawionych wytycznych klinicznych. ....	153
Tabela 46. Wnioskowany program lekowy „ <i>Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)</i> ” (załącznik B.112 do Obwieszczenia <i>MZ 20/04/2022</i> ). .....	154
Tabela 47. Wnioskowany program lekowy „ <i>Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)</i> ” .....	158
Tabela 48. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A1. Leki refundowane na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym ( <i>MZ 20/04/2022</i> ). .....	161
Tabela 49. Produkty dietetyczne refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz A2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym ( <i>MZ 20/04/2022</i> ). .....	168
Tabela 50. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – wykaz B. Leki dostępne w ramach programu lekowego ( <i>MZ 20/04/2022</i> ). .....	169
Tabela 51. Opis komparatorów – charakterystyka produktu leczniczego Symkevi. ....	171
Tabela 52. Walidacja punktów końcowych: strategia wyszukiwania (PubMed). .....	180
Tabela 53. Walidacja punktów końcowych: kryteria selekcji badań. ....	180
Tabela 54. Walidacja punktów końcowych: wyniki badań włączonych do przeglądu (w kolejności od największej liczby pacjentów). .....	182

## Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania mukowiscydozy po badaniu przesiewowym ( <i>Sands 2019</i> ). .....	25
---	----

## Piśmiennictwo

- Aaron 2015** Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(11):1336-1345.
- Ameljańczyk 2012** Ameljańczyk T, Czech M, Bator M. Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients-reported data. *jhpor*, 2012, 2, 34-40.
- Angelis 2015** Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res.* 2015 Sep 28;15:428.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online na stronie: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Orkambi 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.36.2019. Data ukończenia: 05.09.2019 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6152-143-2019-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- AWMSG 2020** AWMSG. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio®). Status: Welsh Government agreementReference numer: 4321. Date of issue: 22/07/2020. Dostępne online na stronie: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ivacaftor-teza-caftor-elexacaftor-kaftrio/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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 D; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021;385(9):815-825.  
Protokół badania dostępny online: [https://clinicaltrials.gov/Provided-Docs/53/NCT04058353/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/Provided-Docs/53/NCT04058353/Prot_000.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Breuer 2018** Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Nov;12(11):905-917.
- Butnariu 2021** Butnariu LI, Țarcă E, Cojocaru E, Rusu C, Moişă ȘM, Leon Constantin MM, Gorduza EV, Trandafir LM. Genetic Modifying Factors of Cystic Fibrosis Phenotype: A Challenge for Modern Medicine. *J Clin Med.* 2021;10(24):5821.
- CADTH 2021** Trikafta. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. Project Number: SR0673-000. Last Updated : November 29, 2021. Dostępne online: <https://www.cadth.ca/elexacaftorteza-caftor-ivacaftor-and-ivacaftor>

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

- Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Caley 2020** Caley L, Smith L, White H, Peckham DG. Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: Data from the UK CF registry. *J Cyst Fibros.* 2020 May 4;S1569-1993(20)30121-1.
- Castellani 2017** Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Jan;74(1):129-140.
- Castellani 2018** Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178.
- CFF 2019** United States Cystic Fibrosis Foundation (CFF). 2018 Patient Registry Annual Report. August 2019. Dostęp online: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Chamnan 2010** Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010; 33(2):311-316.
- Chevreul 2015** Chevreul K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G; BURQOL-RD Research Network. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros.* 2015 May;14(3):384-91.
- Chevreul 2016** Chevreul K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G, Péntek M, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. *Eur J Health Econ.* 2016 Apr;17 Suppl 1:7-18.
- Chilvers 2021** Chilvers MA, Cho E, Dagenais R, Daigneault P, Lavoie A, McIntosh ID, Morrison N, Quon B, Ratjen F, Tam J, Tullis E, Wallenburg J, Wilcox P. Cystic Fibrosis Canada. Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulator Therapies for Patients with Cystic Fibrosis. July 2021.  
Dostęp online: [https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/CFC%20Modulator%20Guidelines\\_RevisedOct62021%20\(003\).pdf](https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/CFC%20Modulator%20Guidelines_RevisedOct62021%20(003).pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- ChPL Kaftrio 2022** Kaftrio : EPAR - Product information . Last updated: 18/03/2022. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- ChPL Kalydeco 2022** Kalydeco: EPAR - Product information . Last updated: 09/03/2022. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- ChPL Orkambi 2022** Orkambi: EPAR - Product information . Last updated: 04/01/2022. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orkambi>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

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

- ChPL Symkevi 2022** Symkevi: EPAR - Product information. Last updated: 09/03/2022. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- CHMP Kaftrio 2021** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/560959/2021. 11 November 2021. Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor). Summary of opinion1 (post authorisation). Dostępne online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kaftrio-x-08-g\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kaftrio-x-08-g_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Chowdhury 2019** Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, Smith TL. Does Medical Therapy Improve SinoNasal Outcomes Test-22 Domain Scores? An Analysis of Clinically Important Differences. *Laryngoscope*. 2019 Jan;129(1):31-36.
- Clancy 2018** Clancy JP. Rapid therapeutic advances in CFTR modulator science. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Nov;53(S3):S4-S11.
- Corey 1996** Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143(10):1007-1017.
- Corriveau 2018** Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Nov;24(6):574-578.
- Cutting 2006** Cutting G, R: Causes of Variation in the Cystic Fibrosis Phenotype. *Ann Nestlé [Engl]* 2006;64:111-117.
- Dasenbrook 2010** Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA* 2010; 303(23):2386-2392.
- Davies 2018** Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599-1611.
- Davies 2020** Davies G, Rowbotham NJ, Smith S, Elliot ZC, Gathercole K, Rayner O, Leighton PA, Herbert S, Duff AJ, Chandran S, Daniels T, Nash EF, Smyth AR. Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):499-502.
- Dębska 2015** Dębska G, Mazurek H. Factors related to changes in the quality of life among Polish adolescents and adults with cystic fibrosis over a 1-year period. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Dec 15;9:1763-70.
- Dębska 2019** Dębska G, Milaniak I, Domańska D, Tomaszek L. Caregiver burden and the role of social support in the care of children with cystic fibrosis. *Fam Med Prim Care Rev* 2019; 21(2): 98–103.
- Dymek 2016** Dymek A, Dymek T, Starczewska-Dymek L, Doniec Z. LCI/FRC – metoda wyflukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu w praktyce klinicznej. *Alergia* 2016; 4:25–27.
- EMA 2009** European Medicines Agency (EMA). Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. London, 22 October 2009. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- EMA 2012** European Medicines Agency (EMA). Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials. European Medicines Agency, London, 27-28 September 2012. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/events/workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- EMA 2019** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation: Ivacaftor, N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-

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

sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide, tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. 25 February 2019, EMA/828204/2018. Dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2116-public-summary-opinion-orphan-designation-ivacaftor-n-13-dimethyl-1h-pyrazole-4-sulfonyl-6-3_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**EMA 2020a** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report: Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor), Treatment of cystic fibrosis. 21 August 2020, EMADOC-1700519818-500857, EMA/OD/0000020155. Dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**EMA 2020b** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report – Kaftrio. EMA/385871/2020 Rev.1, 10 July 2020. Dostępny online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio> (plik “Kaftrio: EPAR – Public assessment report”).

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**EPAR Kaftrio 2021** EMA. Assessment report. Kaftrio. EMA/713972/2021. 11 November 2021. Dostępne online na stronie: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**EPAR Symkevi 2020** EMA. Assessment report. Symkevi. EMA/48399/2021. 17 September 2020. Dostępne online na stronie: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/symkevi-h-c-4682-x-0015-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**Espel 2018** Espel JC, Palac HL, Bharat A, Cullina J, Prickett M, Sala M, McColley SA, Jain M. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. J Cyst Fibros 2018; 17(1):34-42.

**FDA 2019** U. S. Food and Drug Administration (FDA). FDA News Release: FDA approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis. For immediate release: October 21, 2019. Dostęp online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-breakthrough-therapy-cystic-fibrosis>

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**FDA 2021** Highlights of prescribing information. Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). 10/04/2021. SUPPL-8. Dostępne online: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212273s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s008lbl.pdf)

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**FDA 2021a** Highlights of prescribing information. Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). 06/08/2021. SUPPL-4. Dostępne online: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf) Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

**FDA Symdeko** U. S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. New Drug Application (NDA): 210491. Company: VERTEX PHARMS INC. Original Approvals or Tentative Approvals. Dostęp online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

**Fidler 2016** Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV(1) in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. J Cyst Fibros 2017; 16(1):41-44.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



- Flume 2019** Flume PA, Suthoff ED, Kosinski M, Marigowda G, Quittner AL. Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019 Sep;18(5):737-742.
- Fogarty 2012** Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest* 2012; 142(3):712-717.
- Fuchs 2014** Fuchs SI, Gappa M, Eder J, Unsinn KM, Steinkamp G, Ellemunter H. Tracking Lung Clearance Index and chest CT in mild cystic fibrosis lung disease over a period of three years. *Respir Med.* 2014 Jun;108(6):865-74.
- 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>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- G-BA 2022** **Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, F508del-Mutation, heterozygot und andere bzw. unbekannte Mutation,  $\geq 6$  bis  $\leq 11$  Jahre, Kombination mit Ivacaftor).** Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/797/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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\\_1329280.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_1329280.jsp)  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Goss 2007** Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007 Apr;62(4):360-7.

- Habib 2015** Habib AR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Mar;12(3):420-8.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco).  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- 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](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3327002/fr/kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose)  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Hatziagorou 2021** Hatziagorou E, Kampouras A, Avramidou V, Toulia I, Chrysochoou EA, Galogavrou M, Kirvassilis F, Tsanakas J. Toward the Establishment of New Clinical Endpoints for Cystic Fibrosis: The Role of Lung Clearance Index and Cardiopulmonary Exercise Testing. *Front Pediatr.* 2021 Feb 25;9:635719.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Version 2019. Dostęp online: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS). Version : 02/2022. Dostęp online: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- IQWiG 2020a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 999. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-18, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-18-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-homozygous-for-the-f508del-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13389.html>  
Data ostatniego dostępu: 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 Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-77, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-77-ivacaftor-combination-with-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-12-years-and-older-f508del-mutation-homozygous-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.13403.html>  
Data ostatniego dostępu: 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, MFMutation, heterozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11

SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-20, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-20-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-heterozygous-for-f508del-and-mf-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13391.html>

Data ostatniego dostępu: 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, RFMutation, 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.

***IQWiG 2022a***

IQWiG. [A22-16] Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-16.html>

Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

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

- IQWiG 2022b** IQWiG. [A22-17] Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, Gating-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-17.html>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- IQWiG 2022c** IQWiG. [A22-18] Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, RF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-18.html>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- IQWiG 2022d** IQWiG. [A22-19] Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, andere / unbekannte Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-19.html>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Jat 2013** Jat KR. Spirometry in children. Prim Care Respir J. 2013;22(2):221-9.
- Kang 2017** Kang TW, Chung JH, Cho SH, Lee SH, Kim KR, Jeong JH. The Effectiveness of Budesonide Nasal Irrigation After Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis With Asthma. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2017 Mar;10(1):91-96
- KE Kaftrio** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Kaftrio. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1468.htm>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- KE Kalydeco** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Kalydeco. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h782.htm>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- KE Symkevi** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Symkevi. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1306.htm>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Keating 2017** Keating C, Poor AD, Liu X, Chiuhan C, Backenroth D, Zhang Y, DiMango E. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. J Cyst Fibros. 2017 Jan;16(1):78-84.
- Keogh 2019** Keogh RH, Seaman SR, Barrett JK, Taylor-Robinson D, Szczesniak R. Dynamic Prediction of Survival in Cystic Fibrosis: A Landmarking Analysis Using UK Patient Registry Data. Epidemiology 2019; 30(1):29-37.
- Konstan 2007** Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr. 2007 Aug;151(2):134-9, 139.e1.
- Konstan 2012** Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012 Sep;11(5):405-11.
- Liou 2001** Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001; 153(4):345-352.

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

- Liou 2020** Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, Adler FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep* 2020; 10(1):6602.
- Mayer-Hamblett 2002** Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(12 Pt 1):1550-1555.
- Mazurek 2021** Mazurek H. Mukowiscydoza. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.
- McCague 2019** McCague AF, Raraigh KS, Pellicore MJ, Davis-Marcisak EF, Evans TA, Han ST, Lu Z, Joynt AT, Sharma N, Castellani C, Collaco JM, Corey M, Lewis MH, Penland CM, Rommens JM, Stephenson AL, Sosnay PR, Cutting GR. Correlating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function with Clinical Features to Inform Precision Treatment of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 1;199(9):1116-1126.
- McKone 2006** McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130(5):1441-1447.
- McKone 2015** McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros* 2015; 14(5):580-586.
- Middleton 2019** Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.
- Mielus 2019** Mielus M, Walicka-Serzysko K, Sands D. Rozpoznawanie i leczenie mukowiscydozy. Podsumowanie wytycznych European Cystic Fibrosis Society 2018. *Medycyna Praktyczna*. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/inne/210289,rozpoznawanie-i-leczenie-mukowiscydozy-wytyczne2018>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).
- MZ 20/04/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
- NFZ 2022** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- NHS England 2022** Dostępne online: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/03/Commissioning-Statement-CF-modulator-therapies-for-Cystic-Fibrosis-UPDATED-2022.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cystic fibrosis: diagnosis and management: NICE guideline. Published: 25 October 2017. Dostęp online: [www.nice.org.uk/guidance/ng78](http://www.nice.org.uk/guidance/ng78).  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.

- NICE 2020a** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661]. Project information. Informacje dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10566>  
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- NICE 2020b** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Data collection agreement. Informacje dostępne online: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- NICE 2020c** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661]. Project documents. Dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10566/documents>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- NICE Pathways 2020** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pulmonary management in cystic fibrosis. NICE Pathway last updated: 12 June 2020. Dostępne online: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cystic-fibrosis> [Dostęp w dniu 13.10.2020].
- NICE Pathways 2021** NICE Pathways. Pulmonary management in cystic fibrosis NICE Pathway last updated: 22 October 2021. Dostępne online: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cystic-fibrosis>  
Data ostatniego dostępu: 17.03.2022 r.
- Nkam 2017** Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocine MN. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16(6):702-708.
- Orenti 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](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_16Feb2022.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- O'Sullivan 2009** O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1891-904.
- Paranjape 2018** Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev.* 2018 Jan;25:64-72.
- PBAC 2021** PBAC Meeting with May 2021 and July 2021 Addendum. Elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg film-coated tablets co-packaged with ivacaftor 150 mg film-coated tablets, TRIKAFTA™, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd. Dostępne online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-psd-july-2021.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- PBAC 2021a** PBAC. Public Summary Document – December 2021 PBAC Meeting. Elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg film-coated tablets co-packaged with ivacaftor 150 mg film-coated tablets, TRIKAFTA™, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd. Dostępne online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-12/files/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-psd-december-2021.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Quittner 2009** Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kiriara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised



- respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1610-1618.
- Quittner 2014** Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yüksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1090-7.
- Quittner 2016** Quittner AL, Saez-Flores E, Barton JD. The psychological burden of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Mar;22(2):187-91.
- Rachel 2020** Rachel, M., Topolewicz, S., Śliwczyński, A., & Galiniak, S. (2020). Managing Cystic Fibrosis in Polish Healthcare. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7630.
- Ramos 2021** Ramos K J, Wai T H, Sykes J, Ma X, Stephenson A L, Jennerich A L, Kapnadak S G, Mayer-Hamblett N, Goss C H. Validation of the French 3-year prognostic score for death or lung transplant in the United States cystic fibrosis population. *J Cyst Fibros* 2021
- Ratjen 2012** Ratjen F, Grasemann H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(5):614-27.
- Ratnayake 2020** Ratnayake I, Ahern S, Ruseckaite R. A systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs) in cystic fibrosis. *BMJ Open*. 2020 Oct 1;10(10):e033867.
- RBH 2020** Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. 2020. 8<sup>th</sup> edition. Available on [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf)
- REK AOTMiT Kalydeco 2019** Rekomendacja nr 86/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6223-176-2019-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- REK AOTMiT Orkambi 2019** Rekomendacja nr 79/2019 z dnia 20 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6152-143-2019-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Ren 2018** Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, DeNagel R, Guill M, Hoag J, Lipton A, Newton T, Peters S, Willey-Courand DB, Naureckas ET. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Mar;15(3):271-280.
- Rosenfeld 1997** Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145(9):794-803.
- Rosenfeld 2007** Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug 1;4(4):299-301.
- Sands 2017a** Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1. *Pediatrics Polska* 92 (2017) 431-445.
- Sands 2017b** Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2. *Pediatrics Polska* Volume 92, Issue 5, September–October 2017, Pages 602-614.

- 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](https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Sawicki 2012** Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jun;47(6):523-33.
- Sawicki 2019** Sawicki GS & al. Burden of Illness in People  $\geq 12$  Years of Age With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation. Presented at the 33rd Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Nashville, TN, USA, 31 October-2 November 2019.
- Schechter 2020** Schechter MS, Ostrenga JS, Fink AK, Barker DH, Sawicki GS, Quittner AL. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. *J Cyst Fibros* 2020.
- Scotet 2020** Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6):589. Published 2020 May 26.
- Stanojevic 2019** Stanojevic S, Sykes J, Stephenson AL, Aaron SD, Whitmore GA. Development and external validation of 1- and 2-year mortality prediction models in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
- Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Dzieci oraz organizacji pacjenckich zrzeszonych w MukoKoalicji: Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydożą, Fundacji MATIO, Fundacji „Podaruj Oddech”, Fundacji MUKOHELP, Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydożą Oddział w Gdańsku w sprawie Rekomendacji nr 86/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Rabka-Zdrój, Warszawa, Poznań, dn. 04.11.2019 r. Dostęp online: <https://pcfs.pl/wp-content/uploads/2019/11/Stanowisko-Kalydeco.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2021** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Dzieci w sprawie Rekomendacji nr 68/2021 dnia 10 czerwca 2021r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie 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. Warszawa, dn. 14.06.2021 r. Dostępne online na stronie: <https://pcfs.pl/wp-content/uploads/2021/06/Stanowisko-PTM-i-Konsultantow.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2022 r.
- Stephenson 2015** Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, Stanojevic S. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J* 2015; 45(3):670-679.
- Stephenson 2017** Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, Ostrenga J, Fink AK, Elbert A, Goss CH. Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017; 166(8):537-546.
- Szczesniak 2017** Szczesniak R, Heltshe SL, Stanojevic S, Mayer-Hamblett N. Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros.* 2017 May;16(3):318-326.

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



- Taylor-Cousar 2019** Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, McKee CM, Waltz D, Moskowitz SM, Savage J, Xuan F, Rowe SM. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. ERJ Open Res. 2019 Jun 17;5(2):00082-2019.
- Taylor-Robinson 2020** Taylor-Robinson D, Schlüter DK, Diggle PJ, Barrett JK. Explaining the Sex Effect on Survival in Cystic Fibrosis: a Joint Modeling Study of UK Registry Data. Epidemiology 2020; 31(6):872-879.
- Tomaszek 2019** Tomaszek L, Dębska G, Cepuch G, Kulpa M, Pawlik L, Broniatowska E. Evaluation of quality of life predictors in adolescents and young adults with cystic fibrosis. Heart Lung. 2019 Mar-Apr;48(2):159-165.
- Vandeleur 2018** Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, Robinson P, Nixon GM, Horne RSC. Quality of life and mood in children with cystic fibrosis: Associations with sleep quality. J Cyst Fibros. 2018;17(6):811-820.
- Walkowiak 2009** Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D, Skorupa W, Milanowski A, Nowakowska A, Orlik T, Korzeniewska-Eksterowicz A, Lisowska A, Cofta S, Minarowska A, Piotrowski R, Popiel A, Rachel M, Sobczyńska-Tomaszewska A, Staszak-Kowalska R, Teisseyre M, Trawińska-Bartnicka M, Walicka-Serzysko K, Witt M, Woś H. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. Standardy medyczne. PEDIATRIA 2009. T. 6. 352-378.
- Wojtaszczyk 2017** Wojtaszczyk A, Glajchen M, Portenoy RK, Berdella M, Walker P, Barrett M, Chen J, Plachta A, Balzano J, Fresenius A, Wilder K, Langfelder-Schwind E, Dhingra L. Trajectories of caregiver burden in families of adult cystic fibrosis patients. Palliat Support Care. 2018 Dec;16(6):732-740.
- ZUS 2022** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .  
Data ostatniego dostępu: 17.03.2022 r.