



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leków
Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor)
+ Kalydeco (iwakaftor)**

we wskazaniu:

Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.44.2024

Data ukończenia: 17 października 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CF	mukowiscydoza
CFQ-R	kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy poprawiony (The Cystic Fibrosis Questionnaire Revised)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ELX	eleksakaftor
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETI	Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor
F/F	homozygoty pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>
F/F	homozygoty pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>
F/G	mutacje F508del/bramkowania
F/MF	Mutacje F508del/minimalnej funkcji (minimal function)
F/RF	mutacje F508del/funkcji rezydualnej
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów – ryzyko względne (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	iwakaftor
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LCI	wskaźnik klirensu płucnego (lung clearance index)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LUM	lukakaftor
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PEx	zaostrzenia płucne (pulmonary exacerbations)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
ppFEV1	przewidywana procentowa natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa należna dla płci, wieku i wzrostu (Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

SwCL	chlorki zawarte w pocie (sweat chloride)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEZ	tezakaftor
ToT	time on treatment
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenie niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	17
3.2. Problem zdrowotny.....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	40
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej.....	54
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	57
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	63
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	63

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	63
4.3.	Komentarz Agencji	65
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	66
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	74
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	74
5.2.1.1.	Populacja 2-5 lat	74
5.2.1.2.	Populacja 6-11 lat	77
5.2.1.3.	Populacja 12+ lat	79
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	81
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	84
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	84
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	86
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	88
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	93
5.4.	Komentarz Agencji	96
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	98
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	98
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	99
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	99
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	101
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	102
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	103
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	104
6.4.	Komentarz Agencji	105
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	106
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	107
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	116
10.	Kluczowe informacje i wnioski	133
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	141
12.	Źródła.....	142
13.	Załączniki.....	146

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.07.2024
PLR.4500.1283.2024.24.SGÓ, PLR.4500.1284.2024.18.SGÓ,
PLR.4500.1285.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1286.2024.20.SGÓ,
PLR.4500.1287.2024.20.SGÓ, PLR.4500.1288.2024.18.SGÓ,
PLR.4500.1289.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1290.2024.20.SGÓ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Granulat w saszetce, 75 mg, 28 saszetka, GTIN: 00351167174302,
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Granulat w saszetce, 59,5 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167175309,
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503,
 - Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201,
 - Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167172704,
 - Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167173305,
 - Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167149409,
 - Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167143902,
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych na mukowiscydozę (CD-10: E84)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Kalydeco, granulat w saszetce, 75 mg, GTIN: 00351167174302 – ██████████ zł
 - Kalydeco, granulat w saszetce, 59,5 mg, GTIN: 00351167175309 – ██████████ zł
 - Kalydeco, tabletki powlekane, 75 mg, GTIN: 00351167144503 – ██████████ zł
 - Kalydeco, tabletki powlekane, 150 mg, GTIN: 00351167136201 – ██████████ zł
 - Kaftrio, granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, GTIN: 00351167172704 – ██████████ zł
 - Kaftrio, granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, GTIN: 00351167173305 – ██████████ zł
 - Kaftrio, tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, GTIN: 00351167149409 – ██████████ zł
 - Kaftrio, tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, GTIN: 00351167143902 – ██████████ zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.07.2024 r., znak PLR.4500.1283.2024.24.SGÓ, PLR.4500.1284.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1285.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1286.2024.20.SGÓ, PLR.4500.1287.2024.20.SGÓ, PLR.4500.1288.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1289.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1290.2024.20.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 15.07.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kalydeco (Ivacaftorum) Granulat w saszetce, 75 mg, 28 saszetka, GTIN: 00351167174302,
- Kalydeco (Ivacaftorum), Granulat w saszetce, 59,5 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167175309,
- Kalydeco (Ivacaftorum), Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503,
- Kalydeco (Ivacaftorum), Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201,
- Kaftrio (Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum), Granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167172704,
- Kaftrio (Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum), Granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167173305,
- Kaftrio (Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum), Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167149409,
- Kaftrio (Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum), Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167143902,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.08.2024 r., znak OT.423.1.44.2024.10.BLu. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.09.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Kaftrio® + Kalydeco® (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████, Warszawa, kwiecień 2024
- Kaftrio® + Kalydeco® (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR. Analiza efektywności klinicznej. ██████████, Warszawa, kwiecień 2024
- Kaftrio® + Kalydeco® (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR. Analiza ekonomiczna. ██████████, Warszawa, kwiecień 2024
- Kaftrio® + Kalydeco® (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR. Analiza wpływu na budżet, ██████████, Warszawa, kwiecień 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Kaftrio + Kalydeco – odpowiedź na pismo OT.423.1.44.2024.10.BLu z dnia 20 sierpnia 2024 r. ██████████, Warszawa, wrzesień 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Kalydeco, Granulat w saszetce, 75 mg, 28 saszetka, GTIN: 00351167174302, • Kalydeco, Granulat w saszetce, 59,5 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167175309, • Kalydeco, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503, • Kalydeco, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201, • Kaftrio, Granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167172704, • Kaftrio, Granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167173305, • Kaftrio, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167149409, • Kaftrio, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167143902,
Kod ATC	Kaftrio – R07AX32, Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego Kalydeco – R07AX02, Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego
Substancja czynna	Kaftrio – iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor Kalydeco – iwakaftor
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kaftrio ELX i TEZ to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).</p> <p>Kalydeco 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 powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji <i>R117H</i> genu <i>CFTR</i>, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja <i>G970R</i> 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 770-111.</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>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy B.112. LECZENIE CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ (ICD-10: E84)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego (Pełna treść programu znajduje się w zał. 2. AWA)	[...] <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy; 2) pisemna zgoda pacjenta na udział w programie; 3) zgoda na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych oraz w polskiej części

	<p>Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy (pacjent powinien zostać włączony do rejestru mukowiscydozy nie później niż 12 miesięcy od włączenia do programu);</p> <p>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia [...]</p> <p>1.2.4. pacjentów z mukowiscydozą eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <p>1) wiek 2 lata i powyżej;</p> <p>2) co najmniej jedna mutacja F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>																																															
Dawkowanie	<p>Kaftrio – tabletki Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych</p> <table border="1" data-bbox="395 831 1445 1122"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Masa ciała</th> <th>Dawka poranna</th> <th>Dawka wieczorna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 do <12 lat</td> <td><30 kg</td> <td>Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>6 do <12 lat</td> <td>≥30 kg</td> <td>Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>12 lat i powyżej</td> <td>-</td> <td>Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze</p> <p>Kaftrio – granulát w saszetce Dawkowanie u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat</p> <table border="1" data-bbox="395 1234 1445 1440"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Masa ciała</th> <th>Dawka poranna</th> <th>Dawka wieczorna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">2 do poniżej 6 lat</td> <td>10 kg do <14 kg</td> <td>Jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>≥14 kg</td> <td>Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze</p> <p>Kalydeco – tabletki Zalecenia dawkowania dotyczące iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych</p> <table border="1" data-bbox="395 1619 1445 1825"> <thead> <tr> <th>Wiek, Masa ciała</th> <th>Dawka poranna</th> <th>Dawka wieczorna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 lat do <12 lat, <30 kg</td> <td>Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>6 lat do <12 lat, ≥30 kg</td> <td>Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru</td> </tr> <tr> <td>12 lat i powyżej</td> <td>Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru</td> <td>Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze</p> <p>Kalydeco – granulát w saszetce Zalecenia dawkowania dotyczące iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem Dawkowanie u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat</p> <table border="1" data-bbox="395 2004 1445 2033"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Masa ciała</th> <th>Dawka poranna</th> <th>Dawka wieczorna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna	6 do <12 lat	<30 kg	Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru	6 do <12 lat	≥30 kg	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru	12 lat i powyżej	-	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru	Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna	2 do poniżej 6 lat	10 kg do <14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru	≥14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru	Wiek, Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna	6 lat do <12 lat, <30 kg	Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru	6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru	12 lat i powyżej	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru	Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna				
Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna																																													
6 do <12 lat	<30 kg	Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru																																													
6 do <12 lat	≥30 kg	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru																																													
12 lat i powyżej	-	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru																																													
Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna																																													
2 do poniżej 6 lat	10 kg do <14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru																																													
	≥14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru																																													
Wiek, Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna																																														
6 lat do <12 lat, <30 kg	Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru																																														
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru																																														
12 lat i powyżej	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru																																														
Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna																																													

	2 lata do poniżej 6 lat	10 kg do <14 kg	Jedna saszетка granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru	Jedna saszетка granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru
		≥14 kg	Jedna saszетка granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna saszетка granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru
Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze				

Skróty: ELX – eleksakaftor, TEZ – tezakaftor, ELX – eleksakaftor, IVA – iwakaftor, LUM – lumakaftor, CFTR - mukowiscydozowy przezłonowy regulator przewodnictwa

Ponadto do obrotu dopuszczone są również inne dawki i opakowania leku Kalydeco:

- Kalydeco 13,4 mg, granulát – opakowania po 38 saszetek oraz 56 saszetek
- Kalydeco 25 mg, granulát – opakowanie 56 saszetek
- Kalydeco 50 mg, granulát – opakowanie 56 saszetek
- Kalydeco 75 mg, granulát – opakowanie 56 saszetek
- Kalydeco 150 mg, tabletki powlekane – opakowania blister oraz butelka, po 56 tabletek.

Źródło: ChPL Kaftrio, ChPL Kalydeco

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Kalydeco

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 kwietnia 2022</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalydeco 75 mg, granulát 28 saszetek, EU/1/12/782/009 • Kalydeco 59,5 mg, granulát 28 saszetek, EU/1/12/782/008 • Kalydeco 75 mg, 28 tabl., EU/1/12/782/007 • Kalydeco 150 mg, 28 tabl., EU/1/12/782/005
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Kalydeco – tabletki Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą 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 przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. • w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T. • w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR <p>Kalydeco – granulát Produkt leczniczy Kalydeco w postaci granulatu jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii u niemowląt w wieku co najmniej 1 miesiąca, małych dzieci i dzieci z mukowiscydozą o masie ciała od 3 kg do mniej niż 25 kg, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R; • w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Kalydeco

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Kaftrio

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 sierpnia 2020. Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg tabl., EU/1/20/1468/001 Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg tabl., EU/1/20/1468/002 Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granulat. EU/1/20/1468/003 Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granulat, EU/1/20/1468/004
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Kaftrio – tabletki Produkt leczniczy Kaftrio w postaci tabletek 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 <i>F508del</i> genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR</i>). Kaftrio – granulat Produkt leczniczy Kaftrio w postaci granulatu jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja <i>F508del</i> genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR</i>).
Status leku sierocego	Tak – w leczeniu mukowiscydozy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Kaftrio

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2022¹ z dnia 28 listopada 2022 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: <ol style="list-style-type: none"> Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409, Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <u>Główne argumenty decyzji</u> <ol style="list-style-type: none"> Stosowanie leku Kaftrio jest nieefektywne kosztowo. Obciążenia płatnika publicznego są nieadekwatnie wysokie wobec skuteczności klinicznej leku. Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc. Rada Przejrzystości zajęła negatywne stanowisko odnośnie do proponowanej technologii, w odniesieniu do innej grupy wiekowej. Aktualnie brak argumentów naukowych, wskazujących na konieczność zmiany tego stanowiska w odniesieniu do proponowanej grupy wiekowej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2022² z dnia 28 listopada 2022 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: <ol style="list-style-type: none"> Kalydeco (ivacaftorum), Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., kod GTIN: 00351167144503, Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod EAN: 00351167136201, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <u>Główne argumenty decyzji</u> <ol style="list-style-type: none"> Stosowanie leku Kalydeco jest nieefektywne kosztowo. Obciążenia płatnika publicznego są nieadekwatnie wysokie wobec skuteczności klinicznej leku. Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc. Rada Przejrzystości zajęła negatywne stanowisko odnośnie do proponowanej technologii, w odniesieniu do innej grupy wiekowej. Aktualnie brak argumentów naukowych, wskazujących na konieczność zmiany tego stanowiska w odniesieniu do proponowanej grupy wiekowej.

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7831-89-2022-zlc>

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7833-90-2022-zlc>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 113/2022³ z dnia 28 listopada 2022 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabl., GTIN 00351167144503; Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabl., GTIN 00351167136201; Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56 tabl., GTIN 00351167149409; Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabl., GTIN 00351167143902; we wskazaniu:</p> <p>pacjenci w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR do stosowania w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Od marca 2022 r. w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” z leczenia eleksakaftorem/tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem mogą korzystać chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat, homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji genu CFTR (F/MF). Pod uwagę wzięto przede wszystkim wyniki analizy klinicznej dla grup chorych na CF, którzy obecnie nie mogą korzystać z przedmiotowej terapii – w wieku 6-11 lat o genotypie F/x oraz w wieku ≥12 lat o genotypach heterozygotycznych (F/x) innych niż F/MF.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce komparatorów ważonych udziałami poszczególnych terapii jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted].</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted].</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2021⁴ z dnia 7 czerwca 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902, • Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Dostępne dane wskazują na efektywność kliniczną, w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych w perspektywie krótkoterminowej oraz zadowalający profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii. Brak jest danych dot. wpływu interwencji na przeżywalność chorych. Wytyczne kliniczne oraz eksperci popierają wprowadzenie finansowania. Jednakże w chwili obecnej, proponowana cena leku jest bardzo wysoka, parametry użyteczności kosztowej [redacted]. Dodatkowo wydaje się, że wnioskowana technologia jest mniej skuteczna od potrójnej terapii modyfikującej CFTR.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje [redacted]. Konieczne jest: a) znaczące obniżenie ceny leku, b) wprowadzenie limitu maksymalnych rocznych wydatków budżetowych.</p> <p>Zdaniem Rady, wskazane jest opracowanie zintegrowanego projektu programu lekowego, dotyczącego leczenia mukowiscydozy, z uwzględnieniem aktualnie finansowanych technologii, jak również technologii wnioskowanych oraz działań pozwalających na poprawę standardu opieki koordynowanej nad pacjentami, poprawę dostępności do podstawowych leków i świadczeń oraz utworzenia sieci ośrodków leczenia mukowiscydozy, spełniających międzynarodowe standardy, mającej decydujący wpływ na wydłużenie życia chorych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2021⁵ z dnia 10 czerwca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji.</p>

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7831-89-2022-zlc>

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7372-67-2021-zlc>

⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7372-67-2021-zlc>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Podstawowym argumentem przeciwko finansowaniu jest koszt, który skutkuje znacznym przekroczeniem progu opłacalności [redacted]. Pod uwagę wzięto także, że dostępne są jedynie dane na temat efektywności klinicznej z perspektywy krótkookresowej, przedstawiające głównie zastępcze punkty końcowe, bez możliwości oceny wpływu stosowania technologii na przeżycie i wyleczenie. Należy także wskazać, że w badaniach komparator stanowi standardowe leczenie objawowe (SoC), które w istotny sposób różni się między krajami. Szczególne różnice zauważalne są między warunkami Polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki krajów, w których prowadzono badania. Ponadto, w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata, zaś we włączonych do analizy badaniach pacjenci w momencie randomizacji mieli średnio 25-30 lat. Dane te sugerują, że wyniki badań mogą nie być adekwatne do warunków polskich. Celowe jest raczej podjęcie w pierwszej kolejności działań na rzecz poprawy standardu opieki koordynowanej nad pacjentami oraz poprawy dostępności do podstawowych leków i świadczeń, co będzie miało wpływ na wydłużenie życia chorych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kalydeco, granulat w saszetce, 75 mg, GTIN: 00351167174302 – [redacted] zł - Kalydeco, granulat w saszetce, 59,5 mg, GTIN: 00351167175309 – [redacted] zł - Kalydeco, tabletki powlekane, 75 mg, GTIN: 00351167144503 – [redacted] zł - Kalydeco, tabletki powlekane, 150 mg, GTIN: 00351167136201 – [redacted] zł - Kaftrio, granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, GTIN: 00351167172704 – [redacted] zł - Kaftrio, granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, GTIN: 00351167173305 – [redacted] zł - Kaftrio, tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, GTIN: 00351167149409 – [redacted] zł - Kaftrio, tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, GTIN: 00351167143902 – [redacted] zł 																
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>W ramach programu lekowego</p>																
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>Bezpłatnie</p>																
<p>Grupa limitowa</p>	<p>Istniejące grupy limitowe Kalydeco – 1216.0, Iwakaftor; Kaftrio – 1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor</p>																
<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	<p>[redacted]</p> <table border="1" data-bbox="363 1682 1445 1944"> <tbody> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table> <p>[redacted]</p>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]														
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]														
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]														
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]														

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowana zmiana w programie lekowym polega na rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco na pacjentów z obecnością mutacji genu CFTR F508del na jednym allelu i mutacją dowolnego typu na drugim allelu (F/x) oraz o objęciu refundacją pacjentów od 2 r.ż. o profilu mutacji CFTR F/x. Aktualnie terapia jest refundowana dla pacjentów od 12 r.ż. homozygotycznych F/F lub heterozygotycznych F/MF (F508del/ mutacja „minimalnej funkcji”).

Tabela 6. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach PL B.112. w podziale na grupy wiekowe i genotyp

Genotyp	2 – 5 lat	6 – 11 lat	≥12 lat
F/F	LUM/IVA (Orkambi)	TEZ/IVA+IVA (Symkevi+Kalydeco)	IVA/TEZ/ELX+IVA (Kaftrio + Kalydeco) TEZ/IVA+IVA (Symkevi+Kalydeco)
F/MF	-	-	IVA/TEZ/ELX+IVA (Kaftrio + Kalydeco)
F/RF	-	TEZ/IVA+IVA (Symkevi+Kalydeco)	TEZ/IVA+IVA (Symkevi+Kalydeco)
F/G	IVA (Kalydeco)	IVA (Kalydeco)	IVA (Kalydeco)
F/inne	-	-	-

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Agencja zwraca jedynie uwagę na błędne sformułowanie populacji docelowej zawarte w schemacie PICO, wynikające prawdopodobnie z omyłki pisarskiej (szczegóły w rozdziale 4.1.1)

Agencja nie zgłasza uwag w do pozostałych wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E84 mukowiscydoza

Mukowiscydoza to genetycznie uwarunkowana choroba wynikająca z zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych, dotycząca głównie układów oddechowego i pokarmowego. Przyczyną są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR, które jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów.

(Szczekliak 2021)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

Epidemiologia

Mukowiscydoza to najczęściej występująca u osób rasy kaukaskiej choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 353 urodzeń (Irlandia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allela zmutowanego genu stanowią 2-5% osób rasy białej. Mutacje genu CFTR najczęściej występują w populacjach Europy Środkowej i Północno-Zachodniej. Najczęstsza (~66% zmutowanych alleli) z >2000 opisanych wariantów genu CFTR to F508del. Prowadzące do choroby mutacje genu CFTR udaje się wykazać u >90% chorych. W Polsce Średnia wieku w całej populacji wynosi 17,3 lat, a mediana 15,3 lat (odsetek dorosłych w populacji to ok. 40%).

(Szczekliak 2021, mp.pl, Sands 2024b)

Klasyfikacja

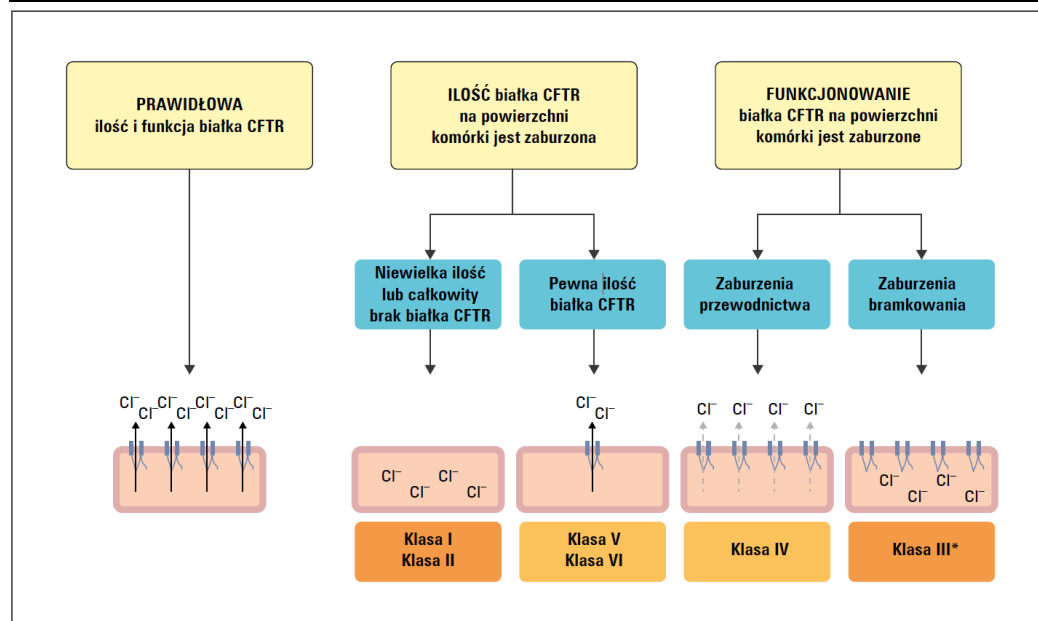
Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 różnych mutacji genu CFTR, jednak tylko 346 z nich jest powiązanych z mukowiscydozą. Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmów prowadzących do zakłócenia

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

Tabela 7. Klasy mutacji CFTR wg sposobu, w jaki zaburzają funkcję białka CFTR

Klasa mutacji	Typ defektu białka i jego konsekwencje	Przykładowe mutacje	Podział wg stopnia utraty funkcji CFTR	Zmodyfikowana klasyfikacja stosowana w badaniach klinicznych*
Klasa I	Zaburzenia syntezy białka, powstawanie wadliwego białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	G542X, R553X, 394delTT, 1717- 1G>A, R1162X, W1282X	Całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków CFTR – „mutacje minimalnej funkcji” (MF)	MF
Klasa II	Zaburzenia dojrzewania białka (zaburzenia ilościowe)	F508del, N1303K, I507del, G85E		-
Klasa III	Zaburzenie regulacji kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	G551D, S1251N, G551S, G1349D, S549R`		Mutacje bramkowania (G)
Klasa IV	Zaburzenia przewodnictwa kanału chlorkowego (zaburzenia funkcji)	R117H, R334W, R347P, R1070W	Niecałkowita utrata funkcji CFTR – mutacje „funkcji rezydualnej” (RF)	RF
Klasa V	Szybsza degradacja białka, zmniejszona ilość białka CFTR (zaburzenia ilościowe)	3849+10kbC>T, A455E, 3272- 26A>G		-
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, 4326del TC, Gln1412X, 4279insA	-	-

*grupy porównywalne do klas wg klasyfikacji wg konsekwencji defektu – EMA 2020



Rysunek 1. Klasyfikacja wariantów mutacji w genie CFTR (Sands 2024)

Mutacje wywołujące CF można podzielić także na 2 grupy w zależności od stopnia utraty transportu chlorków spowodowanej mutacją. Całkowita lub prawie całkowita utrata transportu chlorków CFTR jest określana jako „minimalna funkcja” CFTR (klasa I, II i III). Niecałkowita utrata transportu chlorków, w której pośredniczy CFTR, jest określana jako „funkcja rezydualna” CFTR (klasa IV i V). W programie badań klinicznych nad modulatorami

CFTR stosowano nieco zmodyfikowaną klasyfikację, szczególnie w przypadku definicji minimalnej funkcji". W zmodyfikowanej klasyfikacji wyróżniono trzy grupy mutacji:

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

(AWA.4231.43.2022, APD wnioskodawcy, EMA 2020)

Rokowanie

Średni wiek w chwili śmierci wynosi w Polsce ~25 lat (najstarsi żyjący w Polsce pacjenci mieli >50 lat). W Polsce dorośli stanowią >33% chorych, podczas gdy w USA >48%, a w Wielkiej Brytanii >55%. Ponieważ najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa, wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV1) mają największą wartość rokowniczą. Do niedawna połowa chorych z FEV1 <30% lub PaCO2 >50 mm Hg, bądź PaO2 <55 mm Hg umierała przed upływem 24 mies., ale obecnie stosowane metody leczenia poprawiły przeżywalność. Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenie *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwiotłucia lub odmy oraz niski status społeczno-ekonomiczny. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeśli nie prowadzą do niedożywienia. (Szczekliak 2021)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych z europejskiego rejestru chorych na mukowiscydozę (European CF Society Patient Registry) w 2022 roku zarejestrowanych pacjentów z polski było 1620 (szacowane pokrycie to ≥80% populacji chorych), w tym 38% dorosłych pacjentów. Odsetek pacjentów będących homozygotami F508del to 43,2%, natomiast heterozygot z jedną mutacją F508del to 43,3%. W tym samym roku w programie lekowym leczenia mukowiscydozy numer B.112. leczonych było 895 pacjentów (Statystyki NFZ).

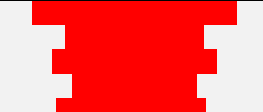
Tabela 8. Liczebność populacji chorych na CF, wg danych NFZ i rejestru europejskiego

Źródło	Dane
Europejski rejestr chorych na CF * , liczba pacjentów (2022 rok), w tym:	1 620 osób (szacowane pokrycie – to ≥80% populacji chorych)
Homozygoty F508del – odsetek	43,2%
Heterozygoty F508del - odsetek	43,3%
Dorośli - odsetek	38%
Sands 2024 (na podstawie Europejskiego rejestru, dane na dzień 10.04.2024)	1 732 osoby (w tym 59,4% <18r.ż.)
NFZ – liczba pacjentów leczonych w PL B.112. (2023 rok)	1104 osoby
* https://www.ecfs.eu/ecfspr	

W toku prac Agencja zwróciła się także do trojga ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie m. in. znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od jedną odpowiedź Prezes Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy. Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczebność wnioskowanej populacji zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów

Ekspert	Pytanie z formularza	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
	Populacja (wiek)			

	2 – 5 lat	212	53/rocznie diagnozowanych z przesiewu noworodków	88% (187)
	6 – 11 lat	363	-	82% (296)
	12+ lat	1121	-	87% (972)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Cystic Fibrosis Society <https://www.ecfs.eu/publications-and-resources>
- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy <https://pcsf.pl/>
- Cystic Fibrosis Foundation (CFF), <https://www.cff.org/>
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals (RBH NHS), <https://www.rbht.nhs.uk/>
- Guidelines International Network (GIN); <http://www.g-i-n.net/>
- Trip DataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium <https://cpicpgx.org/>
- Medline, pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 2-3.10.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2020 roku, ze względu datę rejestracji ocenianej interwencji która miała miejsce w UE w 2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
RBH NHS 2023 Royal Brompton Hospital (Wielka Brytania) Konflikt interesów: nie podano	<p>Wytyczne kliniczne dot. opieki nad dziećmi z mukowiscydozą</p> <p>Terapie modulatorami CFTR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalydeco (iwakaftor) – zarejestrowany od 1 mies. życia u chorych z przynajmniej jedną mutacją bramkowania. NHS England finansuje lek na podstawie zatwierdzenia przez FDA. Badania potwierdziły umiarkowaną skuteczność u pacjentów z mutacją R117H, do leczenia kwalifikują się chorzy po okresie dojrzewania (zasadniczo w wieku 14 lat i starsi). Ponieważ większość tych pacjentów będzie miała F508del na swoim drugim allelu, a badania wykazały dodatkowe korzyści z leków o funkcji korektorów w tej grupie pacjentów, większości dzieci w wieku 6 lat i starszych będzie przełączanych na Kaftrio zamiast iwakaftoru. Jednak w przypadku osób z mutacją bramkowania bez F508del, ale u których 2. allel nadal kwalifikuje ich do Kaftrio, zmiana nie jest dokonywana automatycznie, jeśli dobrze sobie radzą z niskim poziomem chlorków w pocie, ponieważ profil działań niepożądanych Kaftrio jest większy niż w przypadku samego iwakaftoru. • Terapia lumakaftor/iwakaftor (Orkambi) jest dostępna u dzieci ≥ 1 r.ż., homozygotycznych pod względem mutacji F508del. W praktyce terapia ta jest stosowana u chorych w wieku 1 – 2 lat, ponieważ dzieci w wieku ≥ 2 lat mogą otrzymywać terapię Kaftrio, która jest efektywniejsza. • Terapia tezakaftor/iwakaftor (Symkevi) wykazuje skuteczność zbliżoną do LUM/IVA, lecz przy lepszej tolerancji z mniejszą ilością interakcji z innymi lekami. Terapia refundowana u chorych w wieku od 6 lat z genotypami homozygotycznymi pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznymi z mutacjami typu funkcji rezydualnej. • Terapia trójskładnikowa - eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Kaftrio). Badania III fazy z 2019 dla populacji od 12 r.ż. i dalsze wyniki dla chorych w wieku 2 – 11 wspierają poszerzenie populacji rejestracyjnej. Wykazały korzystne wyniki (większa efektywność względem iwakaftoru u chorych z mutacjami bramkowania) z dobrym profilem bezpieczeństwa. <p>Odpowiednią populacją (bazując na rejestracji EMA oraz dopuszczeniu przez NHS England za FDA) są pacjenci z przynajmniej jedną mutacją F508del, oraz pacjenci bez tej mutacji posiadający co najmniej jedną z szeregu innych określonych mutacji.</p> <p>Wszystkie dzieci osiągające odpowiedni wiek i przyjmujące Orkambi zostaną przestawione na Kaftrio. Dzieci otrzymujące iwakaftor prawdopodobnie odniosą dalsze korzyści z Kaftrio, jeśli znajdą się w ww. grupach.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ECFS 2022 / Sands 2024</p> <p>European Cystic Fibrosis Society (europejskie)</p> <p>Konflikt interesów: deklaracja autorów o braku konfliktu</p>	<p>Wytyczne dotyczące standardów leczenia pacjentów z mukowiscydozą, z uwzględnieniem typu mutacji w genie CFTR.</p> <p>Uzgodnione twierdzenia dot. leczenia przyczynowego do populacji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę w wieku <u>sześciu lat i starsi*</u>, u których występuje <u>jeden lub dwa warianty F508del</u>, powinni otrzymywać codziennie trójlekową terapię z użyciem modulatorów (eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor). W przypadku chorych na mukowiscydozę, u których występuje <u>co najmniej jeden wariant</u> odpowiadający na leczenie <u>inny niż F508del</u>, należy rozważyć monoterapię (iwakaftor), terapię dwulekową (tezakaftor + iwakaftor) lub terapię trójlekową z użyciem modulatorów CFTR (eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor). W przypadku dzieci z mukowiscydozą, u których występują warianty w genie CFTR kwalifikujące do terapii, należy proponować leczenie iwakaftorem od wieku 4 miesięcy. W przypadku dzieci z mukowiscydozą w wieku 2–5 lat, u których występuje homozygotyczny wariant F508del, należy proponować dwulekową terapię z użyciem modulatorów (lumakaftor + iwakaftor). Pacjenci powinni odbywać wizyty kontrolne co najmniej co 3 miesiące po rozpoczęciu terapii modulatorem białka CFTR w celu monitorowania poprawy klinicznej i wykonywania badań przesiewowych w kierunku działań niepożądanych. U chorych na mukowiscydozę stosujących leczenie przyczynowe w dalszym ciągu powinien być regularnie monitorowany stan odżywienia i sposób żywienia, zgodnie ze zmieniającym się zapotrzebowaniem energetycznym. Objawy depresji i zaburzeń lękowych należy ocenić przed rozpoczęciem terapii przyczynowej i nie później niż 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia. <p><i>Metodyka przygotowania twierdzeń: w ramach konsultacji z użyciem metodyki Delphi (65 respondentów z 24 krajów), przyjęto wartość progową w postaci zgodności na poziomie 80%.</i></p> <p>*Dopuszczenie do stosowania ETI u młodszych pacjentów miało miejsce w 2023 r.</p>

Włączono dwa dokumenty opublikowane po dacie rejestracji leku Kaftrio w Europie – ECSF 2022 dotyczące standardów leczenia pacjentów z mukowiscydozą, z uwzględnieniem typu mutacji w genie CFTR oraz RBH NHS 2023 (Royal Brompton Hospital) wytyczne kliniczne opieki nad dziećmi z mukowiscydozą.

W ECFS 2022, wskazano, iż pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starsi, z jednym lub dwoma wariantami F508del, powinni być leczeni za pomocą terapii ELX/TEZ/IVA, przy czym należy mieć na uwadze, że rejestracja terapii dla młodszych pacjentów miała miejsce w 2023 roku. Dla pacjentów, którzy posiadają co najmniej wariant mutacji inny niż F508del wskazano na terapię – IVA, TEZ/IVA lub ELX/TEZ/IVA. Dla populacji w wieku 2-5 lat z wariantem F/F wskazuje się na terapię LUM/IVA, a iwakaftor dla dzieci od 4 mies. życia – jeśli kwalifikują się do takiej terapii.

W wytycznych RBH NHS 2023 Kaftrio jest opisany w leczeniu chorych od 2 r.ż. z przynajmniej jedną mutacją F508del, oraz pacjentów bez tej mutacji posiadający co najmniej jedną z szeregu innych określonych mutacji. Ponadto, wskazano na to, że większość pacjentów leczonych iwakaftorem z mutacją brankowania posiada mutację F508del w drugim allelu i ze względu na korzyści większości dzieci w wieku 6 lat i starszych będzie przełączanych na Kaftrio zamiast iwakaftoru. Również w przypadku pacjentów przyjmujących LUM/IVA (Orkambi, z homozygoty F508del) stwierdzono, że w praktyce wszystkie dzieci osiągające odpowiedni wiek (2 lata) zostaną przestawione na Kaftrio.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trojga ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANE]
<p>Istotne klinicznie punkty końcowe – minimalna różnica odczuwalna przez chorego</p>	<p>Długość życia – —</p> <p>BMI – —</p> <p>FEV1 – kilka %</p> <p>LCI 2,5 – ok. 1%</p>

Ekspert	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Brak innych terapii przyczynowych działających podobnie skutecznie • Mniej skuteczne terapie dostępne: dla F/F 2-6 lat Orkambi • W populacji F/F i F/RF od 6 lat - Symkevi • Dla populacji F/MF poniżej 12 rz, F/RF poniżej 6 rz orz F/inne brak alternatywnej terapii przyczynowej
Problemy z aktualnym leczeniem	<p>Zbyt mała dostępność (ograniczenia wiekowe i genetyczne w polskim programie lekowym), podczas gdy w większości krajów rozwiniętych dostępność refundacyjna jest zgodna z rejestracją</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco jest refundowana wyłącznie dla pacjentów od 12 r.ż. z określonymi mutacjami w genie CFTR – F/F oraz F/MF, podczas gdy zgodnie z rejestracją może być stosowana u chorych od 2 r.ż. z co najmniej jedną mutacją F508del • Powyższa sytuacja prowadzi do nierówności społecznych w dostępie do leków i dyskryminuje pacjentów młodszych niż 12 lat oraz z mutacjami innymi niż F/F oraz F/MF
Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację	<ul style="list-style-type: none"> • Refundacja terapii Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco zgodnie z rejestracją, tj. dla wszystkich pacjentów od 2 r.ż. z co najmniej jedną mutacją F508del • Refundacja zgodnie z ChPL wyrówna szanse wszystkich pacjentów nie faworyzując żadnej subpopulacji • Zwiększenie liczby ośrodków dla chorych dorosłych
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak problemów. Terapia jest już stosowana u pacjentów od 12 r.ż. z określonymi mutacjami, w związku z czym wszystkie ośrodki realizujące program lekowy B.112 mają doświadczenie w jej stosowaniu
Możliwość nadużyć/niewłaściwego stosowania ocenianej technologii	Jasne kryteria rozpoznania mukowiscydozy według standardów ECFS, obowiązek wprowadzania pacjentów do rejestru oraz przejrzyste kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie dają możliwości nadużyć.
Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Nie, wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii mają takie same szanse uzyskania korzyści z leczenia.
Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Chorzy z innymi mutacjami niż we wskazaniu. Natomiast wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii mają takie same szanse uzyskania korzyści z leczenia.
Czy ocena skuteczności terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco oraz jej kontynuacja, w szczególności w populacji 2-5 lat, powinny być uzależnione od osiągnięcia istotnego klinicznie obniżenia wydzielania chlorków sodu do poziomu 60 mmol/l?	Nie, każdy pacjent indywidualnie odpowiada na leczenie i ocena jego stanu zdrowia jest oparta na analizie wielu parametrów równocześnie, a nie tylko i wyłącznie na analizie zmian w zakresie wydzielania chlorków
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię	W pierwszej kolejności zastąpieniu ulegnie brak aktywnego leczenia. Natomiast u pacjentów obecnie leczonych innymi modulatorami CFTR (Kalydeco, Orkambi, Symkevi) wybór terapii będzie zależny od decyzji lekarza.
Kluczowe przyczyny, dla których technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych	Finansowanie wnioskowanej terapii pozwoli na zatrzymanie rozwoju choroby, co pozwoli uniknąć dalszego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta, wydłuży jego życie i poprawi jego jakość
Kluczowe przyczyny, dla których technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych	Z powodów etycznych nie ma uzasadnienia dla braku finansowania ze środków publicznych i tym samym uniemożliwienia leczenia pacjentów i dalszego utrzymywania nierówności społecznych w tym zakresie
Przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii po objęciu refundacją w populacji docelowej	<ul style="list-style-type: none"> • wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii zgodnie z kryteriami programu lekowego powinni zostać objęci leczeniem • przy obecnym kształcie programu lekowego możliwe jest leczenie 1 176 chorych według polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy • po rozszerzeniu refundacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem leczeniem będzie mogło być objętych dodatkowo 279 pacjentów

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - 101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne (wskazanie pozarejestrycyjne),
 - 106.0, Antybiotyki peptydowe – kolistyna,
 - 205.2, Leki mukolityczne – dornaza alfa,
 - 13.0, Enzymy trzustkowe,
 - 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu – Produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu (wskazanie pozarejestrycyjne),
 - 245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy;
- A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - dieta (250.1, Dieta stosowana w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i dzieci do 6 r.ż.),
 - dieta wysokoenergetyczna (217.5, Dieta stosowana w mukowiscydozie);
- B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego:
 - B.112. Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84) – Kafrio (1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), Kalydeco (1216.0, Iwakaftor), Symkevi (1216.2, Iwakaftor, tezakaftor), Orkambi (1216.1, Iwakaftor, lumakaftor);
 - B.27. leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84) – lewofloksacyna (1234.0, Lewofloksacyna), tobramycyna (1081.0, Tobramycinum).

Tabela 12. Wskazania refundacyjne modulatorów CFTR wg zapisów programu lekowego B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”

Terapia	Wiek	Genotyp
Kalydeco (IVA) w monoterapii	≥12 mies.	wystąpienie jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.
Orkambi (LUM/IVA)	≥2 lata*	potwierdzone wystąpienie mutacji F508del genu CFTR na obu allelach
Symkevi (TEZ/IVA) w skojarzeniu z Kalydeco (IVA)	≥6 lat	homozygotyczność pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczność pod względem mutacji F508del i obecność jednej 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
Kafrio (IVA/TEZ/ELX) w skojarzeniu z Kalydeco (IVA)	≥12 r.ż.	homozygotyczność pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczność pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR

* Zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Orkambi lek ten jest zarejestrowany do stosowania u dzieci w wieku co najmniej 1 roku. W dokumencie tym w odniesieniu do dawkowania u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat opisano stosowanie tego leku w formie tabletek powlekanych, a dla młodszych pacjentów w postaci granulatu. Taki zapis sugeruje, że w populacji w wieku ≥6 lat może być stosowany tylko produkt leczniczy Orkambi w postaci tabletek. W aktualnym obwieszczeniu MZ znajduje się jedynie lek w postaci granulatu oraz w treści programu lekowego B.112. dot. dawkowania tego leku (rozdz. 1. Dawkowanie, 1.2. lumakaftor/iwakaftor) opisana jest jedynie populacja w wieku 2 – 5 lat.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę dla populacji wyznaczonych pod względem wieku i genotypu

Genotyp	2 – 5 lat	6 – 11 lat	≥12 lat
F/F	LUM/IVA	TEZ/IVA+IVA	nd
F/MF	SoC	SoC	nd
F/RF	SoC	TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA
F/G	IVA	IVA	IVA
F/inne	SoC	SoC	SoC

Uzasadnienie wnioskodawcy

Przedstawione w tabeli wyżej terapie wnioskodawca przedstawia które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię. Jako leczenie przyczynowe uznano terapie realizowane w PL B.112. dla określonych populacji, stosowanie jako leczenie dodane do standardowej terapii objawowej „tj. zindywidualizowane leczenie objawowe”.

Chorzy niekwalifikujący się do obecnego programu lekowego leczenia są jedynie standardową terapią objawową, którą przyjęto jako komparator w tych populacjach.

Ocena wyboru komparatorów

Wybór zasadny.

Jako komparatory wnioskodawca wskazał leki obecne refundowane w ramach PL B.112. dodane do standardowego leczenia, oraz standardowe leczenie dla subpopulacji nieobjętych programem. Znajduje on potwierdzenie w opinii eksperta (rozdz. 3.4.2. AWA). Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz zawarte w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań dotyczące porównania z refundowanymi komparatorami.

Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów:

- w wieku od 2 do poniżej 6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- w wieku od 6 do poniżej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del;
- od 12 roku życia z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Pacjenci chorzy na mukowiscydozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wieku od 2 do <6 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del; • w wieku od 6 do <12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del; • od 12 r.ż. z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu. 	<p>Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.</p> <p>Brak definicji wskazania.</p> <p>Badania na zdrowych ochotnikach.</p>	<p>W przypadku subpopulacji „od 12 r.ż. z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją inną niż F508del lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu” druga część wskazania wydaje się niespójna z rozszerzeniem programu.</p> <p>Program przewiduje uwzględnienie genotypów innych niż F/F i F/MF, bo te są już finansowane w obecnym programie lekowym. W tej sytuacji prawidłowe wskazanie powinno brzmieć „[...] lub mutacją funkcji minimalnej (MF) na drugim allelu”</p>
Interwencja	<p>Preparaty Kaftrio + Kalydeco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 do <12 lat, <30 kg, dawka poranna: 2 tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru, • 6 do <12 lat, ≥30 kg, dawka poranna: 2 tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru, • ≥ 12 lat, dawka poranna: 2 tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru, • do <6 lat, 10 kg do <14 kg, dawka poranna: 1 saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru, • do <6 lat, ≥14 kg, dawka poranna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru, dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru; 	<p>Preparaty Kaftrio + Kalydeco podawane w innych dawkach niż zarejestrowane.</p>	<p>Zgodnie z wnioskiem</p>
Komparatory	<p>iwakaftor (Kalydeco) – pacjenci od 2 r.ż. heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację bramkującą na drugim allelu,</p>	<p>Preparaty Kalydeco, Orkambi lub Symkevi + Kalydeco podawane</p>	<p>Prawidłowo dobrane.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • 6 lat i powyżej, ≥ 25 kg, dawka poranna: 150 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 150 mg iwakaftoru, • 6 miesięcy i powyżej (do 6 lat), ≥ 7 kg do < 14 kg, dawka poranna: 50 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 50 mg iwakaftoru, • 6 miesięcy i powyżej (do 6 lat), ≥ 14 kg do < 25 kg, dawka poranna: 75 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 75 mg iwakaftoru, • 6 miesięcy i powyżej (do 6 lat), ≥ 25 kg, jak przy dzieciach 6 lat i powyżej; <p>lumakaftor/iwakaftor (Orkambi) - pacjenci od 2 do 6 r.ż. homozygotyczni pod względem mutacji F508del,</p> <ul style="list-style-type: none"> • do ≤ 5 lat, < 14 kg, lumakaftor 100 mg/iwakaftor 125 mg, dawka poranna: 1 saszetka, dawka wieczorna: 1 saszetka, • do ≤ 5 lat, ≥ 14 kg, lumakaftor 150 mg/iwakaftor 188 mg, dawka poranna: 1 saszetka, dawka wieczorna: 1 saszetka; <p>tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (Symkevi + Kalydeco) - pacjenci od 6 r.ż. homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allelu,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 lat do < 12 lat, < 30 kg, dawka poranna: 50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 75 mg iwakaftoru, • 6 lat do < 12 lat, ≥ 30 kg, dawka poranna: 100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 150 mg iwakaftoru, • ≥ 12 lat, ≥ 30 kg, dawka poranna: 100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru, dawka wieczorna: 150 mg iwakaftoru; <p>SoC</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci od 2 do 12 r.ż. heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację funkcji minimalnej na drugim allelu, • pacjenci od 2 do 6 r.ż. heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający mutację rezydualną na drugim allelu, • pacjenci od 2 r.ż. heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający inną mutację niż brankująca, rezydualna lub funkcji minimalnej genu CFTR 	w innych dawkach niż zarejestrowana.	
Punkty końcowe	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia chlorku w pocie, • zmiana LCI_{25}, • obserwowany wskaźnik PEX, • zmiana BMI, • zmiana elastazy-1 w kale, • zmiana procentu przewidywanej FEV₁; <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane; <p>jakość życia: wynik domeny oddechowej CFQ-R.</p>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Prawidłowo dobrane.
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramiennie, jeśli brak badań z grupą kontrolną. Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, dla których nie są dostępne pełne teksty badań.</p>	Prawidłowo wskazane.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. Brak danych dla wnioskowanego wskazania.</p>	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 15.04.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), Embase i Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnych i typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26.07.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli:

- 1 publikację opublikowaną przed datą złożenia wniosku refundacyjnego do badania włączonego przez wnioskodawcę: *Wainwright C, McColley S, McNally P, et al. 133 Long-term safety and efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children aged 6 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week results of an open-label extension study. Journal of Cystic Fibrosis 22S3 (2023): S70-S71.*

oraz

- 3 badania opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:
 - *Daccò V, Rosazza C, Mariani A, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children aged 6-11 years with cystic fibrosis in a real-world setting. Pediatr Pulmonol 2024:1-8, DOI: 10.1002/ppul.27125;*
 - *Stahl M, Dohna M, Graeber SY, et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Children with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. Eur Respir J, Jan 2024, 2400004; DOI: 10.1183/13993003.00004-2024;*
 - *Vito Terlizzi, Cristina Fevola, Santiago Presti, et al. Reported Adverse Events in a Multicenter Cohort of Patients Ages 6-18 Years with Cystic Fibrosis and at Least one F508del Allele Receiving Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. J Pediatr 2024:274:114176. DOI: 10.1016/j.jpeds.2024.114176*

Wnioskodawca uwzględnił wskazane publikacje w aneksie do analiz HTA przekazanych w ramach uzupełnienia analiz.

Wyniki ww. badań opisano w niniejszej AWA w odpowiednich rozdziałach.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa IVA/TEZ/ELX+IVA włączono badania:

- AURORA 2-5 (jednoramienne)
- AURORA 2-5 OLE (jednoramienne, przedłużenie badania AURORA 2-5)
- AURORA 6-11 (jednoramienne)

- AURORA 6-11 OLE (jednoramienne, przedłużenie badania AURORA 6-11)
- GALILEO (RCT, IVA/TEZ/ELX+IVA vs Placebo)
- Barry 2021/AURORA F/RF F/G (RCT, IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA vs IVA/TEZ+IVA)

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa komparatorów włączono 3 badanie kliniczne:

- McNamara 2019 (jednoramienne, LUM/IVA)
- VX16-661-115/EMBRACE (RCT, TEZ+IVA vs IVA vs Placebo)
- EVOLVE (RCT, TEZ+IVA vs Placebo)*

Do analizy efektywności praktycznej IVA/TEZ/ELX+IVA włączono 4 badania:

- Bower 2023;
- Nichols 2022 (PROMISE);
- Olivier 2023,
- Urquhart 2024.

Do przeglądu opracowań wtórnych włączono 3 przeglądy systematyczne:

- Dawood 2022;
- Heneghan 2023;
- He 2024.

*Komentarz Agencji: analiza treści publikacji Taylor-Cousar 2017 zawierająca wyniki badania EVOLVE wykazała, że włączone przez wnioskodawcę badanie to EXPAND (Rowe 2017). Badanie EVOLVE dotyczy populacji pacjentów niebędącej przedmiotem niniejszej analizy, tj. w wieku powyżej 12 lat będących homozygotami pod względem mutacji w genie Phe508del-CFTR (F/F). Populacja ta jest już objęta leczeniem w ramach programu lekowego. W związku z powyższym w niniejszej AWA wprowadzono stosowną korektę i zastąpiono nazwę EVOLVE nazwą EXPAND.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
INTERWENCJA WNIOSKOWANA			
Populacja 2 – 5 lat			
AURORA 2-5 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe, • faza III • otwarte, • dwuczęściowe • obserwacja: część A – 28 dni, część B – 24 tyg. • hipoteza: nd, • liczba ramion, • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ IVA/TEZ/ELX+IVA 	<u>Kluczowe kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 2 - 5 lat włącznie w dniu wyrażenia świadomej zgody; • w części A pacjent o masie ciała ≥ 14 kg, w dniu 1. w części B. ≥ 10 kg podczas wizyty przesiewowej; • potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (CF) określona przez badacza; • w części A, homozygotyczny dla F508del (genotyp F/F) lub heterozygotyczny dla F508del i mutacji MF, która nie reaguje na iwakaftor (IVA) i tezakaftor (TEZ)/IVA (genotypy F/MF). W części B występowała co najmniej jedna mutacja F508del w genie regulatora przewodnictwa przez błonowego CF (CFTR) lub mutacja CFTR reagująca na eleksakaftor (ELX/TEZ/IVA); • genotyp został potwierdzony podczas wizyty przesiewowej. Ocena ta nie musiała być powtarzana w przypadku potwierdzonych uczestników w części A, którzy chcieli uczestniczyć w części B; • uczestnicy, którzy zostali włączeni do badania i których genotyp przesiewowy nie potwierdził kwalifikowalności do badania; • stabilna choroba CF na początku okresu leczenia, zgodnie z oceną badacza; • chęć pozostania na stabilnym schemacie leczenia mukowiscydozy (innym niż modulatory 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo i tolerancja <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia chlorku w pocie; • zmiana wskaźnika klirensu płucnego; • obserwowany wskaźnik PEx; • zmiana wskaźnika BMI; • zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku; • średnia zmiana elastazy-1 w kale.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>CFTR do 15. dnia (część A) lub do 24. tygodnia (część B) lub w stosownych przypadkach, do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=75 (ITT) Interwencja: n= 75</p>	
<p>AURORA 2-5 OLE (VX20-445-112)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> faza przedłużona badania AURORA 2-5 dwuczęściowe, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III faza, hipoteza: nd obserwacja: 192 tyg. interwencja: <ul style="list-style-type: none"> IVA/TEZ/ELX+IVA 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przedstawiciel prawny lub opiekun musi być w stanie zrozumieć wymagania protokołu, ograniczenia i instrukcje, a przedstawiciel prawny lub opiekun powinien być w stanie zapewnić, że uczestnik będzie przestrzegał i prawdopodobnie ukończy badanie zgodnie z planem; nie wycofał zgody z badania macierzystego; spełnia co najmniej 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ukończono leczenie badanym lekiem w badaniu macierzystym lub, przerwał leczenie badanym lekiem w badaniu macierzystym, ale nie odstawił na stałe badanego leku i ukończył wizyty w badaniu do ostatniej zaplanowanej wizyty w okresie leczenia w badaniu macierzystym. chęć kontynuowania stałego schematu leczenia mukowiscydozy (CF) do czasu zakończenia udziału w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=70 (ITT) Interwencja: n=70</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u> Bezpieczeństwo i tolerancja ELX/TEZ/IVA w oparciu o zdarzenia niepożądane, kliniczne wartości laboratoryjne, standardowe 12-odprowadzeniowe EKG, parametry życiowe i pulsoksymetrię.</p> <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia chlorku w pocie; zmiana wskaźnika klirensu płucnego LCI2.5; zmiana wskaźnika BMI; zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku; średnia zmiana elastazy-1 w kale, immunoreaktywny trypsynogen i kalprotektyna w kale, procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1)
<p>INTERWENCJA WNIOSKOWANA Populacja 6 – 11 lat</p>			
<p>AURORA 6-11</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> jednoramienne otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, III faza obserwacja: Część A – 2 tyg., Część B – 24 tyg. hipoteza: nd interwencja: <ul style="list-style-type: none"> IVA/TEZ/ELX+IVA 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 6 do 11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody; masa ciała ≥ 15 kg; diagnozyka mukowiscydozy (CF); genotyp F508del-F508del (F/F) lub F508del-minimalna funkcja (F/MF); ppFEV1 ≥ 40 normy dla wieku, płci i wzrostu w badaniu przesiewowym; stabilna choroba CF w ocenie badacza; zgoda na pozostanie w trakcie badania na stabilnym schemacie leczenia CF innym niż modulatory transbłonowego regulatora przewodnictwa CF (CFTR); możliwość polykania tabletek; w przypadku kobiet – ujemny wynik testu ciążyowego w surowicy podczas badania przesiewowego; w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, którzy byli aktywni seksualnie, zgoda na wypełnienie wymogów antykoncepcji określonych w protokole badania; <p><u>Liczba pacjentów</u> N=66 (ITT) Interwencja: n=66</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo i tolerancja. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia chlorku w pocie; zmiana wskaźnika klirensu płucnego; zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R; zmiana wartości ppFEV1; zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku.
<p>AURORA 6-11 OLE (VX19-445-107) (Wainwright 2022, Wainwright 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> faza przedłużona badania AURORA 6-11, otwarte, dwuczęściowe, wieloośrodkowe, III faza obserwacja: 192 tyg. 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chęć i zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, ograniczeń badania, testów laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badania; nie wycofał zgody z badania macierzystego; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo i tolerancja oceniane na podstawie zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych od punktu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Vertex Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> hipoteza: nd Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> IVA/TEZ/ELX+IVA 	<ul style="list-style-type: none"> spełnia co najmniej 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ukończono leczenie badanym lekiem w badaniu macierzystym, przerwał leczenie badanym lekiem w badaniu macierzystym, ale nie odstawił na stałe badanego leku i ukończył wizyty w badaniu do ostatniej zaplanowanej wizyty w okresie leczenia w badaniu macierzystym; chęć kontynuowania stałego schematu leczenia mukowiscydozy (CF) do czasu zakończenia udziału w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=64 (ITT) Interwencja: n= 64</p>	<p>początkowego do 192. tygodnia.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bezwzględna zmiana procentowej przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1), bezwzględna zmiana stężenia chlorku potu (SwCl), bezwzględna zmiana wyniku w domenie oddechowej kwestionariusza mukowiscydozy (CFQ-R), bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI), bezwzględna zmiana wyniku z-score BMI dla wieku, liczba zaostrzeń płucnych (PEX), liczba hospitalizacji związanych z mukowiscydozą, bezwzględna zmiana wskaźnika klirensu płucnego (LCI_{2,5}), bezwzględna zmiana masy ciała, bezwzględna zmiana wyniku z-score masy ciała dla wieku, bezwzględna zmiana wzrostu, bezwzględna zmiana wyniku z-score wzrostu dla wieku.
<p>GALILEO</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe randomizowane podwójnie zaślepione kontrolowane placebo III faza hipoteza: superiority obserwacja: 24 tyg. interwencje: <ul style="list-style-type: none"> IVA/TEZ/ELX+IVA Placebo (SoC) 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 6 - 11 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody; masa ciała ≥ 15 kg podczas wizyty przesiewowej; diagnostyka mukowiscydozy (CF); genotyp F508del-minimalna funkcja (F/MF); ppFEV1 ≥ 70 normy dla wieku, płci i wzrostu podczas badania przesiewowego; LCI_{2,5} $\geq 7,5$ podczas wizyty przesiewowej; stabilna choroba CF w ocenie badacza; chęć pozostania przy stałym schemacie leczenia CF (innym niż modulatory transbłonowego regulatora przewodnictwa CF [CFTR]) podczas badania; możliwość połykania tabletek; <p><u>Liczba pacjentów</u> N=121 (ITT) Interwencja: n= 60 Komparator: n=61</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wskaźnika klirensu płucnego; <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia chlorku w pocie; zmiana ppFEV1; zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R; bezpieczeństwo.
INTERWENCJA WNIOSKOWANA			
Populacja ≥ 12 lat			
Barry 2021 (VX18-445-104, AURORA F/R F/G)	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, równoległe, 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ukończone 12 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody; potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ustalona przez badacza; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wartości ppFEV1 <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia chlorku w pocie;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • III faza • obserwacja: 8 tyg. • hipoteza: superiority • Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ IVA/TEZ/ELX+IVA ○ IVA/TEZ+IVA lub IVA 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjent był heterozygotyczny pod względem Phe508del-CFTR i miał mutację brankującą lub resztkową funkcję (genotypy Phe508del-gating lub Phe508del resztkową funkcję) i znajdował się w regionie, w którym jego genotyp i grupa wiekowa zostały zatwierdzone jako wskazania do leczenia iwakaftorem i (lub) tezakaftorem-iwakaftorem; • wartość FEV1 $\geq 40\%$ i $\leq 90\%$ średniej przewidywanej dla wieku, płci, rasy i wzrostu (równania Global Lung Function Initiative) podczas wizyty przesiewowej. Pomiar spirometryczny musi spełniać kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej/Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego pod względem akceptowalności i powtarzalności; • stabilna choroba w ocenie badacza; • zgoda na kontynuowanie stałego schematu leczenia mukowiscydozy do czasu zakończenia udziału w badaniu <p><u>Liczba pacjentów</u> N= 258 (ITT) Interwencja: n=132 Komparator (IVA): n=45 Komparator (IVA/TEZ+IVA): n=81</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R; • bezpieczeństwo.
KOMPARATORY Populacja 2 – 5 lat			
<p>McNamara 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • otwarte, • dwuczęściowe, • wieloośrodkowe, • III faza, • obserwacja: Część A – 15 dni, Część B – 24 tyg. • hipoteza: nd • interwencja: LUM/IVA 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 2 do 5 lat w chwili przystąpienia do badania; • minimalna masa ciała pacjenta 8 kg; • pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem mukowiscydozy podczas wizyty przesiewowej, definiowani jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 mutacje powodujące mukowiscydozę (udokumentowane w dokumentacji medycznej pacjenta) oraz ○ przewlekła choroba zatokowo-płucna lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe/żywieniowe lub ○ tylko część B: zawartość chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l określona metodą ilościowej jonoforezy pilokarpinowej, zgodnie z dokumentacją medyczną pacjenta lub wynikiem badania zawartości chlorku w pocie uzyskany podczas wizyty przesiewowej, jeśli kwalifikujący się historyczny wynik na zawartość chlorku w pocie był udokumentowany w dokumentacji medycznej pacjenta. Sam ten wynik (a nie wynik wizyty przesiewowej) może zostać wykorzystany do ustalenia kwalifikowalności; • pacjenci homozygotyczni pod względem F508del (genotyp potwierdzony podczas wizyty przesiewowej), jeżeli wynik badania przesiewowego genotypu CFTR nie został otrzymany przed dniem -1, do ustalenia kwalifikowalności można wykorzystać poprzedni raport laboratoryjny dotyczący genotypu CFTR; <p><u>Liczba pacjentów</u> N=60 (ITT) Interwencja: n=60</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia chlorku w pocie; • zmiana wskaźnika klirensu płucnego; • obserwowany wskaźnik PEX; • zmiana wskaźnika BMI; • zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku; • średnia zmiana elastazy-1 w kale; • zmiana wskaźnika wzrostu; • zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku; • zmiana wskaźnika masy ciała; • zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku; • stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu.
KOMPARATORY Populacja 6 – 11 lat			
<p>VX16-661-115 (EMBRACE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane, • podwójnie zaślepienie, • III faza, • obserwacja: 8 tyg. 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 6 do 11 lat włącznie w dniu(-ach) świadomej zgody (i zgody, jeśli dotyczy); • masa ciała ≥ 15 kg na wizycie przesiewowej; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wskaźnika klirensu płucnego; <p><u>Pozostałe:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hipoteza: superiority • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ IVA/TEZ+IVA ○ IVA lub placebo (SoC) 	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie genotypów podczas badań przesiewowych. Jeżeli wynik badania przesiewowego genotypu CFTR nie zostanie otrzymany przed rejestracją, w celu ustalenia kwalifikowalności można wykorzystać poprzedni raport laboratorium genotypu CFTR. Uczestnicy, którzy zostali włączeni i których genotyp badania przesiewowego nie potwierdza kwalifikowalności do badania, muszą zostać wykluczeni z badania. • potwierdzona diagnoza mukowiscydozy określona na podstawie następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku osób homozygotycznych pod względem F508del-CFTR: potwierdzone rozpoznanie CF zdefiniowane jako stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l metodą ilościowej jonoforezy pilokarpiny (co udokumentowane jest w dokumentacji medycznej danej osoby lub na podstawie wyniku badania chlorku w pocie uzyskanego podczas wizyty przesiewowej), • dla osób heterozygotycznych pod względem F508del-CFTR: <ul style="list-style-type: none"> ○ potwierdzona diagnoza mukowiscydozy zdefiniowana jako stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l metodą ilościowej jonoforezy pilokarpiny (co zostało udokumentowane w dokumentacji medycznej danej osoby [wartość tę można uzyskać z dokumentacji zebranej przed zastosowaniem leku Kalydeco] lub na podstawie testu zawartości chlorku w pocie wynik uzyskany podczas wizyty przesiewowej), • jeśli stężenie chlorków w pocie wynosi < 60 mmol/l, muszą istnieć udokumentowane dowody na przewlekłą chorobę zatokowo-płucną i/lub chorobę żołądkowo-jelitową zgodne z diagnozą mukowiscydozy w ocenie głównego badacza, objawiającą się co najmniej jednym z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ trwała kolonizacja/infekcja, zdefiniowana jako co najmniej dwa dodatnie posiewy dróg oddechowych w okresie 6 miesięcy, z co najmniej jednym typowym patogenem CF (np. Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, śluzowata i niesluzowata Pseudomonas aeruginosa), ○ przewlekły kaszel i wytwarzanie płwociny, ○ utrzymujące się nieprawidłowości w radiogramie klatki piersiowej odpowiadające chorobie płuc mukowiscydozy (np. rozstrzenie oskrzeli, niedodma, nacieki i hiperinflacja), ○ polipy nosa lub przewlekłe zapalenie zatok potwierdzone zmianami radiograficznymi lub tomograficznymi zatok przynosowych, ○ oznaki choroby żołądkowo-jelitowej zgodne z rozpoznaniem mukowiscydozy, ○ znaczące opóźnienia wzrostu i/lub przyrostu masy ciała zgodne z rozpoznaniem mukowiscydozy, • ppFEV1 wynoszące ≥ 70 punktów procentowych skorygowane ze względu na wiek. Płeć. Wzrost i pochodzenie etniczne przy użyciu równania Global Lung Function Initiative podczas wizyty przesiewowej; • badanie przesiewowe LCI2.5 $\geq 7,5$; • stabilna choroba CF określona przez badacza podczas wizyty przesiewowej; • chęć kontynuowania stałego schematu leczenia CF do 8, tygodnia lub, jeśli ma to zastosowanie. Podczas wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa; • możliwość połykania tabletek; • ujemny test ciężowy z surowicy podczas wizyty przesiewowej i ujemny test ciężowy z moczu 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia chlorku w pocie; • zmiana ppFEV1; • zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R; • bezpieczeństwo; • zmiana wskaźnika BMI; • zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku; • zmiana wskaźnika wzrostu; • zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku; • zmiana wskaźnika masy ciała; • zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>podczas wizyty w 1 dniu przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <ul style="list-style-type: none"> przestrzeganie wymogów antykoncepcji wśród osób w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie; <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 67 (ITT) Interwencja: n= 54 Komparator (IVA): n= 3 Komparator (Placebo): n= 10</p>	
KOMPARATORY Populacja ≥ 12 lat			
<p>EXPAND* <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, 2 okresowe, 3 leczenia, III faza, obserwacja: 8 tyg. + 8 tyg. hipoteza: superiority interwencje: <ul style="list-style-type: none"> IVA/TEZ+IVA IVA lub Placebo (SoC) 	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 12 lat i starsi; heterozygotyczni pod względem F508del-CFTR i drugi allel z mutacją CFTR o funkcji resztkowej; FEV1 ≥40 i ≤ 90 w badaniu przesiewowym; stabilna choroba płuc; zawartość chlorków w pocie ≥60 mmol/l. Jeśli wartość chlorku w pocie wynosiła <60 mmol / l, musiały istnieć udokumentowane dowody przewlekłej choroby zatokowo-płucnej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 244 (ITT) Interwencja (IVA/TEZ+IVA): n=83 Komparator (IVA): n=81 Komparator (Pla): n=80</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ppFEV1 <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R; relatywna zmiana ppFEV1; obserwowany wskaźnik PEx; średnia zmiana elastazy-1 w kale.
<p>*wnioskodawca omyłkowo nazwał włączone badanie EVOLVE FEV1 - natężona objętość wydechu w ciągu 1 sekundy</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.3. oraz aneksie 5., 6. i 9. w AKL wnioskodawcy. Opis badań skuteczności praktycznej zamieszczono w rozdziale 4.2.1.2. niniejszej AWA.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości włączonych badań według następujących skal i narzędzi: badania RCT - narzędzie RoB2, badania jednoramienne – skala NICE, badania retrospektywne - skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Ocenę poszczególnych badań wraz z komentarzem przedstawiono poniżej.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odczylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
GALILEO 6-11	ELZ/TEZ/IVA	PBO+SoC	ppFEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA FG >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	ppFEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA F/RF >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	ppFEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
GALILEO 6-11	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	LCI2,5	1	+	+	+	+	+	+	+
GALILEO 6-11	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	SwCI	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA FG >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	SwCI	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA F/RF >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	SwCI	1	+	+	+	+	+	+	+
GALILEO 6-11	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	CFQ-R	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA FG >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	CFQ-R	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA F/RF >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	CFQ-R	1	+	+	+	+	+	+	+
GALILEO 6-11	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	Zdarzenia niepożądane ogółem	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA FG >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	Zdarzenia niepożądane ogółem	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA F/RF >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	Zdarzenia niepożądane ogółem	1	+	+	+	+	+	+	+
GALILEO 6-11	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	Poważne zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA FG >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	Poważne zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+
AURORA F/RF >12 lat	ELX/TEZ/IVA	PBO+SoC	Poważne zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+

Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań dla interwencji wnioskowanej przeprowadzona przez wnioskodawcę wg narzędzia RoB2.

Unikalne ID	ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odczylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
1	EMBRACE	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA/IVA	ppFEV1	1	?	+	+	+	+	!	+
3	EVOLVE	TEZ/IVA	Placebo	ppFEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
4	EMBRACE	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA/IVA	LCI2,5	1	?	+	+	+	+	!	+
5	EMBRACE	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA/IVA	SwCI	1	?	+	+	+	+	!	+
7	EVOLVE	TEZ/IVA	Placebo	SwCI	1	+	+	+	+	+	+	+
8	EMBRACE	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA/IVA	CFQ-R	1	?	+	+	+	+	!	+
10	EVOLVE	TEZ/IVA	Placebo	CFQ-R	1	+	+	+	+	+	+	+
11	EMBRACE	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA/IVA	AEs	1	?	+	+	+	+	!	+
13	EVOLVE	TEZ/IVA	Placebo	AEs	1	+	+	+	+	+	+	+
14	EMBRACE	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA/IVA	Poważne AEs	1	?	+	+	+	+	!	+
16	EVOLVE	TEZ/IVA	Placebo	Poważne AEs	1	+	+	+	+	+	+	+

Rysunek 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań dla komparatorów przeprowadzona przez wnioskodawcę wg narzędzia RoB2.

Na rysunku omyłkowo wpisano badanie EVOLVE, ocena dotyczy badania EXPAND.

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno dla badań dla interwencji jak i komparatorów, we wszystkich uwzględnionych badaniach, uzyskano niskie ryzyko w zakresie popełnienia błędu systematycznego w każdej z kategorii, a co za tym idzie, niskie ryzyko ogólnego błędu.

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. W badaniach tych ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. Punkty końcowe oceniane w badaniu były w większości przypadków oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych biorących udział w badaniu, więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie - dotyczyło to również subiektywnego punktu końcowego, jakim była ocena jakości życia wykonana przy pomocy kwestionariusza CFQ-R. Podobnie, dla każdego z rozpatrywanych punktów końcowych uznano za niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego wynikające z wybiórczego prezentowania wyników – zaplanowane w badaniach punkty końcowe były raportowane i nie zmieniano planu analizy w zależności od uzyskanych wyników, a wyniki prezentowano w sposób spójny, z założonego okresu obserwacji.

Tabela 16. Ocena jakości badań jednoramiennych przeprowadzona przez wnioskodawcę w skali NICE

Pytanie	AURORA 2-5	AURORA 2-5 OLE	AURORA 6-11	AURORA 6-11 OLE	McNamara 2019
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 pkt, maksymalna liczba pkt. - 8)	7	7	7	7	6

Badanie jednoramienne uzyskały stosunkowo wysoką oceną w skali NICE. Badania oceniające interwencję wnioskowaną oceniono na 7 pkt, natomiast badanie dla komparatora na 6 pkt.

Tabela 17. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.

Kategoria pytania	Pytanie	Bower 2023	Nichols 2022 (PROMISE)	Olivier 2023	Urquhart 2024	Dacco 2023	Stahl 2024	Terlizzi 2024
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*		*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*	*	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	*	**	*	*	**	**	**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*	*	*	*

	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*		*	*	*
Suma		8	9	8	8	9	8	9

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, z wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Oceny badań retrospektywnych wskazywały na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wyszczególnił osobno ograniczeń w odniesieniu do włączonych badań

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

AURORA 2-5

- badanie jednoramienne
- znaczna część badania miała miejsce podczas pandemii SARS-CoV-2, gdzie stosowanie maseczek i dystansowania społecznego mogło się przyczynić do zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń.

AURORA 6-11

- badanie jednoramienne
- niewielka liczebność próby ograniczająca możliwość wykrywania nietypowych i rzadko występujących AE
- ze względu na pandemię SARS-CoV-2, wdrożono modyfikacją protokołu badania umożliwiającą przeprowadzenie oceny terapii w domu. Wyniki oceny bezpieczeństwa terapii pochodziły zarówno z badań w domach pacjentów jak i w klinikach, natomiast ocena skuteczności terapii bazował wyłącznie na badaniach przeprowadzonych w klinikach
- nieregularna ocena ppFEV1, CFQ-R, LC12,5 czy SwCl – ocenie tych parametrów poddawana była różna liczba pacjentów w czasie trwania badania.

AURORA 6-11 OLE

- badanie jednoramienne
- badanie odbywało się w czasie pandemii SARS-CoV-2, stąd wdrożono specjalne środki obejmujące wysyłkę badanego leku do domów uczestników, zdalne wizyty monitorujące, ocenę wagi i wzrostu w domu oraz ocenę bezpieczeństwa w domu lub w klinice.
- wdrożenie środków dystansu społecznego i stosowanie maseczek podczas pandemii wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zaostrzeń płucnych w populacji CF, co mogło częściowo wpłynąć na niektóre wyniki w bieżącym badaniu, w tym na wynik domeny oddechowej CFQ-R, który, jak wykazano, jest skorelowany z zaostrzeniami płucnymi.
- nieregularna ocena ppFEV1 - ocenie tego parametru poddawana była różna liczba pacjentów w czasie trwania badania.

GALILEO

- część badania miała miejsce podczas pandemii SARS-CoV-2, gdzie stosowanie maseczek i dystansowania społecznego mogło się przyczynić do zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń.
- nieregularna ocena ppFEV1, CFQ-R, LC12,5 czy SwCl w badaniu AURORA 6-11 – ocenie tych parametrów poddawana była różna liczba pacjentów w czasie trwania badania.

Barry 2021

- badanie było przeprowadzone częściowo podczas trwania pandemii SARS-CoV-2, czego efektem było stworzenie aneksu do globalnego protokołu badań, który przewidywał ocenę niektórych parametrów przez pacjentów w domu, m. in. spirometrii czy oceny jakości życia wg kwestionariusza CFQ-R

- nieregularna ocena ppFEV1, CFQ-R, czy SwCl – ocenie tych parametrów poddawana była różna liczba pacjentów w czasie trwania badania.

Wspólne dla kilku badań:

- część wyników niedostępnych w formie liczbowej odczytano z wykresów

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak danych klinicznych dla części wnioskowanej populacji - nie zidentyfikowano badań dla populacji:
 - pacjentów z mutacją F/MF, F/G, F/RF i F/inna w wieku 2-5 lat,
 - pacjentów z mutacją F/G, F/RF i F/inna w wieku 6-11 lat,
 - pacjentów z mutacją F/inna w wieku ≥ 12 lat.”

Komentarz Agencji: w odniesieniu do »pacjentów z mutacją F/MF, F/G, F/RF i F/inna w wieku 2-5 lat« nie zidentyfikowano badań dla mutacji F/RF, F/G i F/inna, natomiast dla mutacji F/MF (jak i dla F/F) jest dostępne badanie jednoramienne AURORA 2-5.

- „Brak badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie:
 - IVA/TEZ/ELX+IVA vs LUM/IVA w populacji F/F w wieku 2-5 lat.
 - IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC w populacji F/RF w wieku 2-5 lat.
 - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA w populacji F/F w wieku 6-11 lat.”
- „W populacji w wieku 2-5 lat oraz 6-11 lat z mutacją F/G, F/RF ze względu na brak badań w tej kategorii wiekowej, posłużono się danymi dla populacji starszej (≥ 12 lat).”
- „W populacji w wieku 2-5 lat z mutacją F/MF ze względu na brak badań w tej kategorii wiekowej dla komparatorów, przedstawiono jedynie wyniki dla wnioskowanej technologii.”

Komentarz Agencji: sytuacja dotyczy również populacji z mutacją F/F

- Dane dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono dla następujących punktów końcowych:
 - „Populacja w wieku 2-5 lat:
 - Mutacja F/F lub F/MF: wskaźnik PEx, zmiana BMI, zmiana stężenia elastazy-1 w kale
 - Mutacja F/F: zmiana stężenia chlorku w pocie, zmiana wskaźnika klirensu płucnego LCl_{2.5}
 - Mutacja F/MF: zmiana stężenia chlorku w pocie, zmiana wskaźnika klirensu płucnego LCl_{2.5}”
 - „Populacja w wieku 6-11 lat:
 - Mutacja F/F: zmiana stężenia chlorku w pocie, ppFEV1, zmiana wskaźnika klirensu płucnego LCl_{2.5}, BMI, CFQ-R
 - Mutacja F/MF: zmiana stężenia chlorku w pocie, ppFEV1, zmiana wskaźnika klirensu płucnego LCl_{2.5}, CFQ-R”
 - „Populacja w wieku ≥ 12 lat:
 - Mutacja F/RF: zmiana stężenia chlorku w pocie, ppFEV1, CFQ-R
 - Mutacja F/G: zmiana stężenia chlorku w pocie, ppFEV1, CFQ-R”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w przypadku populacji pacjentów w wieku 2 – 5 lat z genotypem F/RF i F/G przeprowadzono porównania pośrednie uwzględniające badanie obejmujące pacjentów starszych, tj. w wieku ≥ 12 lat - Barry 2021, również w grupie wiekowej 6 – 11 lat z tymi samymi genotypami wnioskodawca bazuje na wynikach badania Barry 2021, powołując się na podejście Europejskiej Agencji Leków (EMA), wskazujące, że „korzyści z terapii obserwowane u starszej grupy pacjentów (≥ 12 lat) można przenieść również na pacjentów w młodszych grupach wiekowych”;
- część wyników zamieszczona w analizie klinicznej wnioskodawcy nie pokrywa się ze wskazanym źródłem ich pochodzenia, tj. publikacjami badań. Analiza wyników analiz klinicznych złożonych na potrzeby wcześniejszych wniosków refundacyjnych dla leku Kaftrio-Kalydeco sugeruje, że wyniki te mogą pochodzić

z dokumentów wewnętrznych wnioskodawcy, do których Agencja nie ma dostępu na etapie sporządzania niniejszej AWA;

- w przypadku niektórych wyników, które nie pokrywały się z wartościami z publikacji źródłowych przeprowadzono obliczenia korygujące. Wyniki po korekcie różniły się tylko nieznacznie od wyników zamieszczonych przez wnioskodawcę i nie następowała zmiana wnioskowania o skuteczności wnioskowanej interwencji;
- część wyników w analizie klinicznej pochodzi z niepublikowanego dokumentu wnioskodawcy pn. „Technical report”
- w niektórych badaniach wykorzystywano do pomiaru masy ciała dziecka wskaźnika BMI lub wskaźnika BMI w stosunku do wieku. Odnoszenie masy ciała jedynie do wieku dziecka z pominięciem płci dziecka może się przyczynić do stawiania błędnych diagnoz, zwłaszcza u dzieci bardzo wysokich lub bardzo niskich [<https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/chapter/B25.QA.8.5.7.>]
- w przypadku większości punktów końcowych nie określono wartości MCID, tj. minimalnej różnicy istotnej klinicznie. Wnioskodawca wskazał wartość MCID jedynie w przypadku zmiany w skali CFQ-R. Dodatkowo Agencja zidentyfikowała wartość MCID dla zmiany stężenia chlorku w pocie w materiałach EMA. W związku z powyższym, na potrzeby interpretacji wyników analizy klinicznej, Agencja określiła wartość różnicy istotnej klinicznie dla pozostałych punktów końcowych w oparciu o odnalezione dokumenty EMA i NICE.
- Wyniki dla faz przedłużonych (OLE) badań AURORA 2-5 i AURORA 6-11 pochodzą z abstraktów i posterów konferencyjnych

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki zaprezentowano w podziale na 3 grupy wiekowe: 2 - 5 lat, 6 - 11 lat i ≥ 12 lat, a te z kolei na populacje pacjentów z określonym genotypem.

Analizowane genotypy obejmowały:

- F/F - populacja homozygotyczna z mutacją F508del
- F/MF - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację funkcji minimalnej
- F/RF - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację rezydualną na drugim allelu
- F/G - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mająca mutację bramkującą na drugim allelu
- F/inna - populacja heterozygotyczna z mutacją F508del i mutacją niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G na drugim allelu

Poniżej zamieszczono matrycę subpopulacji uwzględnionych w obecnym programie lekowym B.112 z uwzględnieniem pozycji wnioskowanego leku Kaftrio-Kalydeco (K-K).

Tabela 18. Subpopulacje uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej oraz objęte aktualnie finansowaniem

Wiek	Kategoria mutacji					
	F/F	F/MF	F/RF	F/G	F/other	non-F
0 do <12m						
1 do <2						
2 do <6						
6 do <12						
12+						

Kolorem jasnoniebieskim zaznaczono wnioskowane populacje dla K-K poddane ocenie w niniejszej AWA. Kolorem jasnozielonym zaznaczono populacje objęte już leczeniem K-K w ramach aktualnego programu lekowego.

Tabela 19. Spis wybranych ocenianych punktów końcowych wraz z określeniem wartości MCID (minimalna różnica istotna klinicznie)

Punkt końcowy	MCID (minimalna różnica istotna klinicznie)
Zmiana stężenia chlorku w pocie (SwCl)	10 mmol/l Według EMA ^{6,7} przyjęty MCID wynosi 10 mmol/l.
Zmiana w LCl _{2,5} (wskaźnika klirensu płucnego)	1 jednostka Według EMA ⁸ „minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) dla LCl _{2,5} nie jest znana, ale efekt większy niż naturalna zmienność można uznać za istotny klinicznie. Naturalna zmienność dla LCl _{2,5} wynosi 0,9 jednostki lub 15% wartości wyjściowej. Ponadto, jak wskazała EMA „wcześniej zaakceptowano margines 1 jednostki”. Jednocześnie w opinii [redacted] przekazanej Agencji, ekspert wskazała, że MCID wynosi „ok. 1”. Stąd na potrzeby interpretacji wyników wnioskodawcy, w niniejszej AWA przyjęto wartość 1 jednostki jako różnicy istotnej klinicznie.
Zmiana ppFEV ₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa)	2 p.p. Wartość MCID dla zmiany w ppFEV ₁ nie została dotychczas jednoznacznie określona. Według NICE ⁹ „choć minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) nie została ustalona, biorąc pod uwagę związek ppFEV ₁ z przeżyciem u pacjentów z CF, każda istotna różnica między PBO a aktywnym leczeniem jest potencjalnie istotna klinicznie. EMA uznaje efekt leczenia równoważny średniej rocznej utracie FEV ₁ za klinicznie istotny (1-3 punkty procentowe rocznie)”. Według EMA ¹⁰ „2,0 punkty procentowe zostały ostatecznie uznane za istotne klinicznie” Jednocześnie w opinii [redacted] przekazanej Agencji, ekspert wskazała, że MCID wynosi „Kilka %”. Stąd na potrzeby interpretacji wyników wnioskodawcy, w niniejszej AWA przyjęto wartość 2 p.p. jako różnicy istotnej klinicznie.
Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R	4 pkt. Według EMA ¹¹ MCID dla zmiany w skali CFQ-R wynosi 4 punkty.
Obserwowany wskaźnik PEx (zaostżeń płucnych) rocznie (48 tyg.)	Nie określono
Zmiana wskaźnika BMI	Nie określono
Zmiana masy ciała	Nie określono
Zmiana wzrostu	Nie określono
Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku (z-score)	Nie określono
Zmiana wskaźnika wzrostu w stosunku do wieku (z-score)	z-score wskazują liczbę odchyień standardowych poniżej i powyżej od wartości średniej, np. wynik z-score równy 1 jest 1 odchyleniem standardowym powyżej średniej.
Zmiana wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku (z-score)	W przypadku wskaźnika BMI w stosunku do wieku wartość z-score pomiędzy -2 i 1 wskazuje na prawidłowe BMI ¹²

⁶ Assessment report. Kaftrio. International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/X/0008/G. 11 November 2021 EMA/713972/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁷ Assessment report. Kaftrio. International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 25 March 2021 EMA/206350/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-assessment-report_en.pdf

⁸ Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Kaftrio ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor. Procedure no: EMEA/H/C/005269/P46/008. 23 June 2022 EMA/CHMP/188905/2022 Human Medicines Division, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-p46-008-epar-assessment-report_en.pdf

⁹ Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis [ID3834]. Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta988/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13484145133>

¹⁰ Assessment report. Kaftrio. International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 25 March 2021 EMA/206350/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-assessment-report_en.pdf

¹¹ Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Kaftrio ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor. Procedure no: EMEA/H/C/005269/P46/008. 23 June 2022 EMA/CHMP/188905/2022 Human Medicines Division, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-p46-008-epar-assessment-report_en.pdf

¹² Tablica wskaźnika BMI w stosunku do wieku (z-score) dla dziewczynek w wieku 5-19 lat [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/bmi-for-age-\(5-19-years\)/bmifa-girls-z-5-19-labels.pdf?sfvrsn=94b20617_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/bmi-for-age-(5-19-years)/bmifa-girls-z-5-19-labels.pdf?sfvrsn=94b20617_4) i dla chłopców w wieku 5-19 lat [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/bmi-for-age-\(5-19-years\)/bmifa-boys-z-5-19-labels.pdf?sfvrsn=5775aced_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/bmi-for-age-(5-19-years)/bmifa-boys-z-5-19-labels.pdf?sfvrsn=5775aced_4)

Punkt końcowy	MCID (minimalna różnica istotna klinicznie)
Średnia zmiana elastazy-1 w kale	Nie określono
Średnie zmiany immunoreaktywnego tripsynogenu i kalprotektyny w kale	Nie określono

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

A. Populacja w wieku 2-5 lat

I. Genotyp F/F

Uwzględniono 1 badanie jednoramienne dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5) oraz jedno badanie jednoramienne dla komparatora LUM/IVA (McNamara 2019). Zestawiono jedynie wyniki obu badań ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

- Zmiana stężenia chlorku w pocie**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do redukcji stężenia chlorku w pocie (-70 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość ta przekroczyła próg MCID równy 10 mmol/l. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą redukcję stężenia chlorku w pocie (-31,7 mmol/l) po 24 tyg. W publikacji przedstawiono jedynie wykres zmian tego parametru w czasie dla łącznej populacji F/F i F/MF (przedstawiono je w rozdziale III).

Tabela 20. Zmiana stężenia chlorku w pocie (SwCl), populacja F/F, wiek 2-5 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		LUM/IVA	
	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]
AURORA 2-5	22	-70,0 (-75,4; -64,5)	-	-
McNamara 2019	-	-	49	-31,7 (-35,7; -27,6) mmol/l

- Zmiana wskaźnika klirensu płucnego**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmniejszenia $LCI_{2,5}$ o 0,89 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą poprawę w zakresie $LCI_{2,5}$ (-0,58 jednostek) po 24 tyg. W przypadku obu leków wartości nie przekroczyły progu istotności klinicznej wynoszącego 1 jednostkę. W publikacji przedstawiono jedynie wykres zmian tego parametru w czasie dla łącznej populacji F/F i F/MF (przedstawiono je w rozdziale III).

Tabela 21. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego $LCI_{2,5}$, populacja F/F, wiek 2-5 lat[#].

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		LUM/IVA	
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
AURORA 2-5	17	-0,89 (-1,15; -0,63)	-	-
McNamara 2019	-	-	17	-0,58 (-1,17; 0,02)*

* punkt opcjonalny o charakterze eksploracyjnym; [#] - $LCI_{2,5}$ oceniano tylko u uczestników w wieku >3 lat

II. Genotyp F/MF

Uwzględniono jedynie badanie dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5), w związku z czym, przedstawiono wyłącznie wyniki w grupie przyjmującej IVA/TEZ/ELX+IVA.

- Zmiana stężenia chlorku w pocie**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do znaczącej poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-52,6 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość przekroczyła próg MCID równy 10 mmol/l. W publikacji przedstawiono jedynie wykres zmian tego parametru w czasie dla łącznej populacji F/F i F/MF (przedstawiono je w rozdziale III).

Tabela 22. Zmiana stężenia chlorku w pocie (SwCl), populacja F/MF, wiek 2-5 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA	
	N	Średnia (95% CI)

AURORA 2-5	47	-52,6 (-56,9; -48,4) mmol/l
------------	----	-----------------------------

- Zmiana wskaźnika klirensu płucnego**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmniejszenia $LCI_{2.5}$ o 0,82 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia, jednak wartość ta nie przekroczyła założonego progu istotności klinicznej wynoszącego 1 jednostkę. W publikacji przedstawiono jedynie wykres zmian tego parametru w czasie dla łącznej populacji F/F i F/MF (przedstawiono je w rozdziale III).

Tabela 23. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego $LCI_{2.5}$, populacja F/MF, wiek 2-5 lat #.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA	
	N	Średnia (95% CI)
AURORA 2-5	33	-0,82 (-1,06; -0,57)

- $LCI_{2.5}$ oceniano tylko u uczestników w wieku >3 lat

III. Genotyp F/F oraz F/MF

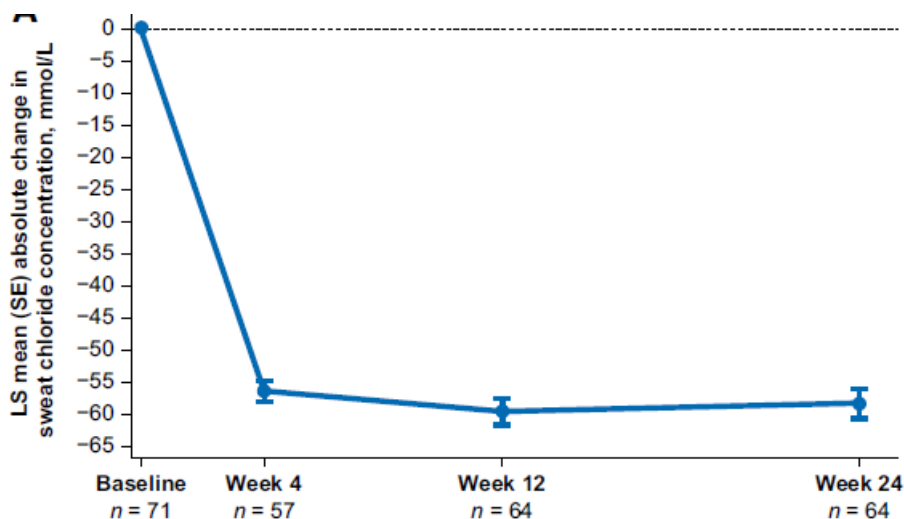
Uwzględniono jedynie badanie dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5), w związku z czym przedstawiono wyłącznie wyniki w grupie przyjmującej IVA/TEZ/ELX+IVA. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla fazy przedłużonej z badania AURORA 2-5 OLE.

- Zmiana stężenia chlorku w pocie**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do redukcji stężenia chlorku w pocie (-57,9 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość ta przekroczyła próg MCID równy 10 mmol/l. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą redukcję stężenia chlorku w pocie (-31,7 mmol/l) po 24 tyg. Zmianę tego parametru przedstawiono na poniższym wykresie.

Tabela 24. Zmiana stężenia chlorku w pocie (SwCl), populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		LUM/IVA	
	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]
AURORA 2-5	69	-57,9 (-61,3; -54,6)	-	-
McNamara 2019	-	-	49	-31,7 (-35,7; -27,6) mmol/l



Rysunek 4. Średnia (SE) zmiana SwCl od wartości początkowej dla każdej wizyty w badaniu AURORA 2-5.

- Zmiana wskaźnika klirensu płucnego**

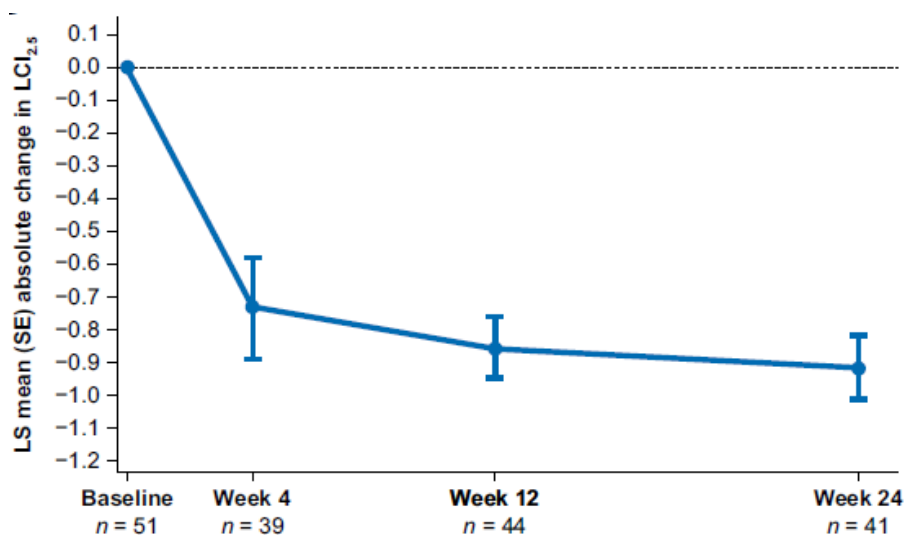
Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmniejszenia $LCI_{2.5}$ o 0,83 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą poprawę w zakresie $LCI_{2.5}$ (-0,58 jednostek) po 24 tyg. W przypadku obu leków wartości nie przekroczyły progu istotności klinicznej wynoszącego 1 jednostkę. Zmianę tego

parametru przedstawiono na poniższym wykresie (wykres wskazuje na wyższą wartość niż podana w tekście publikacji).

Tabela 25. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego $LCI_{2,5}$, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat[#].

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		LUM/IVA	
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)
AURORA 2-5	50	-0,83 (-1,01; -0,66)	-	-
McNamara 2019	-	-	17	-0,58 (-1,17; 0,02)*

* punkt opcjonalny o charakterze eksploracyjnym; [#] - $LCI_{2,5}$ oceniano tylko u uczestników w wieku >3 lat



Rysunek 5. Średnia (SE) zmiana $LCI_{2,5}$ od wartości początkowej dla każdej wizyty w badaniu AURORA 2-5.

- Wskaźnik PEx**

Wskaźnik częstości zaostrzeń płuc (PEx) wśród pacjentów w wieku 2-5 lat w badaniu AURORA 2-5 wyniósł 0,32/rok.

Tabela 26. Obserwowany wskaźnik PEx, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA	
	N	Obserwowany wskaźnik PEx (na rok - 48 tyg.)
AURORA 2-5	75	0,32

- Zmiana wskaźnika BMI**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmiany wskaźnika BMI dla wnioskowanej technologii o 0,03 kg/m^2 w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 27. Zmiana wskaźnika BMI, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA	
	N	Średnia (95% CI)
AURORA 2-5	75	0,03 (-0,10; 0,17) kg/m^2

- Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmiany wskaźnika BMI w stosunku do wieku dla wnioskowanej technologii o 0,1 z-score w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 28. Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA	
	N	Średnia (95% CI)
AURORA 2-5	75	0,10 (0,0; 0,20) z-score

- Zmiana elastazy-1 w kale**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do średniej zmiany elastazy-1 w kale dla wnioskowanej technologii o 39,5 µg/g w stosunku do wartości wyjściowej (28,1 ± 65,7 µg/g). Niewydolność trzustki rozpoznaje się na podstawie niskiego stężenia trzustkowej elastazy-1 w kale, tj. <100 µg/g kału (Sands 2017).

Tabela 29. Średnia zmiana elastazy-1 w kale, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA	
	N	Średnia (95% CI) [µg/g]
AURORA 2-5	54	39,5 ± 89,2

Wyniki dla fazy przedłużonej z badania AURORA 2-5 OLE (populacja F/F i F/MF)

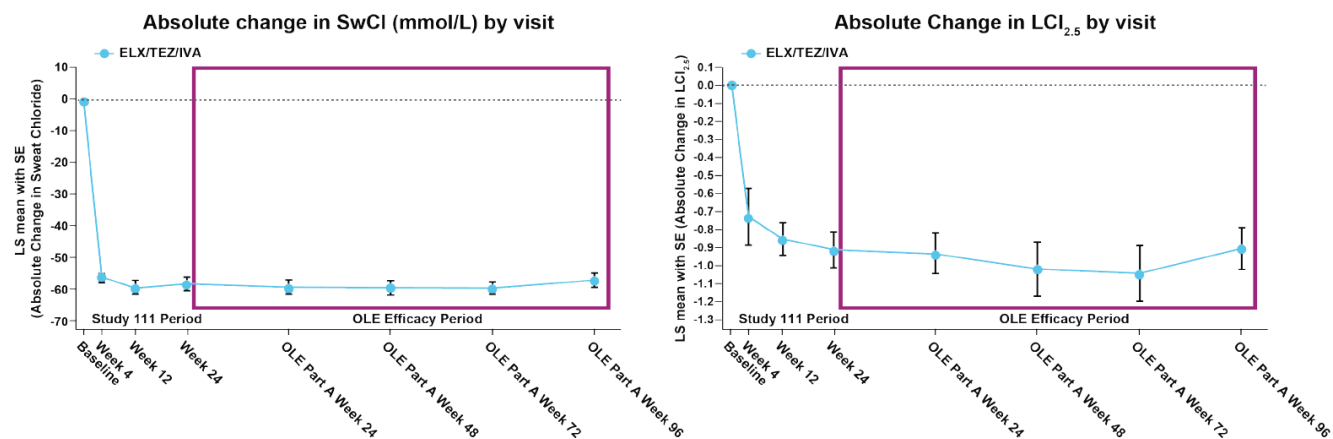
Wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji - 96 tyg. (Goralski 2024) wykazały, że zmniejszenie stężenia chlorku potu i LCI_{2,5} obserwowane w badaniu macierzystym utrzymywało się do 96. tyg. badania rozszerzonego. Pomiar wzrostu pozostały stabilne do 96. tyg. Średnia (SE) bezwzględna zmiana z-score wzrostu w 96. tyg. wyniosła -0,20 (0,06). Średnia (SD) bezwzględna zmiana stężenia elastazy-1 w kale w 96. tyg. wyniosła 84,2 (135,4) µg/g; 9 z 70 dzieci (12,9%) miało wartości ≥200 µg/g w porównaniu z 2 z 75 dzieci (2,7%) na początku badania macierzystego i 6 z 75 dzieci (8,0%) na końcu badania macierzystego.

Tabela 30. Wyniki raportowane w AURORA 2-5 OLE, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat, 96. tydz. obserwacji (Goralski 2024)

Punkt końcowy	N	IVA/TEZ/ELX+IVA Średnia (SD)/N (%)
Zmiana wskaźnika klirensu płucnego	70	-0,9 (bd)*
Zmiana stężenia chlorku w pocie		-58,5 (bd)*
Pomiar wzrostu		-0,20 (0,06) z-score
Pomiar wagi		-0,08 (bd) z-score*
BMI		0,12 (bd) z-score*
Średnia zmiana elastazy-1 w kale		84,2 µg/g (135,4)
Średnia zmiana elastazy-1 w kale ≥200 µg/g		9 (12,9%)

*wartości odczytane z wykresów

Zmiany w czasie dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 6. Zmiany w zakresie SwCl i LCI_{2,5} dla badania macierzystego i fazy OLE.

IV. Genotyp F/RF

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla jakości życia w populacji pacjentów F/RF w wieku 2-5 lat. W ocenie jakości życia wykorzystano wyniki dotyczące leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA (Barry 2021) w porównaniu z SoC (EXPAND) w starszej populacji ≥12 lat. Wykonano porównanie pośrednie.

- Jakość życia**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu do SoC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (Kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy – poprawiony), MD=20,1 pkt (95%CI: 14,8; 25,4), $p<0,0001$. Zarówno poprawa dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

Tabela 31. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/RF, wiek 2-5 lat.

Badanie	N	Interwencja Średnia (95% CI)	N	Komparator Średnia (95% CI)	Różnica	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs TEZ/IVA						
Barry 2021	82	10,4 (7,2; 13,7)	81	1,9 (-1,4; 5,1); NS	8,8 (4,3; 13,4)*	0,0002 [®]
Porównanie bezpośrednie – SoC vs TEZ/IVA						
EXPAND	161	-	161	-	-11,2 (-14,0; -8,4)	<0,0001 ^{#®}
Porównanie pośrednie IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC					20,1 (14,8; 25,4) [§]	<0,0001 [®]
# w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA vs SoC MD=11,2 (95%CI: 8,4; 14,0), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla SoC vs TEZ/IVA; [®] dla danego punktu końcowego MCID=4 pkt.; próg MCID został przekroczony						
* w publikacji Barry 2021 różnica wynosi 8,5 (4,0; 13,1)						
[§] po uwzględnieniu wartości 8,5 wynik porównania pośredniego to 19,7 pkt.						

- Zmiana ppFEV1**

W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC powodowało statystycznie istotną poprawę ppFEV1 o 8,7 p.p. (95%CI: 6,8; 10,5), $p<0,0001$. Zarówno zmiana w obrębie interwencji, jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyła założony próg istotności klinicznej wynoszący 2 p.p. W publikacji Barry 2021 nie przedstawiono wykresów dla zmian w czasie tego parametru w populacji z genotypem F/RF.

Tabela 32. Zmiana ppFEV1, populacja F/RF, wiek 2-5 lat.

Badanie	N	Interwencja Średnia (95% CI)	N	Komparator Średnia (95% CI)	Różnica	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
Barry 2021	82	2,5 (1,4; 3,5)	81	0,5 (-0,5; 1,5)	1,9 (0,5; 3,4)*	0,0104
Porównanie bezpośrednie – SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
EXPAND	161	-	161	-	-6,7 (-7,9; -5,5)	<0,001 [#]
Porównanie pośrednie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC					8,7 (6,8; 10,5)	<0,0001
# - w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC różnica = 6,7 (95%CI: 5,5; 7,9), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.						
* wynik z publikacji: 2,0 (0,5; 3,4).						

- Zmiana stężenia chlorku w pocie**

W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC skutkowało statystycznie istotną poprawą bezwzględnej wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie o -33,6 mmol/l (95%CI: -37,8; -29,3), $p<0,0001$. Zarówno wartość zmiany w obrębie interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyła próg MCID wynoszący 10 mmol/l. W publikacji Barry 2021 nie przedstawiono wykresów dla zmian w czasie tego parametru w populacji z genotypem F/RF.

Tabela 33. Zmiana stężenia chlorku w pocie (SwCl), populacja F/RF, wiek 2-5 lat.

Badanie	N	Interwencja Średnia (95% CI) [mmol/l]	N	Komparator Średnia (95% CI) [mmol/l]	Różnica [mmol/l]	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
Barry 2021	82	-23,1 (-25,6; -20,6)	81	1,7 (-0,9; 4,3)	-24,1 (-27,6; -20,5)*	<0,0001
Porównanie bezpośrednie – SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC						
EXPAND	161	-	161	-	9,5 (7,2; 11,8)	<0,001#
Porównanie pośrednie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC					-33,6 (-37,8; -29,3) [§]	<0,0001
# - w badaniu oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC różnica = -9,5 (95%CI: -11,8; -7,2), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.						
* wartość w publikacji Barry 2021 to -24,8 (-28,4; -21,2)						
§ po uwzględnieniu wartości -24,8 wynik porównania pośredniego to -34,3						

V. Genotyp F/G oraz F/inna

W toku przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania dla ocenianej interwencji oraz komparatora, w którym przedstawiono wyniki dla populacji w wieku 2-5 lat w innych populacjach niż analizowane wcześniej.

Wg wnioskodawcy „opierając się na mechanizmie działania ocenianej terapii oraz biorąc pod uwagę molekularny mechanizm leżący u podstaw schorzenia, wyniki dla pacjentów z mutacją F/MF można traktować jako konserwatywne oszacowanie dla pacjentów z mutacją F/RF, F/G oraz F/inna.” Ponadto wnioskodawca, powołując się na podejście Europejskiej Agencji Leków, „przyjął, że korzyści z terapii obserwowane u starszej grupy pacjentów (≥12 lat) można przenieść również na pacjentów w młodszych grupach wiekowych.”

W związku z powyższym, w analizie posłużono się wynikami dotyczącymi leczenia terapią IVA/TEZ/ELX + IVA (Barry 2021) w porównaniu z SoC (EXPAND) w starszej populacji ≥12 lat.

Niezależnie od przedstawienia ww. uzasadnienia, takie podejście należy uznać ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy.

B. Populacja w wieku 6-11 lat

I. Genotyp F/F

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 badanie jednoramienne dla ocenianej interwencji (AURORA 6-11) oraz 1 badanie dla komparatora - VX16-661-115, w którym zidentyfikowano dane dla IVA/TEZ+IVA. W badaniu AURORA 6-11 pacjentów leczono przez 24 tyg., natomiast w badaniu VX16-661-115 okres ten trwał 8 tyg.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA/TEZ+IVA w badaniu VX16-661-115. Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, poniżej zestawiono wyłącznie wyniki badań. Odpowiednie wartości dla ocenianych punktów końcowych zostały odczytane z wykresów przedstawionych w publikacji do badania AURORA 6-11.

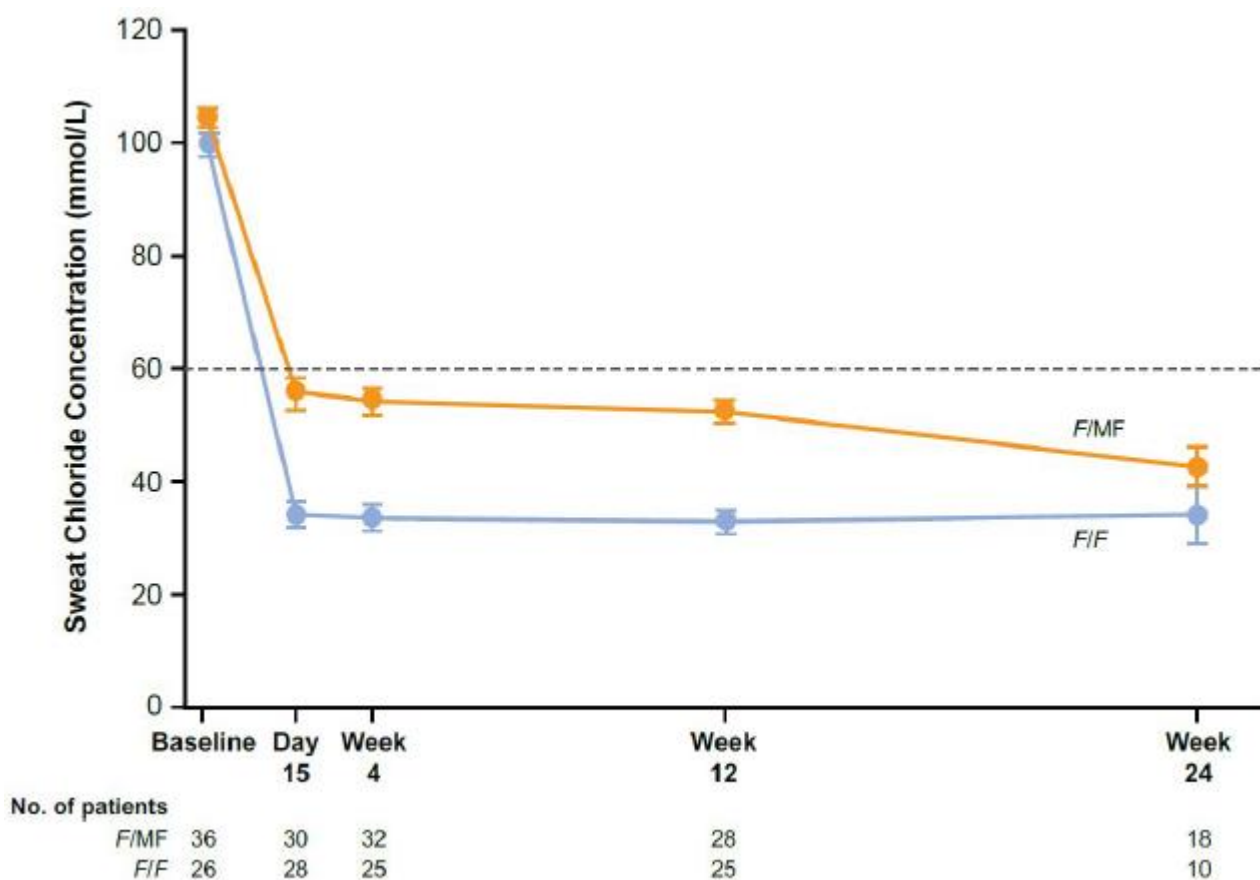
• Zmiana stężenia chlorku w pocie

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-70,4 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość ta przekroczyła próg MCID wynoszący 10 mmol/l. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie IVA/TEZ+IVA przez 8 tyg. powoduje mniejszą poprawę w zakresie stężenia chlorku w pocie, która wyniosła -12,9 mmol/l. Zmiany w czasie tego parametru w badaniu AURORA 6-11 przedstawiono na poniższym wykresie.

Tabela 34. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/F, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia zmiana (95% CI) [mmol/l]	p
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 24 tyg.	26	-70,4 (-75,6; -65,3)	<0,001
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 8 tyg.	26	-58,72*	-
IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) – wynik po 8 tyg.	38	-12,9 (-15,87; -9,93)*	-

*dane odczytane z wykresu



Rysunek 7. Średnie stężenie SwCL na każdej wizycie w badaniu AURORA 6-11.

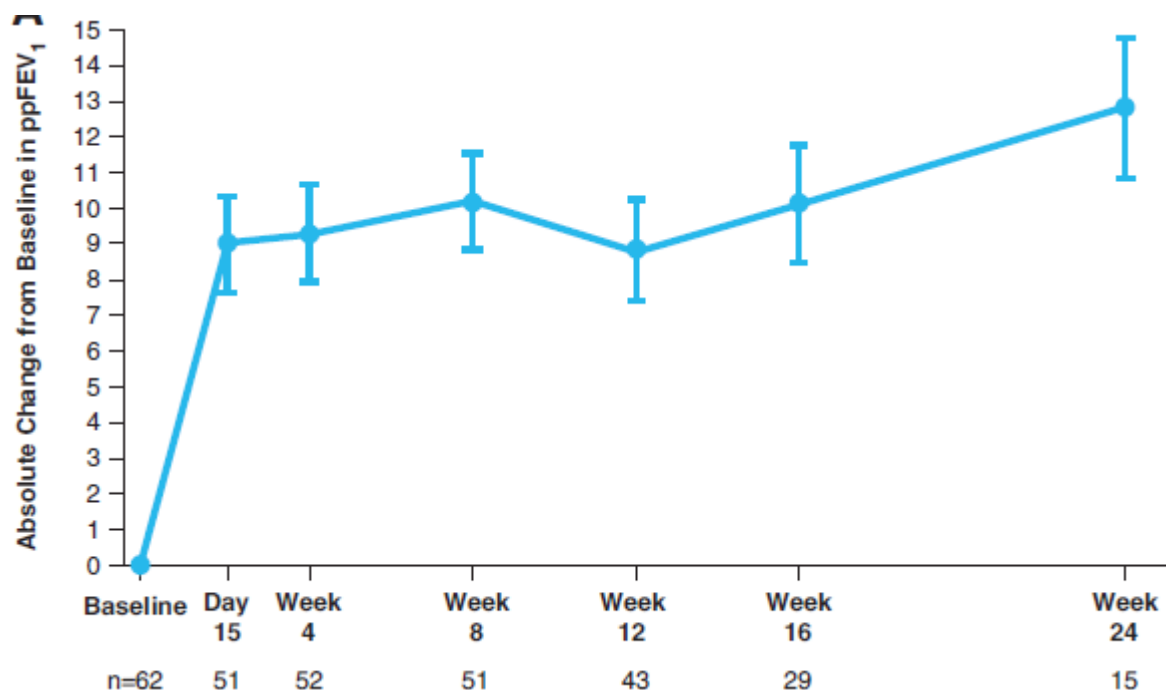
- Zmiana wartości ppFEV1**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do istotnego statystycznie wzrostu wartości ppFEV1 o 11,2 p.p. Wartość zmiany przekroczyła założony próg istotności klinicznej wynoszący 2 p.p. W badaniu VX16-661-115 po 8 tyg. leczenia poprawa ppFEV1 wyniosła 3,2 p.p. Zmianę tego parametru w czasie zamieszczono na poniższym wykresie.

Tabela 35. Zmiana wartości ppFEV₁, populacja F/F, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia zmiana (95% CI)	p
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 24 tyg.	25	11,2 (7,2; 15,2)	<0,001
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 8 tyg.	25	10,20 (16,66; 22,54)*	<0,001
IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) – wynik po 8 tyg.	40	3,2 (0,44; 5,96)*	-

* dane odczytane z wykresu.



Rysunek 8. Bezwzględna zmiana ppFEV1 od wartości wyjściowej w badaniu AURORA 6-11.

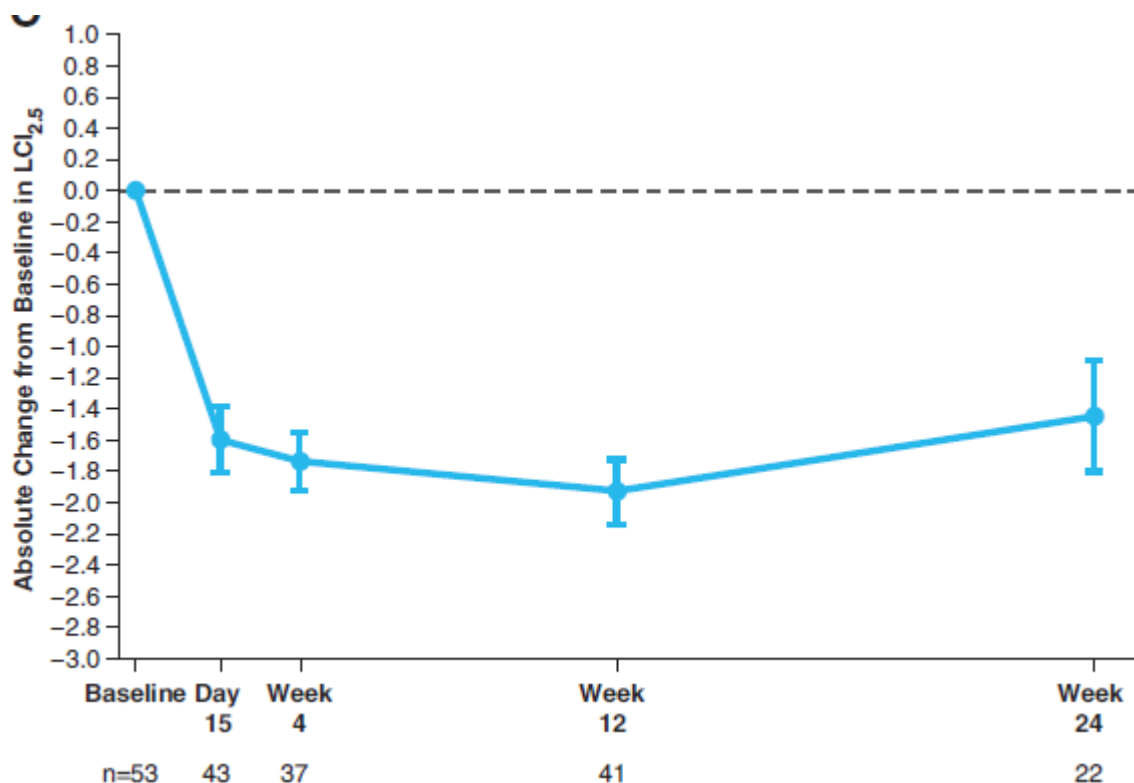
- Zmiana wskaźnika klirensu płucnego**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do istotnej statystycznie poprawy w zakresie zmiany wskaźnika klirensu płucnego dla wnioskowanej technologii (-1,64 jednostek) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora wskazują, że leczenie TEZ+IVA przez 8 tyg. powoduje mniejszą poprawę w zakresie zmiany wskaźnika klirensu płucnego (o -0,56 jednostek). Jedynie w przypadku interwencji wartość zmiany przekroczyła założony próg istotności klinicznej wynoszący 1 jednostkę. Zmianę tego parametru w czasie zamieszczono na poniższym wykresie.

Tabela 36. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego LCI_{2,5}, populacja F/F, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia zmiana (95% CI)	p
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 24 tyg.	25	-1,64 (-2,34; -0,94)	<0,001
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 8 tyg.	25	-1,82	-
IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) – wynik po 8 tyg.	38	-0,56 (-0,92; -0,2)*	-

* w publikacji Davies 2021 wynik przedstawiono jako średnią (SD) -0,56 (1,14)

Rysunek 9. Bezwzględna zmiana LCI_{2,5} od wartości wyjściowej w badaniu AURORA 6-11.

- **Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do istotnej statystycznie poprawy w zakresie zmiany wskaźnika BMI w stosunku do wieku o 0,37 z-score w stosunku do wartości wyjściowej. W badaniu VX16-661-115 po 8 tyg. leczenia terapia IVA/TEZ+IVA wykazała redukcję w zakresie wskaźnika BMI w stosunku do wieku w stosunku do wartości wyjściowej i wyniosła -0,09 z-score.

Tabela 37. Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku, populacja F/F, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia zmiana (95% CI)	p
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 24 tyg.	33	0,37 (0,26; 0,48) z-score	<0,001
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 8 tyg.	29	0,22 (0,35; 0,49) z-score *	-
IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) – wynik po 8 tyg.	42	-0,09 (-0,17; -0,01) z-score	-

* dane odczytane z wykresu

- **Jakość życia**

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 badanie jednoramienne dla ocenianej interwencji (AURORA 6-11) oraz 1 badanie dla komparatora - VX16-661-115, w którym zidentyfikowano dane dla IVA/TEZ+IVA. W badaniu AURORA 6-11 pacjentów leczono przez 24 tyg., natomiast w badaniu VX16-661-115 okres ten trwał 8 tyg. Z powodu braku możliwości porównania pośredniego poniżej zestawiono jedynie wyniki poszczególnych badań.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. przyniosła korzyść w postaci poprawy w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R na poziomie 7 pkt. W badaniu VX16-661-115 poprawa w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R osiągnęła niższy poziom i wyniosła 2 pkt. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 pkt., zatem wynik w grupie pacjentów otrzymujących IVA/TEZ/ELX+IVA jest istotny klinicznie.

Tabela 38. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/F, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia zmiana (95% CI)	p
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 24 tyg.	28	7,0 (3,9; 10,1)	<0,001
IVA/TEZ/ELX+IVA (AURORA 6-11 F/F) – wynik po 8 tyg.	28	6,90 (10,37; 16,64)*	-
IVA/TEZ+IVA (VX16-661-115) – wynik po 8 tyg.	42	2,0 (-1,63; 5,63)#	-

*dane odczytane z wykresu; # w publikacji Davies 2021 wynik przedstawiono jako średnią (SD) 2,0 (12,0)

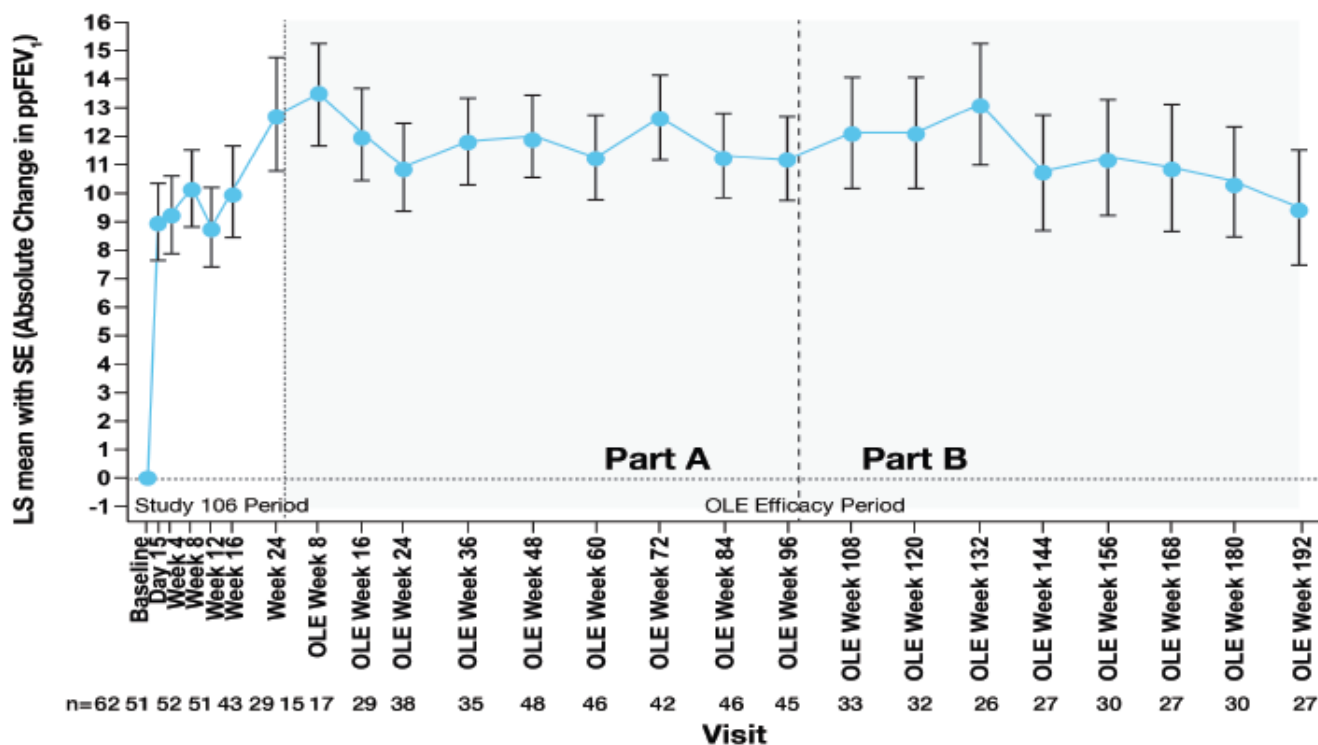
Wyniki dla fazy przedłużonej z badania AURORA 6-11 OLE (populacja F/F i F/MF)

W publikacji Wainwright 2024 zaprezentowano wyniki łącznie dla genotypu F/F i F/MF. Pod koniec 192-tyg. badania fazy przedłużonej AURORA 2-6 OLE zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowej z badania macierzystego w zakresie drugorzędowych punktów końcowych dot. skuteczności: ppFEV1 9,6 p.p. (95%CI: 5,4, 13,7), stężenie chlorku w pocie -57,9 mmol/l (95%CI: -63,3, -52,5), wynik w skali CFQ-R 10,0 pkt (95%CI: 6,9, 13,0), LCI_{2,5} -2,33 (95%CI: -2,87, -1,79) i BMI z-score 0,39 (95%CI: 0,19, 0,59); wyniki te są zgodne z poprawą w badaniu macierzystym. Obserwowany wskaźnik PEx na rok (48 tyg.) wynosił 0,05. Średni roczny wskaźnik zmiany ppFEV1 wyniósł -0,09 p.p. (95%CI: -1,01, 0,84) w ciągu 4,5 roku leczenia w badaniu macierzystym i OLE (pomiar od 4 tyg. badania macierzystego). Zmiany parametru ppFEV1 można zaobserwować na poniższym wykresie, gdzie w czasie trwania badania macierzystego odnotowano co prawda poprawę ppFEV1, jednak już w czasie leczenia w fazie OLE następował stopniowy spadek tej wartości, przy czym w ostatnich tygodniach badani można było zaobserwować wyraźny trend spadkowy. W efekcie wartość ppFEV1 ze 192 tyg. fazy OLE zbliżyła się do wartości ppFEV1 z 4. tyg. badania macierzystego.

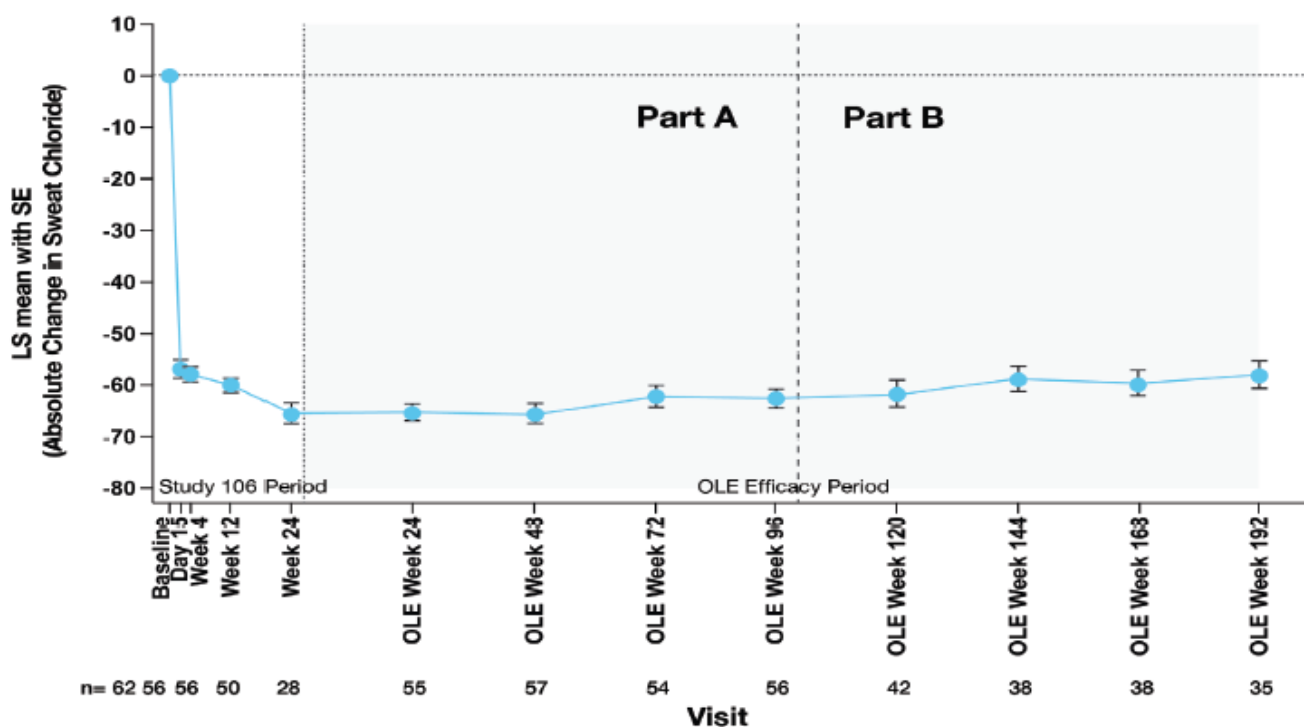
Tabela 39. Wyniki analizy skuteczności oraz jakości życia, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat.

Punkt końcowy	N	Średnia zmiana (95%CI)
Zmiana stężenia chlorku w pocie	64	-57,9 (-63,3; -52,5)
Zmiana wartości ppFEV1		9,6 (5,4; 13,7) vs wartość początkowa z badania macierzystego
Zmiana wskaźnika klirensu płucnego		-2,33 (-2,87; -1,79)
Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku		0,39 (0,19; 0,59)
Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R		10,0 (6,9; 13,0)

Zmianę parametrów ppFEV1 i SwCL w czasie zamieszczono na poniższych wykresach.



Rysunek 10. Bezwzględna zmiana ppFEV1 w badaniu macierzystym AURORA 6-11 oraz fazy OLE (poster Wainwright 2024).



Rysunek 11. Bezwzględna zmiana SwCL w badaniu macierzystym AURORA 6-11 oraz fazie OLE (poster Wainwright 2024).

II. Genotyp F/MF

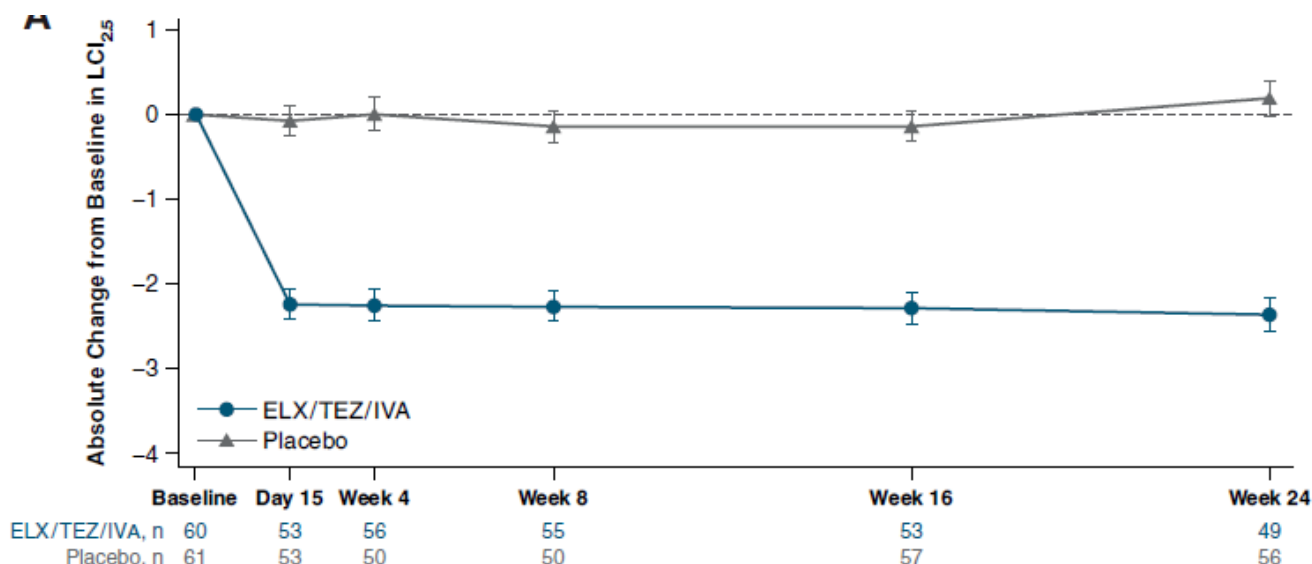
W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania: jednoramienne AURORA 6-11 dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz RCT GALILEO 6-11, w którym porównano IVA/TEZ/ELX+IVA z placebo (SoC). W obu badaniach pacjentów leczono przez 24 tyg. Poniżej zestawiono wyniki badań oraz porównania bezpośredniego IVA/TEZ/ELX+IVA z placebo (SoC).

- **Zmiana wskaźnika klirensu płucnego**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z placebo powodowała statystycznie istotną poprawę zmiany wskaźnika klirensu płucnego o -2,26 jednostek. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziło do poprawy wskaźnika klirensu płucnego o -1,72 jednostki. Bezwzględne zmiany wskaźnika w obu badaniach osiągnęły progi istotności statystycznej oraz założony próg istotności klinicznej wynoszący 1 jednostkę.

Tabela 40. Zmiana wskaźnika klirensu płucnego, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	Różnica	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC						
GALILEO 6-11	60	-2,29 (-2,60; -1,97)	61	-0,02 (-0,34; 0,29)	-2,26 (-2,71; -1,81)	<0,0001
Badanie jednoramienne – IVA/TEZ/ELX+IVA						
AURORA 6-11 F/MF	37	-1,72 (-2,11; -1,33)	-	-	-	<0,001

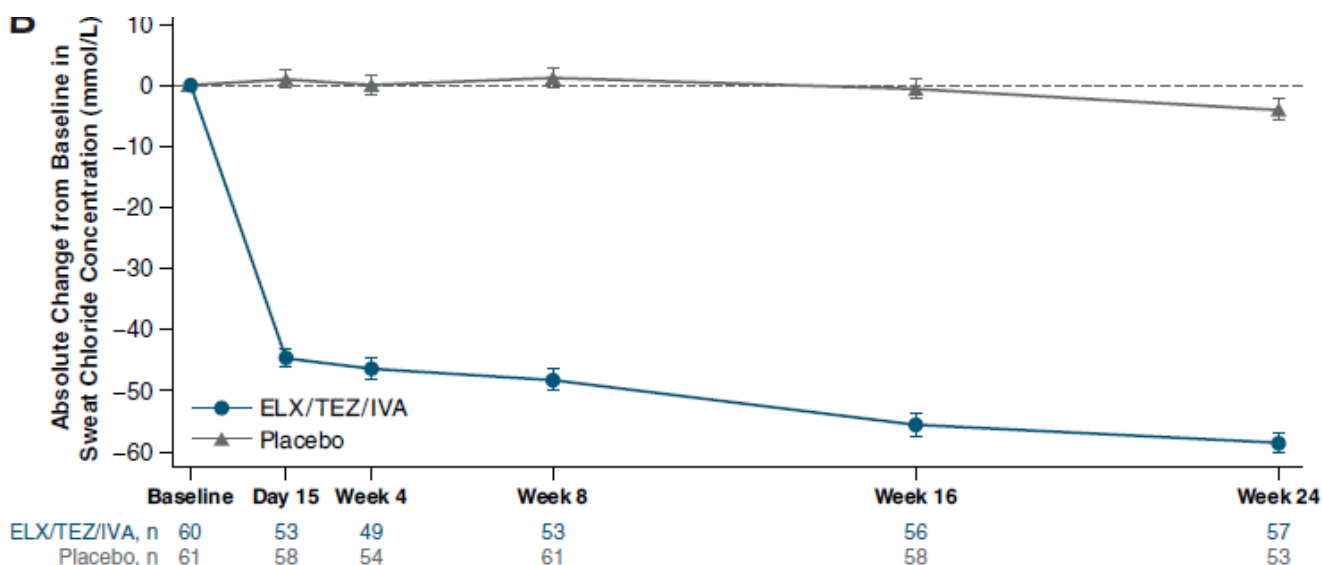
Rysunek 12. Bezwzględna zmiana LCl_{2,5} w badaniu GALILEO 6-11.

- Zmiana stężenia chlorku w pocie**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z placebo skutkowała statystycznie istotną poprawą wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie o -51,2 mmol/l. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-55,1 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Poprawa osiągnęła próg istotności statystycznej oraz przekroczyła próg MCID (10 mmol/l). Zmiany w czasie tego parametru w badaniu AURORA 6-11 przedstawiono na wykresie w rozdziale dla genotypu F/F (wspólny wykres).

Tabela 41. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]	Różnica [mmol/l]	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC						
GALILEO 6-11	60	-52,1 (-55,0; -49,2)	61	-0,9 (-3,8; 2,0)	-51,2 (-55,3; -47,1)	<0,0001
Badanie jednoramienne – IVA/TEZ/ELX+IVA						
AURORA 6-11 F/MF	37	-55,1 (-59,0; -51,2)	-	-	-	<0,001



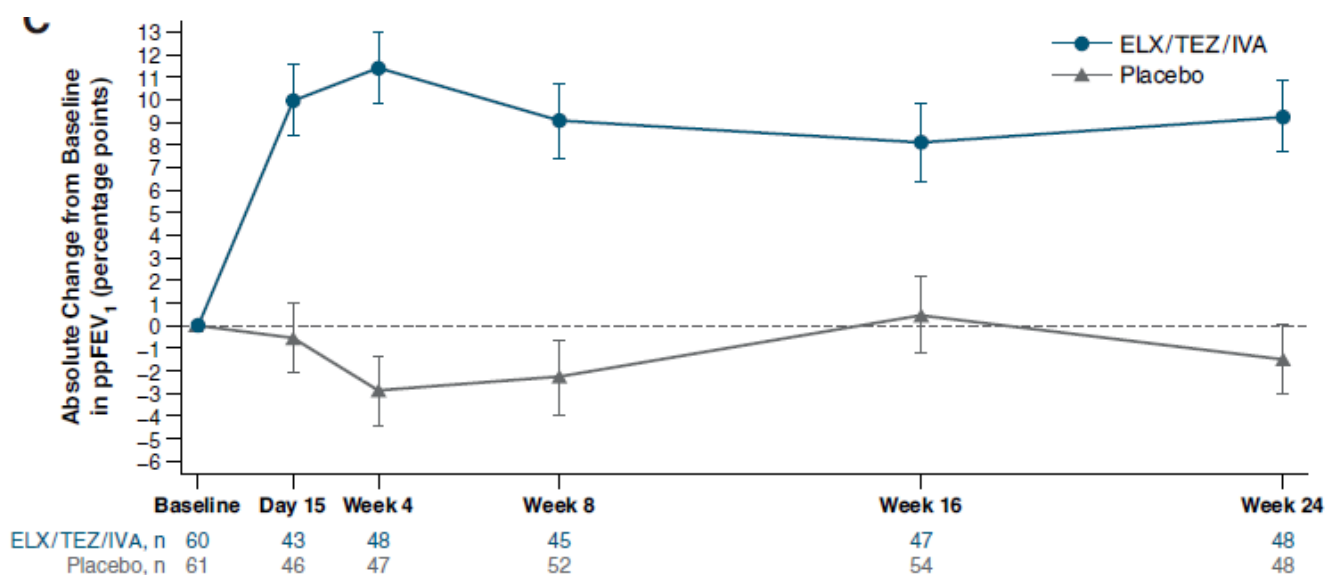
Rysunek 13. Bezwzględna zmiana SwCL w badaniu GALILEO 6-11.

- Zmiana ppFEV1**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA+IVA w porównaniu z placebo powodowała statystycznie istotną poprawę ppFEV1 o 11,0 p.p. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziło do poprawy ppFEV1 o 9,1 p.p. i wynik ten osiągnął próg istotności statystycznej. Wartości zmian w obu badaniach przekroczyły założony próg istotności klinicznej (2 p.p.).

Tabela 42. Zmiana ppFEV1, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	Różnica	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC vs PBO+SoC						
GALILEO 6-11	60	9,5 (6,6; 12,4)	61	-1,5 (-4,4; 1,4)	11,0 (6,9; 15,1)	<0,0001
Badanie jednoramienne – IVA/TEZ/ELX+IVA						
AURORA 6-11 F/MF	37	9,1 (6,3; 11,9)	-	-	-	<0,001



Rysunek 14. Bezwzględna zmiana ppFEV1 w badaniu GALILEO 6-11.

- Jakość życia**

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania: jednoramienne AURORA 6-11 dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz randomizowane badanie GALILEO 6-11, w którym porównano IVA/TEZ/ELX+IVA z placebo (SoC). W obu badaniach pacjentów leczono przez 24 tygodnie.

W badaniu GALILEO odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg.: MD=5,5 (95%CI: 1,0; 10,0), p=0,0174. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. przyniosło korzyść w postaci poprawy wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R o 6,9 pkt. Zarówno poprawa dla interwencji w obu badaniach jak i różnica pomiędzy grupami w badaniu GALILEO 6-11 przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

Tabela 43. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/MF, wiek 6-11 lat.

Badanie	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	Różnica	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC						
GALILEO 6-11	60	5,9 (95% CI: 2,8; 9,1)	61	0,5 (95% CI: -2,7; 3,6)	5,5 (95% CI: 1,0; 10,0)	0,0174
Badanie jednoramienne – IVA/TEZ/ELX+IVA						
AURORA 6-11 F/MF	37	6,9 (3,2 to 10,6)	-	-	-	<0,001

Wyniki dla fazy przedłużonej z badania AURORA 6-11 OLE prezentujące wyniki dla populacji łącznej F/F i F/MF zamieszczono na końcu rozdziału **Genotyp F/F**.

III. Pozostałe genotypy: F/RF, F/G oraz F/inna (niesklasyfikowana jako F, MF, RF, G)

W toku przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania dla ocenianej interwencji, w którym przedstawiono by wyniki dla populacji w wieku 6-11 lat z mutacjami F/RF, F/G oraz F/inna, stąd wnioskodawca uwzględnił w tej populacji wyniki badań dla grupy ≥ 12 lat, powołując się na podejścia EMA w procesie rejestracji leku Kaftrio-Kalydeco w oparciu o ekstrapolacji wyników dla innej grupy wiekowej.

C. Populacja w wieku ≥ 12 lat

I. Genotyp F/RF

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie Barry 2021 dla populacji w wieku ≥ 12 lat, w którym porównano wyniki dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz IVA/TEZ+IVA. Okres leczenia trwał 8 tyg.

- **Zmiana stężenia chlorku w pocie**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę stężenia chlorku w pocie o -24,8 mmol/l w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zarówno zmiana wartości dla interwencji wnioskowanej jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (10 mmol/l). W publikacji Barry 2021 nie przedstawiono wykresów dla zmian w czasie tego parametru w populacji z genotypem F/RF.

Tabela 44. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/RF, wiek ≥ 12 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		IVA/TEZ+IVA		Różnica [mmol/l]	Wartość p
	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]		
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA						
Barry 2021	82	-23,1 (-25,6; -20,6)	81	1,7 (-0,9; 4,3)	-24,8 (-28,4; -21,2)	<0,001

- **Zmiana ppFEV₁**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę ppFEV₁ o 2,0 p.p. w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zmiana wartości dla interwencji wnioskowanej przekroczyła założony próg istotności klinicznej (2 p.p.), natomiast różnica pomiędzy grupami była równa tej wartości. W publikacji Barry 2021 nie przedstawiono wykresów dla zmian w czasie tego parametru w populacji z genotypem F/RF.

Tabela 45. Zmiana ppFEV₁, populacja F/RF, wiek ≥ 12 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		IVA/TEZ+IVA		Różnica	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA						
Barry 2021	82	2,5 (1,4; 3,5)	81	0,5 (-0,5; 1,5)	2,0 (0,5; 3,4)	<0,001

- **Jakość życia**

Na podstawie badania Barry 2021 odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe: MD=8,5 (95%CI: 4,0; 13,1), $p < 0,001$. Zarówno poprawa dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

Tabela 46. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/RF, wiek ≥ 12 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		IVA/TEZ+IVA		Różnica	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA						
Barry 2021	82	10,4 (7,2; 13,7)	81	1,9 (-1,4; 5,1)	8,5 (4,0; 13,1)	<0,0001

II. Genotyp F/G

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie Barry 2021 dla populacji w wieku ≥ 12 lat, w którym porównano wyniki dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz IVA/TEZ+IVA. Okres leczenia trwał 8 tyg.

- **Zmiana stężenia chlorku w pocie**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę stężenia chlorku w pocie o -20,0 mmol/l w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zmiany dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg

MCID (10 mmol/l). W publikacji Barry 2021 nie przedstawiono wykresów dla zmian w czasie tego parametru w populacji z genotypem F/G.

Tabela 47. Zmiana stężenia chlorku w pocie, populacja F/G, wiek ≥ 12 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		IVA		Różnica [mmol/l]	Wartość p
	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]	N	Średnia (95% CI) [mmol/l]		
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA						
Barry 2021	50	-21,8 (-25,7; -17,8)	45	-1,8 (-5,7; 2,2)	-20,0 (-25,4; -14,6)	<0,001

- **Zmiana ppFEV1**

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę ppFEV₁ o 5,8 p.p. w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zmiany dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły założony próg istotności klinicznej (2 p.p.). W publikacji Barry 2021 nie przedstawiono wykresów dla zmian w czasie tego parametru w populacji z genotypem F/G.

Tabela 48. Zmiana ppFEV₁, populacja F/G, wiek ≥ 12 lat.

Badanie	IVA/TEZ/ELX+IVA		IVA		Różnica	Wartość p
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA						
Barry 2021	50	5,8 (4,2; 7,4)	45	0,1 (-1,6; 1,7)	5,8 (3,5; 8,0)	<0,001

- **Jakość życia**

Bazując na wynikach badania Barry 2021 odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe: MD=8,9 (95%CI: 3,8; 14,0), p<0,001. Zarówno zmiana dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

Tabela 49. Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R, populacja F/G, wiek ≥ 12 lat.

Badanie	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	Różnica	Wartość p
Porównanie bezpośrednie - IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA+SoC						
Barry 2021	50	10,2 (6,6; 13,8)	45	1,3 (-2,5; 5,2)	8,9 (3,8; 14,0)	<0,0001

III. Genotyp F/inna

W toku przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania dla ocenianej interwencji w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją genu CFTR niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G. Wnioskodawca przyjął założenie o porównywalności efektu klinicznego pomiędzy różnymi genotypami (Barry 2021). Niemniej jednak brak badań w tej populacji stanowi ograniczenie

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Tabela 50. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa badania Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Olivier 2023</p> <p>Typ badania: Analiza retrospektywna Pacjenci: F/F i F/MF 6-17 lat Analizowana subpopulacja: F/F i F/MF 6-11 lat Sposób oceny: Dane oceniano przed oraz 3 i 6 mies. po rozpoczęciu leczenia ELE/TEZ/IVA.</p>	<p>Wyniki:</p> <p><u>ppFEV1</u> Dane wejściowe (średnia, SD) 85,0 (16,2); Zmiana od danych wejściowych do 3 mies. 9,8 (4,6; 15,1) p=0,0009 n=22; Zmiana od danych wejściowych do 6 mies. 12,9 (7,1; 18,7) p=0,0002 n=18.</p> <p><u>BMI w stosunku do wieku</u> Dane wejściowe (średnia, SD) 0,08 (0,7); Zmiana od danych wejściowych do 3 mies. 0,20 (0,04; 0,36) p=0,0141, n=22; Zmiana od danych wejściowych do 6 mies. 0,19 (-0,04; 0,43) p=0,1035, n=18.</p> <p><u>SwCI</u> Dane wejściowe (średnia, SD) 105,7 (11,5); Zmiana od danych wejściowych do 3 mies. -58,7 (-67,8; -49,5) p=0,0001, n=22.</p> <p>Wnioski:</p>

	W populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat po 3 oraz 6 mies. terapia IVA/TEZ/ELX+IVA wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dotyczącą czynności płuc, parametrów wzrostu oraz stężenia chlorku w pocie.																																		
<p>Nichols 2022 (PROMISE)</p> <p>Typ badania: Badanie po zatwierdzeniu</p> <p>Pacjenci: ≥12 lat z przynajmniej 1 mutacją F508del</p> <p>Analizowana subpopulacja: F/G ≥12 lat</p> <p>Sposób oceny: Zmiana zawartości chlorków w pocie od wartości wyjściowej do średniego pomiaru po IVA/TEZ/ELX+IVA (średnia po 1, 3 i 6 mies. terapii IVA/TEZ/ELX+IVA).</p>	<p>Skuteczność: SwCl: G551D średnia 25,3 (22,02-66,58), n=34.</p> <p>Wnioski: W populacji powyżej ≥12 lat z mutacją F/G551D terapia IVA/TEZ/ELX+IVA spowodowała spadek SwCl.</p>																																		
<p>Bower 2023</p> <p>Typ badania: 5-letnie badanie obserwacyjne oparte na rejestrze</p> <p>Pacjenci: Pacjenci chorzy na mukowiscydozę zarejestrowani w rejestrze amerykańskiej Fundacji Mukowiscydozy, 98,6% ≥12 lat</p> <p>Analizowana subpopulacja: F/G i F/RF, 98,6% ≥12 lat</p> <p>Sposób oceny: Porównano dane po rozpoczęciu leczenia IVA/TEZ/ELX+IVA z 5-letnim okresem przed leczeniem.</p>	<p>Skuteczność: <u>PE_x</u> F/RF: 5 lat przed 0,44; 4 lata przed 0,46; 3 lata przed 0,4; 2 lata przed 0,34; rok przed 0,36; rok po 0,15; 2 lata po 0,14. F/G: 5 lat przed 0,45; 4 lata przed 0,50; 3 lata przed 0,51; 2 lata przed 0,59; rok przed 0,64; rok po 0,19; 2 lata po 0,17. <u>ppFEV₁</u> F/RF: 5 lat przed 74,9; 4 lata przed 74,5; 3 lata przed 74,6; 2 lata przed 75,1; rok przed 74,8; rok po 77,1; 2 lata po 77,0. F/G: 5 lat przed 80,1; 4 lata przed 78,8; 3 lata przed 77,5; 2 lata przed 76,6; rok przed 75,2; rok po 80,3; 2 lata po 80,2.</p> <p>Wnioski: W populacji F/G oraz F/RF wartości dotyczące czynności płuc oraz zaostreżeń płucnych uległy poprawie po rozpoczęciu leczenia IVA/TEZ/ELX.</p>																																		
<p>Urquhart 2024</p> <p>Typ badania: Retrospektywne badanie dzieci w wieku 6-11 lat rozpoczynających przyjmowanie terapii IVA/TEZ/ELX w przedziale czasowym od III do końca IV 2022 r.</p> <p>Pacjenci: Dzieci w wieku 6-11 lat chore na mukowiscydozę.</p> <p>Analizowana subpopulacja: Dzieci w wieku 6-11 lat z mutacją kwalifikującą się do leczenia IVA/TEZ/ELX.</p> <p>Sposób oceny: Wyniki przedstawiono jako średnią (SD), przy czym dla wszystkich analiz statystycznych istotność określono jako p<0,05. Do porównań między punktami czasowymi wykorzystano sparowane testy t i podano 95% przedziały ufności wokół różnic.</p>	<p>Skuteczność: <u>LCI_{2,5}</u> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 7,01 (1,14); Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 6,31 (0,34) Średnia (95%CI): -0,7 (-1,4; 0), p=0,06 <u>LCI_{2,5} z-score</u> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 1,86 (3,30); Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,29 (0,98) Średnia (95%CI): -1,6 (-3,4; 0,3), p=0,10 <u>ppFEV₁</u> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 96,0 (13,1); Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 99,1 (11,5) Średnia (95%CI): 3,1 (-1,8; 8,1), p=0,20 <u>FEV₁ z-score</u> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: -0,34 (1,16); Po podaniu IVA/TEZ/ELX: -0,08 (0,99) Średnia (95%CI): 0,26 (-0,21; 0,73), p=0,25 <u>ppFVC</u> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 100,7 (12,5); Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 100,5 (11,2) Średnia (95%CI): -0,2 (-4,7; 4,3), p=0,93 <u>FVC z-score</u> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 0,05 (0,96); Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,03 (1,09) Średnia (95%CI): -0,02 (-0,42; 0,39), p=0,85 <u>BMI z-score</u> Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 0,61 (0,82); Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,69 (0,76) Średnia (95%CI): 0,08 (-0,06; 0,21), p=0,23</p> <p>Wnioski: Odnotowano trendy w kierunku poprawy LCI_{2,5} po rozpoczęciu terapii IVA/TEZ/ELX w rzeczywistej populacji klinicznej.</p>																																		
<p>Daccò 2023</p> <p>Typ badania: Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badaniem objęto dzieci, które rozpoczęły leczenie ELE/TEZ/IVA pomiędzy 11.2022 a 03.2023 w ośrodku zlokalizowanym we Włoszech</p> <p>Pacjenci: Pacjenci z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy i co najmniej 1 mutacją F508del</p> <p>Analizowana subpopulacja: N=34 F/F (32%) i F/MF (68%), w wieku 6-11 lat (średni wiek: 8,3)</p>	<p>Skuteczność: W ciągu 24 tyg. leczenia ETI odnotowano 57 przypadków zaostreżeń płucnych (częstość: 0,28 na pacjento-miesiąc) w porównaniu z 97 (częstość: 0,48 na pacjento-miesiąc) zaostreżeniami zarejestrowanymi w tym samym okresie w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia. Współczynnik częstości wyniósł 0,59 (95%CI: 0,42; 0,82, p=0,002).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametry</th> <th>Moment oceny*</th> <th>Wartość (95% CI)*</th> <th>Różnica vs wartość wyjściowa (95% CI)**</th> <th>Wartość p***</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">SCC (mEq/L)</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>109,9 (104,3; 115,5)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>24. tydz.</td> <td>46,7 (41,0; 52,4)</td> <td>-63,3 (-68,9; 57,6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BMI (SDS)</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>-0,71 (-0,97; -0,45)</td> <td>-</td> <td rowspan="2">0,030</td> </tr> <tr> <td>24. tydz.</td> <td>-0,57 (-0,83; -0,31)</td> <td>0,15 (0,04; 0,25)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ppFEV₁</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>100,9 (96,1; 105,8)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>24. tydz.</td> <td>109,8 (104,5-115,0)</td> <td>8,8 (3,7; 13,9)</td> </tr> <tr> <td>LCI_{2,5}</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>9,2 (8,5; 9,9)</td> <td>-</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Parametry	Moment oceny*	Wartość (95% CI)*	Różnica vs wartość wyjściowa (95% CI)**	Wartość p***	SCC (mEq/L)	Wartość wyjściowa	109,9 (104,3; 115,5)	-	<0,001	24. tydz.	46,7 (41,0; 52,4)	-63,3 (-68,9; 57,6)	BMI (SDS)	Wartość wyjściowa	-0,71 (-0,97; -0,45)	-	0,030	24. tydz.	-0,57 (-0,83; -0,31)	0,15 (0,04; 0,25)	ppFEV ₁	Wartość wyjściowa	100,9 (96,1; 105,8)	-	<0,001	24. tydz.	109,8 (104,5-115,0)	8,8 (3,7; 13,9)	LCI _{2,5}	Wartość wyjściowa	9,2 (8,5; 9,9)	-	<0,001
Parametry	Moment oceny*	Wartość (95% CI)*	Różnica vs wartość wyjściowa (95% CI)**	Wartość p***																															
SCC (mEq/L)	Wartość wyjściowa	109,9 (104,3; 115,5)	-	<0,001																															
	24. tydz.	46,7 (41,0; 52,4)	-63,3 (-68,9; 57,6)																																
BMI (SDS)	Wartość wyjściowa	-0,71 (-0,97; -0,45)	-	0,030																															
	24. tydz.	-0,57 (-0,83; -0,31)	0,15 (0,04; 0,25)																																
ppFEV ₁	Wartość wyjściowa	100,9 (96,1; 105,8)	-	<0,001																															
	24. tydz.	109,8 (104,5-115,0)	8,8 (3,7; 13,9)																																
LCI _{2,5}	Wartość wyjściowa	9,2 (8,5; 9,9)	-	<0,001																															

<p>Sposób oceny: Dzieci zostały poddane kompleksowej ocenie, m.in. zmiana stężenia chlorku w pocie, ocena kliniczna, pomiary antropometryczne, spirometria i test wyptukiwania azotu metodą wielokrotnych oddechów (MBWN2).</p> <p>Badania kontrolne przeprowadzono po 4., 12. i 24. tyg. od momentu rozpoczęcia leczenia, z wyjątkiem pomiaru chlorku w pocie, w przypadku którego pomiar wykonano na początku leczenia i po 24. tyg. leczenia oraz badania MBWN2, które wykonano na początku leczenia oraz po 12. tyg. od rozpoczęcia leczenia.</p>	<table border="1" data-bbox="619 190 1444 224"> <tr> <td></td> <td>12. tydz.</td> <td>6,9 (6,3; 7,6)</td> <td>-2,3 (-3,1; -1,5)</td> </tr> </table> <p>* W przypadku punktów ocenianych w 4., 12. i 24. tygodniu wyniki przedstawiono dla końcowej oceny; ** Oszacowania oparte na modelu regresji liniowej z efektami mieszanymi, szacunki są wartościami średnimi (95% CI);*** Test współczynnika wiarygodności.</p> <p>Bezpieczeństwo: Najczęstszymi ZN były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenia płucne (57 epizodów na 26 dzieci, 76,5%); • samoograniczająca się wysypka skórna (6 dzieci, 17,6%); • ostre zapalenie ucha środkowego (3 dzieci, 8,8%); • próby wątrobowe $\geq 3 \times$ górna granica normy (1 dziecko, 2,9%); • zapalenie żołądka i jelit z podwyższonymi markerami stanu zapalnego (1 dziecko, 2,9%); • kaszel (1 dziecko, 2,9%); • ból głowy (1 dziecko, 2,9%); • swędzenie (1 dziecko, 2,9%). <p>Dwa ZN uznano za ciężkie, ponieważ wymagały hospitalizacji w celu podania dożylniej antybiotykoterapii: jeden epizod zaostrzenia płucnego oraz epizod zapalenie żołądka i jelit. Pozostałe epizody zaostrzeń płucnych leczono doustnymi antybiotykami.</p> <p>Wnioski: Terapia ETI jest dobrze tolerowana przez dzieci chore na mukowiscydozę i skutecznie łagodzi objawy nieprawidłowości w funkcjonowaniu płuc już na wczesnym etapie dzieciństwa.</p>		12. tydz.	6,9 (6,3; 7,6)	-2,3 (-3,1; -1,5)																																																																																																											
	12. tydz.	6,9 (6,3; 7,6)	-2,3 (-3,1; -1,5)																																																																																																													
<p>Stahl 2024</p> <p>Typ badania: Prospektywne badanie obserwacyjne po zatwierdzeniu leczenia przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badaniem objęto dzieci, które rozpoczęły leczenie ELE/TEZ/IVA w 4 ośrodkach zlokalizowanych w Niemczech</p> <p>Pacjenci: Pacjenci z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy i jedną lub dwiema mutacjami F508del</p> <p>Analizowana subpopulacja: N=107 F/F (63%) i F/MF (37%), w wieku 6-11 lat (średni wiek: 8,7)</p> <p>Sposób oceny: Spirometrię, antropometrię i LCI oceniano na początku badania i co kwartał aż do 12 miesiąca. Stężenie chlorków w pocie (SwCl) i wynik MRI oceniano na początku leczenia i 3 miesiące po rozpoczęciu terapii.</p>	<p>Skuteczność:</p> <table border="1" data-bbox="619 846 1444 1769"> <thead> <tr> <th>Parametry</th> <th>Moment oceny*</th> <th>Wartość (mediana, IQR)</th> <th>Różnica vs wartość wyjściowa (mediana, IQR)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">F/MF</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SwCl (mmol/L)</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>104,0 (94,5; 112,0)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>3. mies.</td> <td>45,0 (32,5; 55,0)</td> <td>-55,0 (-70,5; -44,5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ppFEV1</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>91,5 (80,6; 98,7)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>12. mies.</td> <td>100,0 (87,0; 109,0)</td> <td>8,0 (5,0; 14,5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ppMEF₂₅</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>80,0 (56,5; 103,4)</td> <td>-</td> <td rowspan="2">0,130</td> </tr> <tr> <td>12. mies.</td> <td>93,0 (65,0; 127,0)</td> <td>14,0 (1,5; 42,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BMI z-score</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>-0,6 (-1,2; -0,1)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,05</td> </tr> <tr> <td>12. mies.</td> <td>-0,3 (-1,0; 0,2)</td> <td>0,2 (0,1; 0,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">LCI</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>7,3 (6,8; 8,1)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>12. mies.</td> <td>6,6 (6,1; 6,8)</td> <td>-1,0 (-2,0; -0,1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MRI wynik globalny</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>18,0 (10,0; 26,0)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>3. mies.</td> <td>11,0 (9,0; 19,0)</td> <td>-4,0 (-9,0; 0,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">F/F</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SwCl (mmol/L)</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>81,0 (70,3; 97,8)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>3. miesiąc</td> <td>28,5 (20,0; 38,8)</td> <td>-50,5 (-60,8; -43,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ppFEV1</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>93,8 (79,0; 100,1)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>12. miesiąc</td> <td>101,0 (92,7; 105,9)</td> <td>6,0 (-1,0; 16,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ppMEF₂₅</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>79,5 (53,0; 103,0)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>12. miesiąc</td> <td>103,9 (83,2; 124,6)</td> <td>24,4 (0,0; 55,5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BMI z-score</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>-0,2 (-0,7; 0,3)</td> <td>-</td> <td rowspan="2">0,292</td> </tr> <tr> <td>12. miesiąc</td> <td>-0,3 (-0,8; 0,2)</td> <td>0,0 (-0,3; 0,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">LCI</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>7,1 (6,5; 8,9)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>12. miesiąc</td> <td>6,6 (6,3; 7,3)</td> <td>-0,8 (-1,9; -0,2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MRI wynik globalny</td> <td>Wartość wyjściowa</td> <td>13,0 (9,8; 16,0)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <td>3. miesiąc</td> <td>10,0 (6,0; 14,0)</td> <td>-3,5 (-7,3; -0,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W przypadku punktów ocenianych w 3., 6., 9. i 12. miesiącu wyniki przedstawiono dla końcowej oceny.</p> <p>Wnioski: Terapia ETI prowadzona w warunkach rzeczywistych, poprawia wczesne nieprawidłowości w wentylacji i morfologii płuc u dzieci w wieku szkolnym z mukowiscydozą i co najmniej jedną mutacją F508del. Wyniki przeprowadzonego badania potwierdzają, że wczesne rozpoczęcie terapii ETI przyczynia się do zmniejszenia (a nawet do zapobiegnięcia) postępu choroby płuc u dzieci w wieku szkolnym chorych na mukowiscydozę.</p>	Parametry	Moment oceny*	Wartość (mediana, IQR)	Różnica vs wartość wyjściowa (mediana, IQR)	Wartość p	F/MF					SwCl (mmol/L)	Wartość wyjściowa	104,0 (94,5; 112,0)	-	<0,001	3. mies.	45,0 (32,5; 55,0)	-55,0 (-70,5; -44,5)	ppFEV1	Wartość wyjściowa	91,5 (80,6; 98,7)	-	<0,01	12. mies.	100,0 (87,0; 109,0)	8,0 (5,0; 14,5)	ppMEF ₂₅	Wartość wyjściowa	80,0 (56,5; 103,4)	-	0,130	12. mies.	93,0 (65,0; 127,0)	14,0 (1,5; 42,0)	BMI z-score	Wartość wyjściowa	-0,6 (-1,2; -0,1)	-	<0,05	12. mies.	-0,3 (-1,0; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)	LCI	Wartość wyjściowa	7,3 (6,8; 8,1)	-	<0,01	12. mies.	6,6 (6,1; 6,8)	-1,0 (-2,0; -0,1)	MRI wynik globalny	Wartość wyjściowa	18,0 (10,0; 26,0)	-	<0,01	3. mies.	11,0 (9,0; 19,0)	-4,0 (-9,0; 0,0)	F/F					SwCl (mmol/L)	Wartość wyjściowa	81,0 (70,3; 97,8)	-	<0,001	3. miesiąc	28,5 (20,0; 38,8)	-50,5 (-60,8; -43,0)	ppFEV1	Wartość wyjściowa	93,8 (79,0; 100,1)	-	<0,001	12. miesiąc	101,0 (92,7; 105,9)	6,0 (-1,0; 16,3)	ppMEF ₂₅	Wartość wyjściowa	79,5 (53,0; 103,0)	-	<0,001	12. miesiąc	103,9 (83,2; 124,6)	24,4 (0,0; 55,5)	BMI z-score	Wartość wyjściowa	-0,2 (-0,7; 0,3)	-	0,292	12. miesiąc	-0,3 (-0,8; 0,2)	0,0 (-0,3; 0,3)	LCI	Wartość wyjściowa	7,1 (6,5; 8,9)	-	<0,001	12. miesiąc	6,6 (6,3; 7,3)	-0,8 (-1,9; -0,2)	MRI wynik globalny	Wartość wyjściowa	13,0 (9,8; 16,0)	-	<0,001	3. miesiąc	10,0 (6,0; 14,0)	-3,5 (-7,3; -0,8)
Parametry	Moment oceny*	Wartość (mediana, IQR)	Różnica vs wartość wyjściowa (mediana, IQR)	Wartość p																																																																																																												
F/MF																																																																																																																
SwCl (mmol/L)	Wartość wyjściowa	104,0 (94,5; 112,0)	-	<0,001																																																																																																												
	3. mies.	45,0 (32,5; 55,0)	-55,0 (-70,5; -44,5)																																																																																																													
ppFEV1	Wartość wyjściowa	91,5 (80,6; 98,7)	-	<0,01																																																																																																												
	12. mies.	100,0 (87,0; 109,0)	8,0 (5,0; 14,5)																																																																																																													
ppMEF ₂₅	Wartość wyjściowa	80,0 (56,5; 103,4)	-	0,130																																																																																																												
	12. mies.	93,0 (65,0; 127,0)	14,0 (1,5; 42,0)																																																																																																													
BMI z-score	Wartość wyjściowa	-0,6 (-1,2; -0,1)	-	<0,05																																																																																																												
	12. mies.	-0,3 (-1,0; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)																																																																																																													
LCI	Wartość wyjściowa	7,3 (6,8; 8,1)	-	<0,01																																																																																																												
	12. mies.	6,6 (6,1; 6,8)	-1,0 (-2,0; -0,1)																																																																																																													
MRI wynik globalny	Wartość wyjściowa	18,0 (10,0; 26,0)	-	<0,01																																																																																																												
	3. mies.	11,0 (9,0; 19,0)	-4,0 (-9,0; 0,0)																																																																																																													
F/F																																																																																																																
SwCl (mmol/L)	Wartość wyjściowa	81,0 (70,3; 97,8)	-	<0,001																																																																																																												
	3. miesiąc	28,5 (20,0; 38,8)	-50,5 (-60,8; -43,0)																																																																																																													
ppFEV1	Wartość wyjściowa	93,8 (79,0; 100,1)	-	<0,001																																																																																																												
	12. miesiąc	101,0 (92,7; 105,9)	6,0 (-1,0; 16,3)																																																																																																													
ppMEF ₂₅	Wartość wyjściowa	79,5 (53,0; 103,0)	-	<0,001																																																																																																												
	12. miesiąc	103,9 (83,2; 124,6)	24,4 (0,0; 55,5)																																																																																																													
BMI z-score	Wartość wyjściowa	-0,2 (-0,7; 0,3)	-	0,292																																																																																																												
	12. miesiąc	-0,3 (-0,8; 0,2)	0,0 (-0,3; 0,3)																																																																																																													
LCI	Wartość wyjściowa	7,1 (6,5; 8,9)	-	<0,001																																																																																																												
	12. miesiąc	6,6 (6,3; 7,3)	-0,8 (-1,9; -0,2)																																																																																																													
MRI wynik globalny	Wartość wyjściowa	13,0 (9,8; 16,0)	-	<0,001																																																																																																												
	3. miesiąc	10,0 (6,0; 14,0)	-3,5 (-7,3; -0,8)																																																																																																													
<p>Terlizzi 2024</p>	<p>Bezpieczeństwo:</p>																																																																																																															

<p>Typ badania: Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, badaniem objęto dzieci, które otrzymały leczenie ELE/TEZ/IVA pomiędzy 11.2019 a 12.2023 w ośrodkach zlokalizowanym we Włoszech</p> <p>Pacjenci: Pacjenci z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy i co najmniej 1 mutacją F508del</p> <p>Analizowana subpopulacja: Spośród 608 pacjentów leczonych ETI u 109 (17,9%) wystąpiło co najmniej 1 ZN, pacjenci uwzględnieni w badaniu F/F (41%) i F/Inne (59%), w wieku 6-18 lat (średni wiek: 12,1)</p> <p>Sposób oceny: W badaniu przedstawiono dane jedynie z zakresu analizy bezpieczeństwa. Oceniono częstość występowania i rodzaj wszelkich ZN, które mogły być związane ze stosowanym leczeniem, niezależnie od tego, czy nastąpiło odstawienie leku.</p>	<p>Większość (n=85, 77,9%) zdarzeń niepożądanych (ZN) miała charakter tymczasowy, o medianie czasu trwania wynoszącej 11 dni (zakres 1–441 dni). Tylko 7 (1,1%) pacjentów zakończyło trwałe leczenie. Najczęstszymi ZN prowadzącymi do przerwania leczenia były podwyższony poziom aminotransferaz (tymczasowe 14,1%, trwałe 25,9%) i pokrzywka (tymczasowe 41,2%, trwałe 7,4%). Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania ZN ze względu na płeć i wiek grupy (6-11 vs 12-18 lat) lub genotyp.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie niepożądane</th> <th>Tymczasowe (N=85, 75,9%) n (%)</th> <th>Trwałe (N=27, 24,1%) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pokrzywka/wysypka</td> <td>35 (41,2)</td> <td>2 (7,4)</td> </tr> <tr> <td>Hipertransaminazemia >3 GGN</td> <td>12 (14,1)</td> <td>7 (25,9)</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy</td> <td>10 (11,8)</td> <td>1 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Podwyższony poziom CPK</td> <td>8 (9,4)</td> <td>1 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Żółtaczka</td> <td>2 (2,4)</td> <td>11 (40,7)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenie neuropsychiatryczne</td> <td>3 (3,5)</td> <td>2 (7,4)</td> </tr> <tr> <td>Bóle nadbrzusza</td> <td>8 (9,4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie ucha</td> <td>2 (2,4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ból jądra</td> <td>1 (1,2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>0</td> <td>1 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe</td> <td>1 (1,2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Stan depresyjny</td> <td>0</td> <td>1 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Gorączka</td> <td>2 (2,4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Wgłobienie jelita krętego</td> <td>1 (1,2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>0</td> <td>1 (3,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Badanie Terlizzi 2024 przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej podkreśla znaczną zmienność zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. ETI jest bezpieczną i dobrze tolerowaną terapią u dzieci i młodzieży chorych na mukowiscydozę. Trwają dalsze długoterminowe badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii.</p>	Zdarzenie niepożądane	Tymczasowe (N=85, 75,9%) n (%)	Trwałe (N=27, 24,1%) n (%)	Pokrzywka/wysypka	35 (41,2)	2 (7,4)	Hipertransaminazemia >3 GGN	12 (14,1)	7 (25,9)	Ból głowy	10 (11,8)	1 (3,7)	Podwyższony poziom CPK	8 (9,4)	1 (3,7)	Żółtaczka	2 (2,4)	11 (40,7)	Zaburzenie neuropsychiatryczne	3 (3,5)	2 (7,4)	Bóle nadbrzusza	8 (9,4)	0	Zapalenie ucha	2 (2,4)	0	Ból jądra	1 (1,2)	0	Nadciśnienie	0	1 (3,7)	Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe	1 (1,2)	0	Stan depresyjny	0	1 (3,7)	Gorączka	2 (2,4)	0	Wgłobienie jelita krętego	1 (1,2)	0	Biegunka	0	1 (3,7)
Zdarzenie niepożądane	Tymczasowe (N=85, 75,9%) n (%)	Trwałe (N=27, 24,1%) n (%)																																															
Pokrzywka/wysypka	35 (41,2)	2 (7,4)																																															
Hipertransaminazemia >3 GGN	12 (14,1)	7 (25,9)																																															
Ból głowy	10 (11,8)	1 (3,7)																																															
Podwyższony poziom CPK	8 (9,4)	1 (3,7)																																															
Żółtaczka	2 (2,4)	11 (40,7)																																															
Zaburzenie neuropsychiatryczne	3 (3,5)	2 (7,4)																																															
Bóle nadbrzusza	8 (9,4)	0																																															
Zapalenie ucha	2 (2,4)	0																																															
Ból jądra	1 (1,2)	0																																															
Nadciśnienie	0	1 (3,7)																																															
Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe	1 (1,2)	0																																															
Stan depresyjny	0	1 (3,7)																																															
Gorączka	2 (2,4)	0																																															
Wgłobienie jelita krętego	1 (1,2)	0																																															
Biegunka	0	1 (3,7)																																															
<p>BMI – wskaźnik masy ciała; CI – przedział ufności; FEV – wymuszona objętość wydechu; FVC – wymuszona pojemność życiowa; LCI – klirens płucny; pp - % wartości przewidywanej</p>																																																	

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

A. Populacja w wieku 2-5 lat

I. Genotyp F/F oraz F/MF

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie AURORA 2-5 oraz McNamara 2019. Wyniki dla komparatora (LUM/IVA) w badaniu McNamara 2019 dotyczą jedynie populacji homozygotycznej z mutacją F508del genu CFTR (F/F). Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z LUM/IVA.

Do 1. i 2. części badania AURORA 2-5 włączono odpowiednio 18 oraz 75 dzieci. U 15 dzieci z części A badania wystąpiło co najmniej 1 ZN, podczas gdy w drugiej części badania u 74 dzieci (98,7%). Okres leczenia trwał 24 tyg. Wszystkie te zdarzenia miały łagodny (62,7%) lub umiarkowany (36,0%) stopień nasilenia i ogólnie zgodne były z powszechnymi objawami mukowiscydozy lub infekcjami wieku dziecięcego. U dzieci uczestniczących w badaniu odnotowano niski odsetek poważnych ZN, przerw w leczeniu i przerwania leczenia. Zwiększone poziomy aminotransferaz spowodowały przerwanie podawania badanego leku u 1 uczestnika, ale nie wymagało przerwania leczenia u żadnego z uczestników. Do najczęściej występujących ZN w grupie interwencji należały: kaszel, gorączka i katar, które wystąpiły odpowiednio u 46 (61,3%), 26 (34,7%) i 25 (33,3%) dzieci.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych ZN dla ocenianych interwencji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.

Rodzaj zdarzenia	IVA/TEZ/ELX+IVA N=18 [n(%)] AURORA 2-5 część A	IVA/TEZ/ELX+IVA N=75 [n(%)] AURORA 2-5 część B	LUM/IVA N=60 [n(%)] McNamara 2019
ZN ogółem	15 (83,3)	74 (98,7)	59 (98)
ZN wg stopnia nasilenia			
Łagodny	12 (66,7)	47 (62,7)	b.d.
Umiarkowany	3 (16,7)	27 (36,0)	b.d.
Ciężki	0	0	b.d.
Zagrażający życiu	0	0	b.d.
ZN niezwiązane z leczeniem	5 (27,8)	15 (20,0)	b.d.
ZN o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem	5 (27,8)	27 (36,0)	b.d.
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem	4 (22,2)	32 (42,7)	b.d.
ZN związane z leczeniem	1 (5,6)	0	b.d.
Poważne ZN	0	2 (2,7)	4 (7)
Poważne ZN związane z leczeniem	0	1 (1,3)	b.d.
ZN prowadzące do zakończenia leczenia	0	1 (1,3)*	b.d.
ZN prowadzące do przerwania leczenia	1(5,6)*	5 (6,7)	b.d.
b.d. – brak danych			
*Jedno dziecko przerwało leczenie w 3. dniu na 1 dzień z powodu ZN w postaci hiperamylazemii i hiperlipazemii o łagodnym nasileniu, których nie uznano za związane z badanym lekiem i które ustąpiły.			

Tabela 52. Poszczególne ZN, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat.

Rodzaj zdarzenia	IVA/TEZ/ELX+IVA N=75 [n(%)] AURORA 2-5 część B	LUM/IVA N=60 [n(%)] McNamara 2019
Kaszel	46 (61,3)	38 (63)
Gorączka	26 (34,7)	17 (28)
Katar	25 (33,3)	15 (25)
Wymioty	21 (28,0)	17 (28)
COVID-19	14 (18,7)	b.d.
Niedrożność nosa	13 (17,3)	10 (17)
Wysypka	12 (16,0)	b.d.
Infekcja górnych dróg oddechowych	11 (14,7)	10 (17)
Zmniejszony apetyt	9 (12,0)	b.d.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	8 (10,7)	8 (13)
Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy	8 (10,7)	2 (3)
* U 1 dziecka wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z nieprawidłowym zachowaniem, które ustąpiło po odstawieniu IVA/TEZ/ELX+IVA.		

Badania laboratoryjne wykazały podwyższone poziomy aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) większe niż trzykrotność, pięciokrotność i ośmiokrotność górnej granicy normy (GGN) odpowiednio u 6 (8,0%), 2 (2,7%) i 1 dziecka (1,3%) przyjmujących potrójną terapię. U żadnego pacjenta poziom ALT lub AST nie przekraczał trzykrotności GGN przy jednoczesnym poziomie bilirubiny całkowitej większym niż dwukrotność GGN. Wśród 9 dzieci ze zwiększonym poziomem aminotransferaz w badaniach laboratoryjnych, u 8 (10,7%) wystąpiły ZN związane ze zwiększonym poziomem aminotransferaz, z których żadne nie było poważne ani nie doprowadziło do przerwania leczenia (szczegółowe wyniki w Tab. 38. w AKL wnioskodawcy).

Wyniki dla fazy przedłużonej z badania AURORA 2-5 OLE (populacja F/F i F/MF)

Wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 96 tyg. (Goralski 2024) wykazały, że u wszystkich dzieci wystąpiły zdarzenia niepożądane (ZN), które w większości były łagodne (35,7%) lub umiarkowane (52,9%) i ogólnie zgodne z objawami mukowiscydozy lub powszechnymi infekcjami dziecięcymi. Ciężkie ZN odnotowano u 11,4% pacjentów. Skorygowany wskaźnik ZN (934,2 zdarzeń/100 pacjentolat) był niższy niż w 24-tygodniowym badaniu macierzystym (1274,2 zdarzeń/100 pacjentolat). U trojga dzieci wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zakończenia stosowania badanego leku (podwyższony poziom aminotransferaz [n=1], zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi [n=1] i zmiany w zachowaniu [n=1]).

Najczęstszymi ZN ($\geq 20\%$) były: kaszel (82,9%), gorączka (62,9%), wymioty (47,1%), katar (45,7%), niedrożność nosa (34,3%), infekcja górnych dróg oddechowych (34,3%), kaszel produktywny (31,4%), infekcyjne zaostrzenia płucne (21,4%) i ból brzucha (20,0%).

Tabela 53. Wyniki raportowane w AURORA 2-5 OLE, populacja F/F i F/MF, wiek 2-5 lat, 96. tydz. obserwacji (Goralski 2024)

Punkt końcowy	N	IVA/TEZ/ELX+IVA Średnia (SD)/N (%)
ZN	70	70 (100%) (łagodne 35,7%, umiarkowane 52,9%, ciężkie 11,4%)
Wskaźnik ZN skorygowany o ekspozycję		934,2 zdarzeń/100 pacjentolat
ZN prowadzące do zakończenia leczenia		3 (4,3%) Podwyższony poziom aminotransferaz (n=1) ADHD (n=1) Zmiany zachowania (n=1)
ZN prowadzące do przerwania leczenia		4 (5,7%)

II. Pozostałe genotypy: F/RF, F/G oraz F/inna

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania dla ocenianej interwencji oraz komparatora, w którym przedstawiono by wyniki dla populacji w wieku 2-5 lat heterozygotycznej pod względem mutacji F508del i mającej mutację rezidualną, mutację bramkującą lub inną wcześniej niesklasyfikowaną na drugim allelu. Można jednak odwołać się do oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji pacjentów F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat opartej na badaniu Barry 2021 biorąc pod uwagę mechanizm działania ocenianej terapii oraz korzyści kliniczne uzyskiwane przez pacjentów niezależnie od rodzaju mutacji genu CFTR na drugim allelu.

B. Populacja w wieku 6-11 lat

I. Genotyp F/F i F/MF

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie AURORA 6-11 (jednoramienne) oraz VX16-661-115. Wyniki badania AURORA 6-11 dotyczą populacji F homozygotycznej z mutacją F508del genu CFTR (F/F) oraz heterozygotycznej z mutacją F508del i mającą mutację funkcji minimalnej (F/MF). Z kolei w badaniu VX16-661-115 wyniki dotyczą w większości (42 pacjentów, tj. 78%) populacji homozygotycznej F/F oraz heterozygotycznej z mutacją F508del i mającą mutację rezidualną (F/RF) 22% pacjentów. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA (populacja F/F i F/MF) w porównaniu z IVA/TEZ+IVA (populacja F/F i F/RF). Badanie AURORA 6-11 trwało 24 tygodnie, a VX16-661-115 8 tygodni.

Zdarzenia niepożądane (ZN) w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC odnotowano u większości pacjentów (98,5%), natomiast w grupie otrzymującej leczenie IVA/TEZ+IVA odsetek ten wyniósł 75,9%. W obu grupach znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych. W przypadku interwencji wnioskowanej odnotowano 1 przypadek ciężkiego ZN, natomiast w przypadku komparatora dwa. Leczenie za pomocą IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszane ZN obejmowały kaszel i ból głowy. Nie wystąpiły żadne poważne ZN lub zdarzenia prowadzące do zgonu lub przerwania stosowania leczenia IVA/TEZ+IVA. W grupie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC jedno dziecko doświadczyło poważnych ZN podczas badania. Podwyższone poziomy ALT i AST wystąpiły u siedmiorga dzieci (10,6%), wśród których tylko u jednego dziecka (1,5%) podwyższenie było większe niż pięciokrotność GGN, a u żadnego dziecka podwyższenie nie było większe niż ośmiokrotność GGN. U pacjentów otrzymujących leczenie IVA/TEZ+IVA trzech miało poziom ALT i/lub AST większe niż trzykrotność GGN i niższe niż pięciokrotność GGN. Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu podwyższonego poziomu transaminaz. U żadnego dziecka leczonego terapią IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC poziom kinazy kreatynowej nie przekraczał pięciokrotnie GGN, a u dwojga dzieci wystąpiły ZN związane z kinazą kreatynową.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych ZN dla ocenianych interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Zdarzenia niepożądane (ZN), populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat, obserwacja: 24 tyg.

Rodzaj zdarzenia	IVA/TEZ/ELX+IVA N=66 [n(%)] AURORA 6-11	IVA/TEZ+IVA N=54 [n(%)] VX16-661-115
ZN ogółem	65 (98,5)	41 (75,9)
ZN niezwiązane z leczeniem	16 (24,2)	21 (38,9)
ZN o niskim prawdopodobieństwie związku z leczeniem	16 (24,2)	10 (18,5)
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem	29 (43,9)	10 (18,5)

Rodzaj zdarzenia	IVA/TEZ/ELX+IVA N=66 [n(%)] AURORA 6-11	IVA/TEZ+IVA N=54 [n(%)] VX16-661-115
ZN związane z leczeniem	4 (6,1)	0 (0,0)
ZN wg stopnia nasilenia		
Łagodny	36 (54,5)	29 (53,7)
Umiarkowany	28 (42,4)	10 (18,5)
Ciężki	1 (1,5)	2 (3,7)
Poważne ZN	1 (1,5)	0 (0,0)
ZN prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0 (0,0)
ZN prowadzące do zakończenia leczenia	1 (1,5)	0 (0,0)
ZN prowadzące do czasowego przerwania leczenia	1 (1,5)	0 (0,0)
Poszczególne ZN		
Kaszel	28 (42,4)	8 (14,8)
Ból głowy	16 (24,2)	8 (14,8)
Gorączka	14 (21,2)	B.d.
Ból gardła	12 (18,2)	5 (9,3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (16,7)	B.d.
Niedrożność nosa	10 (15,2)	3 (5,6)
Wysypka	8 (12,1)	B.d.
Ból brzucha	8 (12,1)	3 (5,6)
Katar	8 (12,1)	3 (5,6)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	8 (12,1)	B.d.
Wzrost aktywności ALT	7 (10,6)	B.d.
Biegunka	7 (10,6)	B.d.
Grypa	7 (10,6)	B.d.
Wymioty	7 (10,6)	4 (7,4)
ALT - aminotransferaza alaninowa; IVA/TEZ/ELX – iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor ; SoC – leczenie standardowe		

Wyniki z fazy przedłużonej z badania AURORA 6-11 OLE

Wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 192 tyg. (Wainwright 2024) wykazały, że większość zdarzeń niepożądanych (ZN) miała łagodne (31,3%) lub umiarkowane (64,1%) nasilenie i była zgodna z powszechnymi objawami mukowiscydozy. Ciężkie ZN odnotowano u 4,7% pacjentów. Skorygowane o ekspozycję wskaźniki ZN i poważnych ZN (odpowiednio 458,9 i 4,8 zdarzeń/100 pacjentolat) były niższe niż w 24-tygodniowym badaniu macierzystym (odpowiednio 987,0 i 8,7 zdarzeń/100 pacjentolat). Dwoje dzieci (3,1%) zakończyło leczenie z powodu ZN: jedno dziecko miało niegroźne ZN związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej, które uznano za prawdopodobnie związane ze stosowaniem ELE/TEZ/IVA, a jedno dziecko miało niegroźne ZN związane z agresją, które uznano za mało prawdopodobne, aby było związane z ELE/TEZ/IVA.

Najczęstszymi ZN ($\geq 20\%$) były: kaszel (62,5%), gorączka (43,8%), ból głowy (40,6%), ból gardła środkowego (37,5%), niedrożność nosa (35,9%), katar (32,8%), infekcja górnych dróg oddechowych (29,7%), COVID-19 (28,1%), wymioty (26,6%) i ból brzucha (21,9%).

Tabela 55. Wyniki raportowane w AURORA 6-11 OLE, populacja F/F i F/MF, wiek 6-11 lat, 192 tyg. obserwacji (Wainwright 2024)

Punkt końcowy	N	IVA/TEZ/ELX+IVA Średnia (SD)/N (%)
ZN	64	64 (100%) (łagodne 31,3%, umiarkowane 64,1%, ciężkie 4,7%)
Wskaźnik ZN skorygowany o ekspozycję		458,9 zdarzeń/100 pacjentolat
Wskaźnik poważnych ZN skorygowany o ekspozycję		4,8 zdarzeń/100 pacjentolat
ZN prowadzące do zakończenia leczenia		2 (3,1%) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [n=1] ZN związane z agresją [n=1]
ZN prowadzące do przerwania leczenia		4 (6,3%)

Pozostałe wyniki zamieszczono w tabelach 40., 41., 42. i 50. W AK wnioskodawcy.

II. Genotyp F/MF

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono częściowo w oparciu o badanie AURORA 6-11 oraz głównie w oparciu o randomizowane kontrolowane badanie GALILEO w populacji 6-11 lat. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z PBO.

Większość odnotowanych w badaniu GALILEO w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia miała charakter łagodny (50%) lub umiarkowany (26,7%). Ciężkie ZN odnotowano u 2 pacjentów w obu grupach. Leczenie za pomocą IVA/TEZ/ELX+IVA było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

W badaniu tym odnotowano istotne różnice między IVA/TEZ/ELX+IVA, a PBO (SoC) w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które było istotnie statystycznie niższe w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA - RR=0,86 (p=0,0332) oraz zdarzeń niepożądanych w stopniu umiarkowanym, które było statystycznie niższe w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA - RR=0,56 (p=0,0222).

Ogółem w 6 na 25 parametrów bezpieczeństwa ocenionych w populacji F/MF w wieku 6-11 lat wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC. Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne. Żadne dziecko nie miało podwyższonego ciśnienia krwi. U żadnego dziecka z grupy placebo stężenie kinazy kreatynowej nie przekraczało pięciokrotnie wartości GGN.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane (ZN), populacja F/MF, wiek 6-11 lat.

Rodzaj zdarzenia	IVA/TEZ/ELX+IVA N=60 [n(%)]	PBO N=61 [n(%)]	RR (95%CI)	RD (95%CI)/NNTH	Wartość p
Jakiegokolwiek ZN	48 (80,0)	57 (93,4)	0,86 (0,74; 0,99)	-0,13 (-0,25; -0,02) NNTH = -8 (-4; -64)	0,0332
ZN wg stopnia nasilenia					
Łagodny	30 (50,0)	26 (42,6)	1,17 (0,80; 1,73)	0,07 (-0,10; 0,25)	0,4173
Umiarkowany	16 (26,7)	29 (47,5)	0,56 (0,34; 0,92)	-0,21 (-0,38; -0,04) NNTH = -5 (-3; -25)	0,0222
Ciężki	2 (3,3)	2 (3,3)	1,02 (0,15; 6,99)	0,00 (-0,06; 0,06)	0,9866
Poważne ZN	4 (6,7)	9 (14,8)	0,45 (0,15; 1,39)	-0,08 (-0,19; 0,03)	0,1654
Poważne ZN związane z leczeniem	1 (1,7) [£]	1 (1,6)	1,02 (0,07; 15,88)	0,00 (-0,05; 0,05)	0,9906
ZN prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)	0	0	nd
ZN prowadzące do zakończenia leczenia	1 (1,7) [£]	0 (0)	3,05 (0,13; 73,40)	0,02 (-0,03; 0,06)	0,4921
ZN prowadzące do przerwania leczenia	7 (11,7)	0 (0)	15,25 (0,89; 261,16)	0,12 (0,03; 0,20)	0,0602
Poszczególne ZN o częstości występowania >10%					
Ból głowy	18 (30,0)	12 (19,7)	1,53 (0,81; 2,89)	0,10 (-0,05; 0,26)	0,1946
Kaszel	14 (23,3)	26 (42,6)	0,55 (0,32; 0,94)	-0,19 (-0,36; -0,03) NNTH = -6 (-3; -35)	0,0297
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	7 (11,7)	9 (14,8)	0,79 (0,31; 1,99)	-0,03 (-0,15; 0,09)	0,6174
Kaszel produktywny	7 (11,7)	6 (9,8)	1,19 (0,42; 3,32)	0,02 (-0,09; 0,13)	0,7455
Wodnisty wyciek z nosa	7 (11,7)	7 (11,5)	1,02 (0,38; 2,72)	0,00 (-0,11; 0,12)	0,9738
Wysypka	6 (10,0)	3 (4,9)	2,03 (0,53; 7,76)	0,05 (-0,04; 0,14)	0,2990
Ból brzucha	5 (8,3)	17 (27,9)	0,30 (0,12; 0,76)	-0,20 (-0,33; -0,06) NNTH = -6 (-4; -16)	0,0111
Ból jamy ustnej i gardła	3 (5,0)	12 (19,7)	0,25 (0,08; 0,86)	-0,15 (-0,26; -0,03) NNTH = -7 (-4; -31)	0,0270
Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy	1 (1,7)	16 (26,2)	0,06 (0,01; 0,46)	-0,25 (-0,36; -0,13) NNTH = -5 (-3; -8)	0,0066
£ - u jednego dziecka wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w postaci wysypki, którą uznano za prawdopodobnie związaną z IVA/TEZ/ELX i ustąpiła po przerwaniu badania.					

Zdarzenia niepożądane związane z podwyższeniem kinazy kreatynowej w populacji F/MF w wieku 6-11 lat zamieszczono w tab. 44. w AK wnioskodawcy.

III. Pozostałe genotypy: F/RF, F/G oraz F/inna

W analizie posłużono się wynikami oceny bezpieczeństwa badania Barry 2021 dotyczącymi leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA+IVA oraz IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA/TEZ+IVA w starszej populacji ≥ 12 lat.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla bezpieczeństwa terapii w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją rezydualną, bramkującą lub niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G genu CFTR. W związku z tym w niniejszej analizie założono, że profil bezpieczeństwa w tych subpopulacjach będzie zbliżony do pozostałych populacji pacjentów z mukowiscydozą zarówno w analogicznej (6-11), jak i starszej (≥ 12) grupie wiekowej.

C. Populacja w wieku ≥ 12 lat

I. Genotyp F/RF lub F/G

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie Barry 2021 w populacji ≥ 12 lat.

W badaniu Barry 2021 wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji bez podziału na grupy genotypowe (F/RF oraz F/G). W związku z powyższym odstąpiono od analizy statystycznej. Ogółem 66,7% pacjentów w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA i 65,9% pacjentów w aktywnej grupie kontrolnej IVA lub IVA/TEZ+IVA miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych, które u większości pacjentów miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustąpiły w trakcie badania. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Poważne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w analizowanych grupach. Różnice między nimi przypisuje się większej częstości występowania zaostrzeń płucnych w grupie kontrolnej. U jednego pacjenta w grupie terapii trójlekowej wystąpiło ZN prowadzące do przerwania leczenia, a u dwóch w grupie komparatora. W trakcie badania nie stwierdzono zgonu oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe informacje na temat odsetka pacjentów i ZN przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane (ZN), populacja F/RF i F/G, wiek ≥ 12 lat.

Rodzaj zdarzenia	IVA/TEZ/ELX+IVA N=132 [n(%)]	IVA lub IVA/TEZ+IVA N=126 [n(%)]	PBO N=126 [n (%)]
ZN ogółem	88 (66,7)	83 (65,9)	126 (77,8)
ZN wg stopnia nasilenia			
Łagodny	58 (43,9)	50 (39,7)	63 (38,9)
Umiarkowany	25 (18,9)	29 (23,0)	54 (33,3)
Ciężki	5 (3,8)	4 (3,2)	8 (4,9)
Zagrażający życiu	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6) ^a
Poważne ZN	5 (3,8)	11 (8,7)	14 (8,6)
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	2 (1,5)	7 (5,6)	-
ZN prowadzące do zakończenia leczenia	1 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,6) ^b
ZN prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poszczególne ZN			
Ból głowy	11 (8,3)	19 (15,1)	13 (8,0)
Zwiększona aktywność ALT	8 (6,1)	0 (0,0)	-
Zwiększona aktywność AST	8 (6,1)	0 (0,0)	-
Ból brzucha	7 (5,3)	2 (1,6)	-
Zwiększona ilość płwociny	6 (4,6)	8 (6,4)	11 (6,8)
Biegunka	5 (3,8)	8 (6,4)	10 (6,2)
Kaszel	3 (2,3)	18 (14,3)	30 (18,5)
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy w płucach	3 (2,3)	13 (10,3)	31 (19,1)
Nudności	2 (1,5)	9 (7,1)	10 (6,2)
Jakiegokolwiek ZN obejmujące wysypkę ^c	4 (3,0)	5 (4,0)	-
Jakiegokolwiek ZN związane z podwyższoną aktywnością aminotransferazy	8 (6,1)	1 (0,8)	-

^a - w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC 5 przypadków chorych z wysypką obejmowało 2 mężczyzn i 3 kobiety. Spośród których 2 otrzymywały jednocześnie terapię hormonalną; w grupie kontrolnej wśród 4 pacjentów z wysypką był 1 mężczyzna oraz 3 kobiety, spośród których żadna nie otrzymywała terapii hormonalnej.

a - u jednego pacjenta wystąpiło wiele zagrażających życiu ZN (zmiany stanu psychicznego, ostra niewydolność oddechowa, odma płucnowa, infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy i zapalenie płuc), z których każde uznano za poważne. Podawanie badanego leku przerwano, a pacjent ukończył badanie.

b - jeden pacjent przerwał stosowanie placebo z powodu ZN związanych ze zmęczeniem, bólem jamy ustno-gardłowej, kaszlem produktywnym i nieprawidłowym oddychaniem. Jeden pacjent przerwał leczenie i/lub badanie w trakcie lub po zakończeniu leczenia iwakaftorem z powodu podwyższonego CPK. Jeden pacjent miał AE po ostatniej dawce, ale podjętym działaniem było przerwanie leczenia.

W badaniu przedstawiono również wyniki badań laboratoryjnych dotyczących aktywności enzymów wątrobowych. U żadnego pacjenta nie wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane związane z podwyższonym poziomem aminotransferaz (wyniki przedstawiono w Tab. 46. w AKL wnioskodawcy)

Przeprowadzono również analizę dotyczącą zmian ciśnienia skurczowego i rozkurczowego pacjentów. Nie odnotowano istotnych różnic między badanymi grupami. Wyjściowe średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi wzrosło odpowiednio o 3,0 mmHg i 2,5 mmHg w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA oraz odpowiednio o 0,5 mmHg i 0,3 mmHg w grupie kontrolnej IVA lub TEZ/IVA. Odsetek pacjentów, u których skurczowe ciśnienie krwi uległo zwiększeniu do >140 mmHg lub zwiększeniu do takiej wartości i jednocześnie wzrosło od wartości wyjściowej o >10 mmHg, nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym (szczegółowe wyniki w Tab. 47 w AKL wnioskodawcy).

II. Genotyp F/inna

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla bezpieczeństwa terapii w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją genu CFTR niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G. Bazując na mechanizmie działania ocenianej terapii należy przyjąć, że w populacji F/inna profil bezpieczeństwa terapii IVA/TEZ/ELX+IVA będzie zbliżony do tego obserwowanego dla innych mutacji.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki dodatkowych badań odnalezionych przez Agencję (wymienione w rozdz. 4.1.2. niniejszej analizy) zostały uwzględnione w odpowiednich rozdziałach niniejszej AWA.

Badania skuteczności praktycznej opisano w rozdziale 4.2.1.2 **Wyniki analizy skuteczności praktycznej**, natomiast wyniki z publikacji Wainwright 2023 zastąpiono ostatecznie wynikami z publikacji Wainwright 2024, która zawiera wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (192 tyg.) i zamieszczono je w rozdziale **I. Genotyp F/F**.

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

Najczęściej występujące działania niepożądane wg ChPL Kaftrio

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, były: ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (10,9%).

Ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki, które wystąpiły u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, zgłoszono u 1,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA.

Najważniejsze ostrzeżenia

Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby

U pacjenta z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym zgłoszono niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu, gdy otrzymywał on produkt złożony zawierający skojarzenie 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.

Przypadki zwiększonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę. W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności aminotransferaz obserwowano częściej u pacjentów leczonych

produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA zwiększenie to czasami wiązało się z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej. Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AIAT] i aminotransferazy asparaginianowej [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 AIAT lub AspAT $>5 \times$ GGN [górną granicę normy] bądź z aktywnością AIAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. 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. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem IVA+TEZ+ELX.

Depresja

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX zgłaszano depresję (w tym myśli samobójcze i próby samobójcze), zwykle występującą w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie. W niektórych przypadkach zgłaszano poprawę objawów po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania, czy nie występuje obniżony nastrój, myśli samobójcze lub nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia takich objawów.

Zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej populacji.

Pacjenci po przeszczepie narządu

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.

Epizody wysypki

Częstość występowania epizodów wysypki była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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.

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.

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych schematami zawierającymi IVA. Choć w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów, ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć 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.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

Nie stronie EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w ChPL Kaftrio i ChPL Kalydeco.

4.3. Komentarz Agencji

Ocenę skuteczności interwencji wnioskowanej w populacji pacjentów w wieku 2 – 5 lat z genotypami F/F i F/MF przeprowadzono jedynie na podstawie wyników badania jednoramiennego AURORA 2-5 i choć wykazano poprawę w zakresie badanych punktów końcowych to nie można odnieść tych wyników do skuteczności komparatora.

Kluczowe badania (AURORA 2-5, AURORA 6-11, Barry 2021, GALILEO) były przeprowadzane w trakcie trwania pandemii SARS-CoV-2, co skutkowało modyfikacjami protokołów badań. W efekcie niektóre testy były przeprowadzane przez pacjentów w warunkach domowych. Istotnym jest także fakt, że wprowadzono podczas pandemii stosowanie maseczek i dystansowania społecznego, co mogło przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń, a tym samym mieć wpływ na rzeczywistą skuteczność terapii.

W badaniu obejmującym najmłodszą populację pacjentów (2-5 lat) nie było możliwe przeprowadzenie badania wydolności płuc (ocena ppFEV1), a ocena wskaźnika klirensu płucnego LCl_{2,5} odbywała się u pacjentów w wieku >3 lat.

Wnioskodawca wskazał w analizie, że „nie zidentyfikowano badań dla populacji pacjentów z mutacją F/MF, F/G, F/RF i F/inna w wieku 2-5 lat, pacjentów z mutacją F/G, F/RF i F/inna w wieku 6-11 lat oraz pacjentów z mutacją F/inna w wieku ≥12 lat. Tymczasem w odniesieniu do »pacjentów z mutacją F/MF, F/G, F/RF i F/inna w wieku 2-5 lat« w rzeczywistości nie zidentyfikowano badań dla mutacji F/RF, F/G i F/inna, natomiast dla mutacji F/MF (jak i dla F/F) jest dostępne badanie jednoramienne AURORA 2-5.

Nie zidentyfikowano również badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie: IVA/TEZ/ELX+IVA vs LUM/IVA w populacji F/F w wieku 2-5 lat, IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC w populacji F/RF w wieku 2-5 lat oraz IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA w populacji F/F w wieku 6-11 lat.”

W populacji w wieku 2-5 lat oraz 6-11 lat z mutacją F/G i F/RF ze względu na brak badań w tej kategorii wiekowej, posłużono się danymi dla populacji starszej (≥12 lat), podejście to należy uznać za ograniczenie, pomimo, że wnioskodawca powołuje się na podobne postępowanie Europejskiej Agencji Leków, która ekstrapolowała wyniki z jednej grupy wiekowej na inną w procesie rejestracji.

W przypadku niektórych punktów końcowych nie określono wartości MCID, tj. minimalnej różnicy istotnej klinicznie, co utrudnia ocenę wyników. W związku z powyższym, na potrzeby interpretacji wyników analizy klinicznej, Agencja określiła wartość różnicy istotnej klinicznie w oparciu o odnalezione dokumenty EMA i NICE.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Kaftrio, preparatu zawierającego substancje czynne eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor, w postaci granulatu i tabletek, w skojarzeniu z produktem leczniczym Kalydeco, preparatu zawierającego substancję czynną iwakaftor, w postaci granulatu i tabletek, w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Technika analityczna

Analiza kosztów-żyteczności (CUA) oraz analiza kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii skojarzonej Kaftrio (ELX/TEZ/IVA) z Kalydeco (IVA) uznano terapię optymalną rozumianą jako refundowane technologie stosowane adekwatnie do genotypu i wieku pacjenta, w tym produkty lecznicze Orkambi (lumakaftor+iwakaftor, LUM/IVA), Symkevi (tezakaftor+iwakaftor, TEZ/IVA) oraz Kalydeco (IVA). W pozostałych przypadkach jako technologię opcjonalną przyjęto najlepszą terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*).

Wyniki w analizie głównej przedstawiono w postaci komparatora ważonego udziałem genotypu i udziałem rynku komparatora dla grup wiekowych 2-5 lat, 6-11 lat, 2-11 lat (genotypy F/any) oraz >12 lat (genotypu F/G, F/RF i F/other). W ramach uzupełnienia analiz przedstawiono również wyniki stratyfikowane względem genotypów.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Przyjęto, że ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego, nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta i nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywny horyzont czasowy analizy (pacjenci w modelu mogą osiągnąć wiek max. 100 lat).

Przedstawiono dodatkowo scenariusz analizy w horyzoncie 40-letnim.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony dla oceny leków podmiotu odpowiedzialnego stosowanych w leczeniu mukowiscydozy, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA i zaadaptowano do warunków polskich.

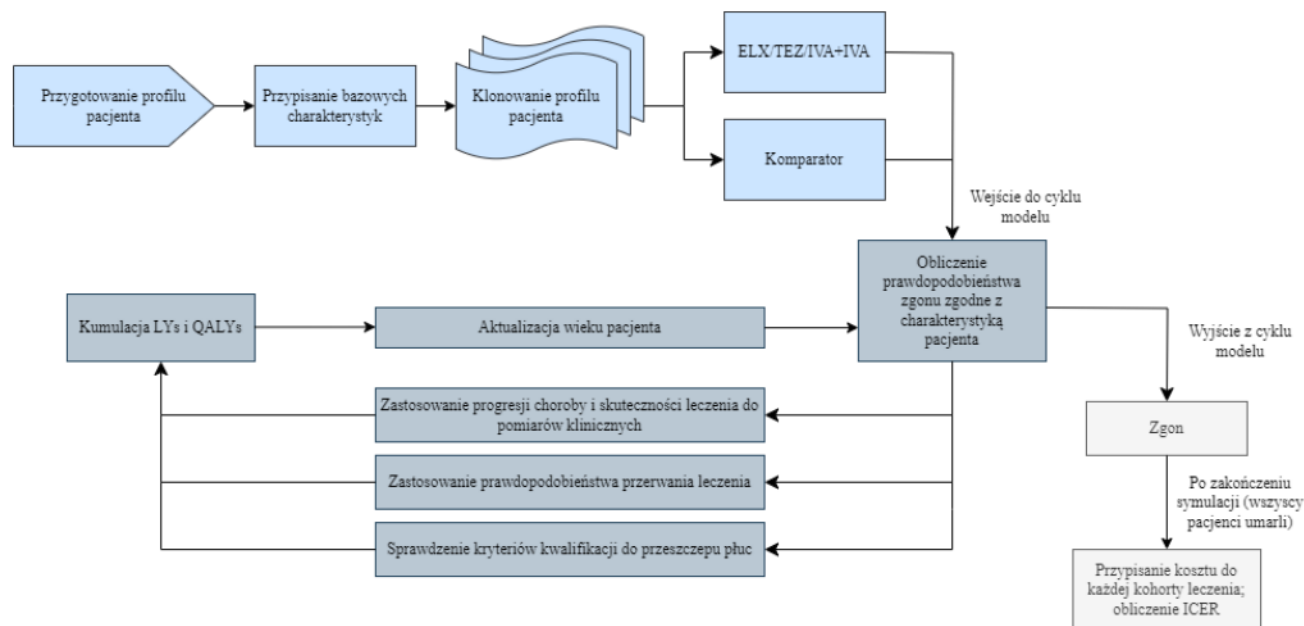
Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano model mikrosymulacyjny, w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są zależnie od charakterystyki początkowej pacjenta generowanej na podstawie profilu przebiegu choroby, w tym:

- występującej mutacji,
- wieku,
- płci;
- początkowego wskaźnika pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej płuc (ppFEV₁);
- rocznej liczby zaostrzeń płucnych (PEx, ang. *pulmonary exacerbation*);
- występowania infekcji górnych dróg oddechowych (*Staphylococcus aureus* oraz *Burkholderia cepacia*);

- występowanie cukrzycy związanej z mukowiscydozą (CFRD, ang. *cystic fibrosis related diabetes*);
- wskaźnika masy ciała do aktualnego wieku (z-score);
- stan wydolności trzustki).

Przebieg modelu rozpoczyna się od wygenerowania charakterystyki pacjenta, która jest duplikowana celem porównania z komparatorem. Po wejściu do modelu w każdym cyklu śledzone jest prawdopodobieństwo zgonu, naliczana jest progresja choroby z uwzględnieniem skuteczności terapii, uwzględnia się prawdopodobieństwo przerwania ocenianych terapii oraz następuje weryfikacja kryteriów kwalifikacji do przeszczepu płuc. Następnie kumulowane są LY i QALY - pacjent przechodzi do kolejnego cyklu aż wystąpi zdarzenie zgonu. Po wylosowaniu zadanej liczby profili (w analizie podstawowej 2000 profili) następuje skumulowanie danych klinicznych, przypisanie kosztu do każdej wygenerowanej kohorty, uśrednienie wyników i obliczenie współczynników ICER/ICUR.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 15. Schemat modelu mikrosymulacyjnego wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

Efekt kliniczny, rozumiany jako QALY, szacowany jest w zależności od:

- ppFEV₁ (trzy grupy: >70%, 70-40% oraz <40%),
- liczby PEx,,
- wykonanego przeszczepu płuc,
- zdarzeń niepożądanych,
- zastosowanego produktu leczniczego (w przypadku Kaftrio i Symkevi).

Cykl w modelu trwa:

- cztery tygodnie – przez pierwsze dwa lata trwania modelu;
- rok – w dalszym okresie modelowania.

Nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 2.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów, w szczególności wiek, płeć, ppFEV₁ i z-score określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów zgromadzonych przez podmiot odpowiedzialny w związku z prowadzonymi badaniami klinicznymi modulatorów CFTR. W przypadku pacjentów w wieku 2-5 lat

wartości ppFEV₁ zostały losowo przypisane z profili pacjentów w wieku 6-11 lat. Równocześnie założono, że pacjenci z grupy 2-5 lat mają wyższy ppFEV₁ względem dziecka w wieku 6 lat (tj. w wieku, od którego śledzone w modelu jest ppFEV₁).

Początkową częstość występowania zaostrzeń płucnych określono na podstawie przeglądu literatury jako wartość zależna od ppFEV₁, natomiast częstość występowania CFRD – od wieku pacjenta (przypisywane losowo).

Średnie charakterystyki populacji, stratyfikowanej wg. wieku i genotypu, przedstawiono w rozdziale 2.3.3.1. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badań: *Study 105* (Daines 2023), *Study 106* (Zemanick 2021) oraz *Study 109* (Sutharsan 2020) dla ELX+TEZ+IVA + IVA.

Wpływ na przewidywaną, pierwszosekundową natężoną objętość wydechaną z płuc (ppFEV₁)

Założono podwójny efekt modulatorów CFTR:

- szybki wzrost ppFEV₁ po rozpoczęciu leczenia
- spowolnienie tempa spadku ppFEV₁ w perspektywie długoterminowej.

Szybki wzrost określono na podstawie obserwacji w horyzoncie badań dla poszczególnych skojarzeń modulatorów, natomiast spadek długoterminowy – danych z faz przedłużonych, obserwacji RWE oraz założeń wnioskodawcy. Zestawienie wartości przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 58. Parametryzacja modelu – roczna zmiana wartości ppFEV₁ w przebiegu terapii SoC (AE wnioskodawcy)

Grupa wiekowa	Populacja F/F, F/MF i F/G	Populacja F/RF
6-8 lat	-1,32	-0,8
9-12 lat	-1,32	-0,8
13-17 lat	-2,37	-0,57
18-24 lat	-2,52	-1,85
25-100 lat	-1,86	-1,06

Tabela 59. Parametryzacja modelu - zmiana krótko- i długookresowa ppFEV₁ (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wzrost ppFEV ₁ skorygowany o efekt placebo w zależności od wieku rozpoczęcia terapii (czas uzyskania wyniku), w pkt. procentowych			Redukcja spadku ppFEV ₁ względem placebo
	2-5 lat	6-11 lat	12+ lat	
F/F				
ELX/TEZ/IVA+IVA	+13,9 (24 tyg.)	+13,9 (24 tyg.)	+14,1 (24 tyg.)	90%
TEZ/IVA+IVA	n/d	+3,9 (24 tyg.)	+3,9 (24 tyg.)	61,5%
LUM/IVA	+2,4 (24 tyg.)	+2,4 (24 tyg.)	+2,8 (24 tyg.)	42%
F/MF				
ELX/TEZ/IVA+IVA	+11,0 (24 tyg.)	+11,0 (24 tyg.)	+14,3 (24 tyg.)	90%
F/G				
ELX/TEZ/IVA+IVA	+13,3 (8 tyg.)	+13,3 (8 tyg.)	+15,1 (8 tyg.)	90%
IVA	+10,0 (48 tyg.)	+10,0 (48 tyg.)	+9,4 (8 tyg.)	47,1%
F/RF				
ELX/TEZ/IVA+IVA	+7,7 (8 tyg.)	+7,7 (8 tyg.)	+8,7 (8 tyg.)	90%
TEZ/IVA+IVA	n/d	+2,8 (8 tyg.)	+6,7 (8 tyg.)	61,5%

n/d – przyjęto, że chorzy przyjmują SoC

Wpływ na częstość występowania zdarzeń płucnych (PEx, ang. pulmonary exacerbations)

Częstość występowania zaostrzeń płucnych dla ramienia SoC określono z uwzględnieniem danych z amerykańskiej bazy CFFPR z roku 2004, które dopasowano do funkcji parametrycznej uzależniającej PEx od ppFEV₁.- zastosowano różną parametryzację zależną od wieku pacjenta (<18 lat i >18 lat). W przypadku pacjentów 2-5 lat nie przewiduje się wystąpienia zaostrzeń płucnych natomiast dla chorych <12 r.ż. nie przewiduje się wpływu leczenia na względne ryzyko wystąpienia PEx. Ryzyko wystąpienia zaostrzeń płucnych losowane jest z rozkładu Poissona:

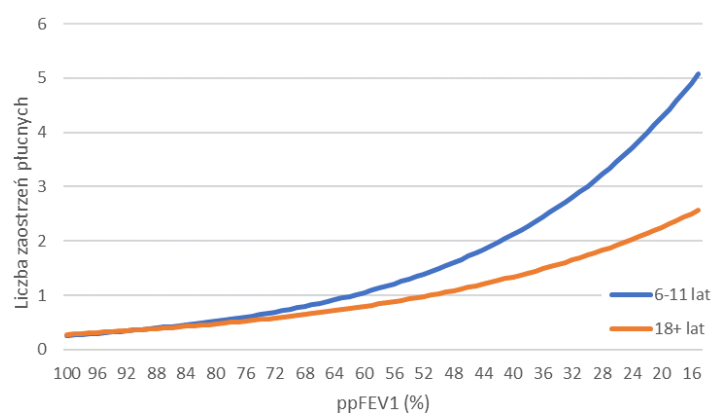
$$E(n) = f(k, \lambda) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!},$$

gdzie: E(n) – oczekiwana liczba zdarzeń; k – prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń; lambda – współczynnik częstości występowania zdarzeń); e – podstawa logarytmu naturalnego (2,718...)

Dla ramienia interwencji przyjęto współczynniki ryzyka względnego określone na podstawie danych z badań klinicznych dla populacji >12 roku życia (Middleton 2019, Taylor-Cousar 2017, Wainwright 2015, Rowe 2017, Ramsey 2011). Wyniki z badań zostały skalibrowane względem efektu zmiany ppFEV₁ na PEx. W tabeli poniżej przedstawiono wartości zastosowane w modelu.

Tabela 60. Roczna częstość wystąpienia zaostrzeń płucnych (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie		Ryzyko względne wystąpienia PEx dla chorych >12 r.ż.
Ryzyko podstawowe – wiek 6-18 lat	$\lambda = 8,59 \cdot \exp(-0,035 \cdot \text{ppFEV}_1)$	-
Ryzyko podstawowe – wiek >18 lat	$\lambda = 3,79 \cdot \exp(-0,026 \cdot \text{ppFEV}_1)$	-
F/F	ELX/TEZ/IVA+IVA	0,31
	TEZ/IVA+IVA	0,58
	LUM/IVA	0,46
F/MF	ELX/TEZ/IVA+IVA	0,31
F/G	ELX/TEZ/IVA+IVA	0,31
	IVA	0,72
F/RF	ELX/TEZ/IVA+IVA	0,31
	TEZ/IVA+IVA	0,64



Rysunek 16. Liczba zaostrzeń płucnych wymagających antybiotykoterapii dożyłnej/ hospitalizacji w zależności od ppFEV₁ (opracowanie Agencji na podstawie Whiting 2014)

Zmiana z-score

W modelu zaimplementowano zmianę współczynnika z-score (wskaźnika średniej masy ciała do wieku i płci), który ma wpływ na oszacowanie śmiertelności (współczynnik kowariancji modelu proporcjonalnego hazardu Coxa). Zmiana naliczana jest w modelu w drugim cyklu leczenia – założono utrzymanie zmiany do końca życia.

Tabela 61. Zmiana współczynnika z-score w zależności od zastosowanego leczenia i mutacji (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wzrost z-score (czas uzyskania wyniku)		
	2-5 lat	6-11 lat	12+ lat
F/F			
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,00	+0,26 (24 tyg.)	+0,41 (24 tyg.)
TEZ/IVA+IVA	n/d	0,00	0,00
LUM/IVA	+0,26	+0,06 (24 tyg.)	+0,06 (24 tyg.)
F/MF			
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,00	+0,23 (24 tyg.)	+0,30 (24 tyg.)
F/G			
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,00	+0,042 (8 tyg.)	+0,06 (8 tyg.)
IVA	+0,20	+0,39 (48 tyg.)	+0,06 (8 tyg.)
F/RF			
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,00	+0,035 (8 tyg.)	+0,05 (8 tyg.)
TEZ/IVA+IVA	n/d	0,00	+0,05 (8 tyg.)

n/d – przyjęto, że chorzy przyjmują SoC

Przerwanie leczenia

Ryzyko przerwania terapii określono na podstawie badań klinicznych i obserwacji długoterminowych. Przyjęto założenie, że po 2 latach terapii nie występuje przerywanie leczenia (realnie przerywanie leczenia nie występuje po okresie dostępnych danych – przyp. analityka).

Korzyści z leczenia modulatorami osiągnięte do momentu wyłączenia terapii utrzymują się w horyzoncie dożywnym, natomiast zmiana ppFEV₁ oraz częstość występowania zaostrzeń płucnych następuje zgodnie z profilem pacjenta leczonego SoC.

W poniższej tabeli przedstawiono roczne ryzyko przerwania leczenia ze stratyfikacją na mutacje, subpopulacje oraz okres obserwacji (faza ostra – z badań klinicznych, faza przedłużona – z badań obserwacyjnych).

Tabela 62. Przerwanie leczenia w zależności od zastosowanego leczenia i mutacji (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Roczna częstość przerwania terapii (okres naliczania ryzyka przerwania, w tygodniach)					
	2-5 lat		6-11 lat		12+ lat	
	Faza ostra	Podtrzymanie	Faza ostra	Podtrzymanie	Faza ostra	Podtrzymanie
F/F						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,029 (0-24)	0,031 (24-72)	0,033 (0-24)	0,011 (24-168)	0,025 (0-24)	0,009 (24-216)
TEZ/IVA+IVA	nd	nd	0 (0-8)	0,008 (8-104)	0,061 (0-24)	0,016 (24-120)
LUM/IVA	0,111 (0-24)	0,029 (24-120)	0,064 (0-24)	0,008 (24-120)	0,102 (0-24)	0,033 (24-120)
F/MF						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,029 (0-24)	0,031 (24-72)	0,036 (0-24)	0,011 (24-168)	0,022 (0-24)	0,009 (24-216)
F/G						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,029 (0-24)	0,031 (24-72)	0,033 (0-24)	0,011 (24-168)	0,049 (0-8)	0,034 (8-104)
IVA	0,065 (0-24)	0,019 (24-108)	0 (0-48)	0,021 (48-144)	0,013 (0-48)	0 (48-144)
F/RF						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0,029 (0-24)	0,031 (24-72)	0,033 (0-24)	0,011 (24-168)	0,049 (0-8)	0,034 (8-104)
TEZ/IVA+IVA	nd	nd	0 (0-8)	0,008 (8-104)	0 (0-8)	0,015 (8-104)
n/d – przyjęto, że chorzy przyjmują SoC						

Prawdopodobieństwo przeszczepu płuc

Naliczane jest jednokrotnie w przypadku chorych, których ppFEV₁ spadnie poniżej wartości 30%. Prawdopodobieństwo wystąpienia przeszczepu określono na podstawie danych POLTRANSPLANT jako 52,08%.

Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badań klinicznych Vertex dla poszczególnych technologii i grup wiekowych.

Zestawienia dot. parametrów rocznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabelach 18-20 str. 43-46 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono na podstawie następujących parametrów i założeń:

- śmiertelność w populacji generalnej (GUS 2023);
- śmiertelność podstawowa chorych z mukowiscydozą (Trust 2009);
- korelacja charakterystyki pacjentów i innych czynników predykcyjnych (Liou 2001);
- założono, że u chorych w wieku 2-5 lat nie obserwuje się zgonów.

Śmiertelność w populacji generalnej, uwzględniająca wiek i płeć, stanowi minimalne ryzyko zgonu pacjentów w modelu – określoną na podstawie tablic trwania życia GUS na rok 2022 (GUS 2023).

Śmiertelność podstawowa chorych z mukowiscydozą została określona na podstawie danych z brytyjskiego rejestru mukowiscydozy – dane zagregowano dla pięciu kohort pacjentów obserwowanych w latach 1980-2008. Do danych zostały dopasowane funkcje parametryczne w celu ekstrapolacji wyników w dłuższym horyzoncie.

Na podstawie analizy statystycznej w prognozie przeżycia chorych jako klinicznie wiarygodny określono rozkład Weibulla, który uwzględniono w dalszej części analizy w wariancie podstawowym, testowano również rozkład Gomperta.

Na podstawie ww. krzywej generowane jest ryzyko podstawowe. Następnie u chorych >6 r.ż. w kolejnych cyklach uwzględnia się model proporcjonalnych hazardów Coxa (CPH) i wpływ czynników predykcyjnych na przeżycie (Liou 2001). Współczynnik ryzyka (HR) jest naliczany zgodnie ze wzorem:

$$HR = e^{\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_9(x_9 - \bar{x}_9)}$$

gdzie: β_n stanowi parametr regresji modelu CPH dla czynnika n , x_n wartość czynnika n dla danego pacjenta w bieżącym cyklu, \bar{x}_n – wartość czynnika n dla danego pacjenta w poprzednim cyklu.

Obliczone ryzyko względne jest stosowane do korekty śmiertelności osobno dla każdego komparatora (ze względu na różną skuteczność technologii, która wpływa na dynamikę czynników będących składową modelu CPH).

Czynniki te, wraz z wartościami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Parametryzacja modelu – śmiertelność (AE wnioskodawcy)

Czynnik	Parametr (błąd standardowy)
Śmiertelność podstawowa - >6 r.ż. Wzór - odsetek przeżycia danego pacjenta: $S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$	Skala (λ)= 0,00000394 Kształt (γ) = 3,2577
Wiek (zmiana o rok życia)	0,011 (0,0049)
ppFEV ₁ (zmiana o punkt procentowy)	-0,042 (0,0025)
Płeć (kobieta = 1)	0,15 (0,074)
Wartość z-score	-0,28 (0,041)
Niewydolność trzustki (tak = 1)	-0,14 (0,23)
Cukrzyca (tak = 1)	0,44 (0,098)
Zakażenie <i>S.aureus</i> (tak = 1)	-0,25 (0,09)
Zakażenie <i>B. cepacia</i> (tak = 1)	1,41 (0,19)
Roczna liczba epizodów PEx (max = 5)	0,35 (0,024)
PEx x <i>B.cepacia</i>	-0,28 (0,06)

Krzywą przeżycia populacji w modelu oblicza się na podstawie wzoru Kaplana Meiera:

$$S(t) = S(t-1) \times \left(1 - \frac{n_{deaths}(t-1,t)}{n \text{ at risk}(t-1,t)}\right)$$

gdzie przeżycie w stanie $S(0) = 100\%$.

Poza powyższym u chorych po transplantacji płuc zakłada się stałą roczną śmiertelność wynoszącą 14,2% w pierwszym roku po przeszczepie oraz 5,4 % w kolejnym roku.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji i komparatorów;
- koszt epizodu PEx;
- koszt opieki zdrowotnej niezwiązanej z PEx
- koszt transplantacji płuc;
- koszt zdarzeń niepożądanych;
- koszt monitorowania leczenia;

Dawkowanie leków określono na podstawie odpowiednich ChPL dla interwencji wnioskowanej i technologii stanowiących komparatory.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 2.5 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano ceny produktów Kaftrio, Kalydeco (interwencji), Orkambi i Symkevi (komparatorów) pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS).

Wnioskodawca w ramach polityki cenowej stosuje:

- *flat pricing* – jednakowe ceny niezależnie od prezentacji opakowania i jego zawartości.
- *dyskryminację cenową* - cena produktu jednostkowego Kalydeco stosowanego w monoterapii różni się od ceny produktu stosowanego w skojarzeniu z innymi modulatorami (por. opakowania tabl. powł. 150 mg 28 i 56 szt.) (Stole 2003).

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:



W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i dziennym koszcie leków uwzględnionych w oszacowaniach wnioskodawcy. Ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny jest dostawcą wszystkich leków w programie B.112 uwzględniono ceny zadeklarowane jako rzeczywisty koszt nabycia leków oraz ceny bez RSS – dla Kaftrio i Kalydeco – celem odniesienia ceny wyjściowej do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 64. Zestawienie kosztu modulatorów CFTR [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Lek	Wariant ceny	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ	CH*	CHB
Kaftrio	Bez RSS	Za opakowanie	43 879,49	47 389,85	45 879,49	49 549,85
		Dzienny*	1 567,12	1 692,49	1 638,55	1 769,64
	Z RSS	Za opakowanie				
		Dzienny*				
Kalydeco – w schemacie	Bez RSS	Za opakowanie	18 821,69	20 327,43	19 950,99	21 547,38
		Dzienny*	672,2	725,98	712,54	769,55
	Z RSS	Za opakowanie				
		Dzienny*				
Kalydeco-monoterapia	Z RSS	Za opakowanie				
		Dzienny*				
Orkambi	Z RSS	Za opakowanie				
		Dzienny*				
Symkevi	Z RSS	Za opakowanie				
		Dzienny*				

* oszacowanie Agencji
Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marże 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%), ND – nie dotyczy

Koszt dzienny leczenia schematem:

- ELX/TEZ/IVA+IVA: bez RSS - 2 539,14 zł, z RSS – [redacted] zł.
- TEZ/IVA+IVA: bez RSS 1 573,44 zł, z RSS – [redacted] zł
- LUM/IVA: bez RSS = 1 809,69 zł, z RSS – [redacted] zł
- IVA: bez RSS – 1 876,50 zł, z RSS – [redacted] zł.

Wnioskodawca w modelu uwzględnił wskaźnik stosowania się do leczenia (ang. *compliance*) wynoszący w trakcie fazy ostrej ok. 99%, natomiast w okresie późniejszym – 80%. Współczynnik ma wpływ wyłącznie na obniżenie kosztów terapii, nie wpływa na skuteczność leczenia.

Koszt epizodu PEx

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt terapii zaostrzenia płucnego określony na podstawie:

- Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r.
- Obwieszczenia Prezesa AOTMiT z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej;
- Przyjęto konserwatywnie brak wpływu terapii CFTR na koszt leczenia zaostrzenia.

W poniższej tabeli przedstawiono dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 65. Zestawienie wyceny leczenia zaostrzenia płucnego uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Kod grupy JGP/ Kod świadczenia	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
D21 / 5.51.01.000402	Zwóknienie torbielowate	10 472,00	17 802,40zł

* przyjęto wycenę 1,70 zł za 1 punkt

Koszt opieki zdrowotnej niezwiązanej z PEx

W modelu w ramach kosztów opieki nad pacjentem z mukowiscydozą uwzględniono: hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, farmakoterapię standardową oraz inne świadczenia. Wielkość średniego kosztu określono na podstawie raportu z roku 2014 dla produktu leczniczego Kalydeco – wartość [redacted] za rok.

Powyższą wartość indeksowano o skumulowaną inflację za lata 2015-2023 określoną dla kategorii „Zdrowie” (określono jako 131,1% na podstawie raportów GUS) oraz stratyfikowano względem ciężkości choroby (na podstawie Perkins 2021).

W przypadku ramienia aktywnej terapii CFTR przyjęto względne zmniejszenie zużycia zasobów w porównaniu do terapii standardowej (na podstawie średniej ważonej z 7 publikacji włączonych do oceny).

Podsumowanie kosztów opieki zdrowotnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Zestawienie rocznego kosztu opieki nad pacjentem z mukowiscydozą, z wyłączeniem PEx (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Ramię SoC	Ramię aktywnej terapii
Łagodne stadium (ppFEV ₁ ≥70)		
Umiarkowane stadium (40 < ppFEV ₁ <70)		
Ciężkie stadium (ppFEV ₁ <40)		

Koszt transplantacji płuc

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt transplantacji płuc określony na podstawie:

- Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r.
- Obwieszczenia Prezesa AOTMiT z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej;
- Przyjęto uwzględnienie świadczenia *Wariant 3 przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą*;
- Nie uwzględniano kosztów ponoszonych po transplantacji;
- Przyjęto, że pacjent po transplantacji nie ma naliczanych kosztów opieki zdrowotnej związanych z mukowiscydozą.

W poniższej tabeli przedstawiono dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 67. Zestawienie wyceny leczenia zaostrzenia płucnego uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
5.54.01.0000019	Wariant 3 przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą	325 933,00	508 455,48 zł
* przyjęto wycenę 1,54 zł za 1 punkt			

Koszt zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniach uwzględniono koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych określony na podstawie:

- Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. – dla stanów ostrych;
- Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. - dla stanów łagodnych
- Obwieszczenia Prezesa AOTMiT z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej;
- Na podstawie publikacji Middleton 2019 określono, że 9,41% chorych z ramienia interwencji i 7,46% w ramieniu SoC doświadcza poważnych lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych.

Średni ważony koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli 36 AE wnioskodawcy (str. 60).

Koszt monitorowania leczenia

Koszt określono na podstawie istniejącej wyceny ryczałtu w programie lekowym B.112 - 5.08.08.0000143 *Diagnostyka w programie leczenia chorych na mukowiscydozę* – rocznie 637,00 (1 044,68 zł po skorygowaniu o współczynnik 1,64).

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w aneksie 1. AE wnioskodawcy (str. 103-105).

Wartości zależne od ppFEV₁

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z publikacji Acaster 2015, w której przedstawiono wyniki HSU mierzone kwestionariuszem EQ-5D-3L i CFQ-R (CFQ-14) stratyfikowane według zaawansowania choroby (ppFEV₁). W przypadku chorych rozpoczynających terapię w wieku 2-5 lat stosuje się wyjściowe parametry na podstawie wartości przewidywanych w przypadku braku leczenia modulatorami CFTR po ukończeniu 6 r.ż. W tabeli poniżej przedstawiono dane przyjęte w AE wnioskodawcy.

Tabela 68. Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie wnioskodawcy (Acaster 2015)

Wyszczególnienie	EQ-5D, średnia (SD)
ppFEV ₁ ≥70%	0,74 (0,26)
ppFEV ₁ 40-70%	0,70 (0,26)
ppFEV ₁ ≤40%	0,54 (0,29)

Wartości związane z występowaniem zaostrzeń płucnych (PEx)

Uwzględniono spadek parametru EQ-5D u pacjentów z PEx wymagających antybiotykoterapii dożyłnej lub hospitalizacji na podstawie badania STRIVE (Solem 2016) – wartość=0,07, czas trwania=30 dni

Wartości związane z innymi zdarzeniami niepożądanymi

Nie uwzględniono.

Wartości związane ze stosowanym leczeniem

W modelu wnioskodawcy uwzględniono efekt terapeutyczny wynikający z zastosowania modulatorów CFTR na jakość stanów zdrowia niezależny od zmiany ppFEV₁, który określono w skali CFQ-R-8D (na podstawie analizy danych *post-hoc* statystycznie istotne wyniki określono dla badania *Study 102* [dla Kaftrio, wartość 0,085] oraz *EXPAND* [dla Symkevi, wartość 0,047]).

Wyniki uzyskane w starszych populacjach dodatkowo ekstrapolowano na młodszych chorych (w wieku 2-11 lat).

Komentarz Agencji – w ocenie analityków Agencji zastosowanie ww. wartości nie znajduje uzasadnienia w analizowanym problemie decyzyjnym. Szerszy komentarz przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Wartości związane z transplantacją płuc

W modelu uwzględniono wartość przedstawioną w publikacji Anyanwu 2001 dla obustronnego przeszczepu płuc w okresie 19-36 mies. od transplantacji = 0,81.

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono zweryfikowane przez Agencję wyniki oszacowane przez wnioskodawcę w ramach dokumentu pierwotnego oraz opracowania stanowiącego odpowiedź na uzupełnienie wymagań minimalnych do analiz. W prezentowanych wynikach uwzględniono koszty terapii związane z wydłużonym przeżyciem chorych związane ze stosowaniem modulatorów CFTR (opcja *Include*. w komórce '=Results!G26'). Wyniki przedstawiono w podziale na populacje 2-5, 6-11 oraz 12+ lat dla genotypów zgodnych z wnioskiem refundacyjnym.

W rozdziale 5.3.4. przedstawiono wyniki oszacowań własnych Agencji z uwzględnieniem alternatywnej parametryzacji modelu.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

5.2.1.1. Populacja 2-5 lat

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania, stratyfikowane według genotypu.

Należy dodatkowo podkreślić, iż w zaprezentowanych wynikach dla populacji 2-5 lat chorzy w ramieniu TEZ/IVA+IVA otrzymują aktywne leczenie od 6 r.ż. (tzn. nie występuje sekwencyjność LUM/IVA -> TEZ/IVA+IVA), natomiast w ramieniu LUM/IVA chorzy kontynuują leczenie substancją powyżej 6 r.ż., tzn. poza aktualnym zakresem refundacji. W uzupełnieniu analiz (z dnia 27.09.2024 r.) populacja leczona TEZ/IVA+IVA nie została uwzględniona (w tabelach wynikowych, jako oszacowanie dodatkowe, oznaczono gwiazdką).

Tabela 69. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – populacja 2-5 lat (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Miara	Porównanie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Genotyp F/F				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	72,5	43,7	28,8
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs LUM/IVA		60,3	12,1
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA*		68,2	4,3
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	21,8	15,4	6,5
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs LUM/IVA		17,7	4,1

	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA*		18,8	3,1
Genotyp F/MF i F/other				
LY - niezdykontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	72,4	44,0	28,3
QALY-zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	21,8	15,6	6,2
Genotyp F/G				
LY - niezdykontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	72,6	44,3	28,2
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		64,2	8,4
QALY-zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	21,7	15,3	6,4
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		18,2	3,5
Genotyp F/RF				
LY - niezdykontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	72,8	59,3	13,5
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		71,2	1,6
QALY-zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	21,9	17,9	4,0
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		20,5	1,3

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 70. Zestawienie kosztów – populacja 2-5 lat, genotyp F/F [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim				Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs		
	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA*	LUM/IVA	BSC	TEZ/IVA+IVA	LUM/IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)							
Koszt choroby niezwiązany z PEx							
Przeszczepienie płuc							
Zdarzenia niepożądane							
Monitorowanie terapii							
Koszt łączny terapii							
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:							
Koszt choroby niezwiązany z PEx							
Łączny koszt dożywotni							

Tabela 71. Zestawienie kosztów – populacja 2-5 lat, genotyp F/MF i F/other [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim		Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs
	ELX/TEZ/IVA+IVA	BSC	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)			
Koszt choroby niezwiązany z PEx			
Przeszczepienie płuc			
Zdarzenia niepożądane			
Monitorowanie terapii			
Koszt łączny terapii			
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:			
Koszt choroby niezwiązany z PEx			
Łączny koszt dożywotni			

Tabela 72. Zestawienie kosztów – populacja 2-5 lat, genotyp F/G [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim			Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs	
	ELX/TEZ/IVA+IVA	IVA	BSC	IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
Przeszczepienie płuc					
Zdarzenia niepożądane					
Monitorowanie terapii					
Koszt łączny terapii					
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
Łączny koszt dożywotni					

Tabela 73. Zestawienie kosztów – populacja 2-5 lat, genotyp F/RF [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim			Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs	
	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA*	BSC	TEZ/IVA+IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
Przeszczepienie płuc					
Zdarzenia niepożądane					
Monitorowanie terapii					
Koszt łączny terapii					
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
Łączny koszt dożywotni					

Tabela 74. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) i kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) - populacja 2-5 lat (model wnioskodawcy)

Współczynnik	RSS	Porównanie ELX/TEZ/IVA+IVA vs			
		TEZ/IVA+IVA*	LUM/IVA	IVA	BSC
Genotyp F/F					
ICER	bez RSS			-	3 007 707
	z RSS			-	
ICUR	bez RSS			-	2 142 878
	z RSS			-	
Genotyp F/MF i F/other					
ICER	bez RSS	-	-	-	3 131 332
	z RSS	-	-	-	
ICUR	bez RSS	-	-	-	2 254 182
	z RSS	-	-	-	
Genotyp F/G					
ICER	bez RSS	-	-		3 018 187
	z RSS	-	-		
ICUR	bez RSS	-	-		2 148 839
	z RSS	-	-		
Genotyp F/RF					
ICER	bez RSS		-	-	8 119 424
	z RSS		-	-	

ICUR	bez RSS		-	-	3 543 689
	z RSS		-	-	

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

5.2.1.2. Populacja 6-11 lat

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania, stratyfikowane według genotypu.

Tabela 75. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – populacja 6-11 lat (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Miara	Porównanie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Genotyp F/F				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	65,4	32,7	32,7
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs LUM/IVA		47,8	17,6
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		56,9	8,6
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	20,9	13,2	7,8
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs LUM/IVA		16,0	4,9
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		17,4	3,6
Genotyp F/MF i F/other				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	64,8	32,2	32,7
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	20,8	13,0	7,7
Genotyp F/G				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	65,5	33,9	31,6
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		55,9	9,6
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	20,9	13,2	7,6
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		17,3	3,6
Genotyp F/RF				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	65,3	45,3	20,0
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		61,8	3,5
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	20,9	15,7	5,2
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		19,3	1,5

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariacie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 76. Zestawienie kosztów – populacja 6-11 lat, genotyp F/F [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim				Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs		
	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	LUM/IVA	BSC	TEZ/IVA+IVA	LUM/IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)							
Koszt choroby niezwiązany z PEx							
PEX							
Przeszczepienie płuc							
Zdarzenia niepożądane							
Monitorowanie terapii							
Koszt łączny terapii							

Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:							
Koszt choroby niezwiązany z PEx							
PEx							
Łączny koszt dożywotni							

Tabela 77. Zestawienie kosztów – populacja 6-11 lat, genotyp F/MF i F/other [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim		Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs	
	ELX/TEZ /IVA+IVA	BSC	BSC	
Koszt substancji czynnych (bez RSS)				
Koszt choroby niezwiązany z PEx				
PEx				
Przeszczepienie płuc				
Zdarzenia niepożądane				
Monitorowanie terapii				
Koszt łączny terapii				
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:				
Koszt choroby niezwiązany z PEx				
PEx				
Łączny koszt dożywotni				

Tabela 78. Zestawienie kosztów – populacja 6-11 lat, genotyp F/G [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim			Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs	
	ELX/TEZ /IVA+IVA	IVA	BSC	IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Przeszczepienie płuc					
Zdarzenia niepożądane					
Monitorowanie terapii					
Koszt łączny terapii					
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Łączny koszt dożywotni					

Tabela 79. Zestawienie kosztów – populacja 6-11 lat, genotyp F/Rf [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim			Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs	
	ELX/TEZ /IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	BSC	TEZ/IVA+IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Przeszczepienie płuc					
Zdarzenia niepożądane					
Monitorowanie terapii					
Koszt łączny terapii					
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Łączny koszt dożywotni					

Tabela 80. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) i kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) - populacja 6-11 lat (model wnioskodawcy)

Współczynnik	RSS	Porównanie ELX/TEZ/IVA+IVA vs			
		TEZ/IVA+IVA	LUM/IVA	IVA	BSC
Genotyp F/F					
ICER	bez RSS			-	1 990 904
	z RSS			-	
ICUR	bez RSS			-	1 733 868
	z RSS			-	
Genotyp F/MF i F/other					
ICER	bez RSS	-	-	-	1 964 470
	z RSS	-	-	-	
ICUR	bez RSS	-	-	-	1 731 649
	z RSS	-	-	-	
Genotyp F/G					
ICER	bez RSS	-	-		2 052 109
	z RSS	-	-		
ICUR	bez RSS	-	-		1 759 393
	z RSS	-	-		
Genotyp F/RF					
ICER	bez RSS		-	-	3 920 363
	z RSS		-	-	
ICUR	bez RSS		-	-	2 628 661
	z RSS		-	-	

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

5.2.1.3. Populacja 12+ lat

Wyniki zdrowotne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania, stratyfikowane według genotypu.

Tabela 81. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – populacja 12+ lat (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Miara	Porównanie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Genotyp F/G				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	38,3	16,0	22,3
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		25,2	13,1
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	15,2	7,5	7,6
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		10,6	4,5
Genotyp F/RF				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	27,6	14,3	13,3
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		23,0	4,6
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	12,0	6,8	5,2
	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		10,2	1,8
F/other				
LY - niezdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	40,2	16,9	23,3
QALY- zdyskontowane	ELX/TEZ/IVA+IVA vs BSC	15,6	7,7	7,9

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 82. Zestawienie kosztów – populacja 12+ lat, genotyp F/G [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim			Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs	
	ELX/TEZ /IVA+IVA	IVA	BSC	IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Przeszczepienie płuc					
Zdarzenia niepożądane					
Monitorowanie terapii					
Koszt łączny terapii					
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Łączny koszt dożywotni					

Tabela 83. Zestawienie kosztów – populacja 12+ lat, genotyp F/RF [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim			Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs	
	ELX/TEZ /IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	BSC	TEZ/IVA+IVA	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Przeszczepienie płuc					
Zdarzenia niepożądane					
Monitorowanie terapii					
Koszt łączny terapii					
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:					
Koszt choroby niezwiązany z PEx					
PEx					
Łączny koszt dożywotni					

Tabela 84. Zestawienie kosztów – populacja 12+ lat, genotyp F/other [zł] (AE wnioskodawcy, model wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Koszt w horyzoncie dożywotnim		Wartość inkrementalna ELX/TEZ/IVA+IVA vs
	ELX/TEZ /IVA+IVA	BSC	BSC
Koszt substancji czynnych (bez RSS)			
Koszt choroby niezwiązany z PEx			
PEx			
Przeszczepienie płuc			
Zdarzenia niepożądane			
Monitorowanie terapii			
Koszt łączny terapii			
Koszty zdarzeń, które wystąpiły w czasie dodatkowego przeżycia vs. BSC, w tym:			
Koszt choroby niezwiązany z PEx			
PEx			
Łączny koszt dożywotni			

Tabela 85. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) i kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) - populacja 12+ lat (model wnioskodawcy)

Współczynnik	RSS	Porównanie ELX/TEZ/IVA+IVA vs		
		TEZ/IVA+IVA	IVA	BSC
Genotyp F/G				
ICER	bez RSS	-		1 307 696
	z RSS	-		
ICUR	bez RSS	-		1 335 145
	z RSS	-		
Genotyp F/RF				
ICER	bez RSS			1 674 797
	z RSS			
ICUR	bez RSS			1 620 482
	z RSS			
F/other				
ICER	bez RSS	-	-	1 351 943
	z RSS	-	-	
ICUR	bez RSS	-	-	1 370 606
	z RSS	-	-	

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.4. AWA

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji ma miejsce następująca sytuacja:

- w populacji 2-5 lat dla wszystkich genotypów **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji);
- w populacji 6-11 lat:
 - dla populacji o genotypie F/MF **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – przedstawiono wyniki badania VX19-445-116 (vs BSC);
 - dla pozostałych subpopulacji **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji;
- w populacji 12+ lat:
 - dla populacji F/RF **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – przedstawiono wyniki badania VX18-445-104 (vs TEZ/IVA);
 - dla populacji F/G **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono wyniki badania VX18-445-104 (vs. IVA);
 - dla populacji F/other **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) oraz zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztu ich uzyskania) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ.

Tabela 86. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Genotyp	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [zł]		Najniższy CUR (zł/QALY)	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [zł]	
	Kaftrio ()	Kalydeco ()		Kaftrio ()	Kalydeco ()
Populacja 2-5 lat					
F/F					
F/MF	-				
F/G					

F/RF				
F/other				
Populacja 6-11 lat				
F/F				
F/MF				
F/G				
F/RF				
F/other				
Populacja 12+ lat				
F/G				
F/RF				
F/other				
* Progowe ceny oszacowano z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności (190 360 zł/QALY)				

Oszacowane przez wnioskodawcę progowa cena zbytu (rozdział 3.1, 3.2 oraz 3.4 AE wnioskodawcy) są niższe niż zaproponowana cena wnioskowanych technologii.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji dla 10 spośród 13 populacji należało przedstawić progowe ceny zbytu zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztu ich uzyskania). Przedstawione w tabeli ceny zbytu zgodnie z art. 13 są istotnie niższe niż zaprezentowane w analizach wnioskodawcy (uwzględniając ceny z dokumentu będącego uzupełnieniem analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 13 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 2.7.1 AE wnioskodawcy (tab. 37, str. 61-62).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa nie została przeprowadzona, pomimo dostępności predefiniowanego arkusza w modelu elektronicznym.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji dla 500 wylosowanych profili pacjentów zgodnie z parametrami rozkładu (łącznie w analizie losowano 193/884 parametrów modelu):

- rozkład beta – prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie, użyteczności stanów zdrowia;
- rozkład gamma – parametry kosztowe (SE=20%), stan ppFEV₁ kwalifikujący do transplantacji płuc;
- rozkład log-normalny – współczynnik zachowania wydolności płuc przed osiągnięciem 6 r.ż., współczynnik redukcji spadku ppFEV₁, częstość występowania PEx, w populacji 12+;
- rozkład normalny – zmiana ppFEV₁ w fazie ostrej i przewlekłej, zmiana BMI z-score, zmiana parametru a w równaniu częstości PEx, prawdopodobieństwo transplantacji płuc (w cyklu, dla którego jest naliczane), występowanie cukrzycy w różnych grupach wiekowych,

W ramach walidacji założeń analitycy przeprowadzili 100 symulacji dla 500 profili – zgodnie z oceną konwergencji zaproponowana przez wnioskodawcę liczba 1000 jest wystarczająca dla oceny rozrzutu wyników. Wybrana ilość iteracji i profili w analizie Agencji wynika z czasu trwania mikrosymulacji (od kilku do kilkudziesięciu godzin).

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy, w zależności od kohorty:

- dyskontowanie wyłącznie kosztów – scenariusz B, [] - scenariusz o ograniczonej wartości merytorycznej ze względu na społeczne preferencje dot. przyszłej konsumpcji (Cairns 2001, Severens 2004)
- dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów (scenariusz A: od [])
- skrócenie horyzontu analizy (scenariusz C - od []);
- zastosowanie alternatywnych parametrów *compliance* (scenariusze I1 oraz I2: od []).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach 3.1.2, 3.2.2, 3.3.2 oraz 3.4.2. AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników ważonych na płaszczyźnie opłacalności dla wariantu z RSS w podziale na kohorty wiekowe i genotypy. Krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, *cost-effectiveness acceptability curve*) nie prezentują wartości dodanej w ocenianym problemie decyzyjnym. Wyniki w rozbiciu na genotypy, ze względu na objętość, przedstawiono w [załączniku 2](#).

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej są zgodne z wariantem analizy podstawowej – rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności wskazuje na utrzymanie braku efektywności kosztowej wnioskowanej technologii (za wyjątkiem porównania z IVA w populacji z genotypem F/G, gdzie wykazano dominację schematu).



Rysunek 17. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 2-5 – wyniki ważne (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 18. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 6-11 – wyniki ważne (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 19. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności- kohorta 12+ – wyniki ważne (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 87. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W przypadku populacji 2-5 dla fenotypu F/F przeprowadzona powinna zostać analiza sekwencji terapeutycznej LUM/IVA -> TEZ/IVA+IVA vs. ELX/TEZ/IVA+IVA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Część założeń dot. skuteczności klinicznej została przyjęta arbitralnie, w szczególności w zakresie skuteczności dla populacji 2-5 lat.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywnotni horyzont analizy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszową oraz probabilistyczną

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania IVA/TEZ/ELX + IVA (wnioskowane jest

finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych, koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania substancji stanowiących obecnie dostępne leczenie (w większości refundacja w ramach programu lekowego) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

- Zgodnie z założeniami twórców modelu ekonomicznego populacja pacjentów, którzy są heterozygotyczni dla F508del-CFTR z drugim allelem, który jest nieznany i/lub nie został jeszcze scharakteryzowany jako MF, RF lub G została uwzględniona w populacji genotypu F/MF
- Brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z obserwacji długookresowych co w kontekście tego, iż mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą, a stosowanie modulatorów CFTR wiąże się z wydłużeniem oraz polepszeniem jakości życia pacjentów, może powodować zawyżenie wartości wskaźnika ICUR poprzez np. brak uwzględnienia w modelu przerwania leczenia w okresie po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia. W celu ominięcia tego ograniczenia w analizie przyjęto szereg założeń, które mogą wiązać się z zaniżeniem efektywności ocenianej technologii.

Komentarz Agencji – brak długoterminowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie może oddziaływać dwutorowo – zarówno na niekorzyść, jak i korzystnie dla ocenianej technologii, w zależności od przyjętych parametrów zastępczych. Założenie braku dyskontynuacji po okresie leczenia ma uzasadnienie kliniczne – częstość występowania zaostrzeń płucnych oraz pogorszenie wydolności płuc wraca do poziomu SoC, w związku z czym wątpliwe jest przerwanie leczenia, nawet z powodu zdarzeń niepożądanych u chorych z początkową (rozumianą jako uzyskaną w pierwszych miesiącach terapii) odpowiedzią na leczenie. Ograniczeniem w tym przypadku jest brak uwzględnienia wpływu innych zdarzeń niepożądanych, o czym wskazano w ograniczeniach zidentyfikowanych przez Agencję.

- Głównym czynnikiem wpływającym na wyniki w modelu (i warunkiem jego działania) jest ppFEV1. ppFEV1 nie jest uważany za wiarygodny pomiar w populacjach pediatrycznych i dlatego nie jest gromadzony w badaniach klinicznych dla populacji w wieku 2-5 lat. W rezultacie model nie śledzi ppFEV1 ani przeżycia dla tej subpopulacji pacjentów i przyjmuje kilka upraszczających założeń dotyczących korzyści, jakich pacjenci leczeni w tym wieku mogą oczekiwać w wieku 6 lat (start śledzenia).
- Efektywność kliniczną w subpopulacji pacjentów w wieku 2-5 lat szacuje się na podstawie wyników zaobserwowanych w Study 111 (np. wskaźnik z-score), o ile są one dostępne. Biorąc pod uwagę, że ppFEV1 nie jest rejestrowany u pacjentów w wieku 2-5 lat, model opiera się na założeniach i wykorzystuje dane z badań klinicznych dla populacji w wieku 6-11 lat (charakterystyka wejściowa, ppFEV1) w celu oszacowania korzyści ppFEV1 dla pacjentów rozpoczynających leczenie w wieku 2-5 lat.
- Probabilistyczną analizę wrażliwości należy przeprowadzać na oddzielnie zapisanej kopii modelu ekonomicznego. Jest to związane z jej konstrukcją, która powoduje nadpisywanie wartości liczbowych w komórkach zawierających formuły.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W analizie wnioskodawcy założono brak wpływu zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem zaostrzeń płucnych) na wyniki kliniczne, tj. generowane QALY – uwzględniono wyłącznie koszt wystąpienia zdarzeń. W ocenie analityków nie jest to założenie konserwatywne, w szczególności w analizie nie uwzględniono ryzyka wystąpienia zaćmy u chorych z ekspozycją na iwakaftor w populacji pediatrycznej (Zhu 2023, Jain 2022). Nie uwzględniono również zaburzeń związanych z depresją (Zhang 2022, Southern 2023).
- Założenie dot. stałego z-score w horyzoncie dożywotnym jest wątpliwe, co wynika z konieczności stosowania diet wysokoenergetycznych (110-200% kalorii vs. populacja osób zdrowych) (Grammatikopoulou 2021).
- Dla populacji 12+ z genotypem F/other przyjęto założenie o skuteczności terapii takiej jak w populacji F/MF.
- Struktura modelu w istotny sposób ogranicza transparentność i możliwość weryfikacji dokonywanych obliczeń:
 - Zmiana dowolnego parametru wymaga ponownego uruchomienia symulacji, która trwa od kilku do kilkunastu minut w przypadku base-case, powyżej kilkadziesiątu minut w przypadku analizy scenariuszy oraz co najmniej 24 godzin w przypadku analizy probabilistycznej z założeniem sensownej liczby generowanych profili i liczby powtórzeń (co najmniej 100).
 - Zasadnicza część wyników generowana jest z zastosowaniem VBA, co nie pozwala na śledzenie obliczeń w czasie rzeczywistym –zaimplementowany backlog dotyczy wyłącznie przyjmowanej terapii, poziomu FEV₁ i zaostrzeń płucnych, koszty naliczane są dla kohorty pacjentów a nie pojedynczych chorych.

- o Ze względu na proces obliczeniowy możliwość modyfikacji modelu w zakresie powiązań między zmiennymi jest istotnie ograniczona.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- Ze względu na strukturę modelu cena progowa jest generowana dla połączenia leków Kaftrio® i Kalydeco®. Następnie na jej podstawie obliczane są ceny progowe odpowiadające poszczególnym lekom. Procentowy udział każdego z leków w terapii skojarzonej wyznaczony został na podstawie zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, z którego wynika, iż koszty Kaftrio® odpowiadają za [] % całkowitych kosztów leków terapii skojarzonej IVA/TEZ/ELX + IVA. Stosunek kosztów poszczególnych leków w przypadku cen bez uwzględnienia RSS jest inny w związku z czym, aby uniknąć podawania dwóch różniących się wariantów cen progowych (oba warianty sumują się do tej samej wartości) odstąpiono od raportowania ich w niniejszym dokumencie.
- W przeglądzie analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano badań dla wnioskowanej populacji pacjentów (pacjenci w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR). Z tego względu posłużono się danymi dla subpopulacji starszej - ≥ 12 lat z badań Rubin 2022 (genotyp F/MF) oraz Tice 2021 (genotyp F/RF). Dodatkowym ograniczeniem badania Rubin 2022 jest populacja o genotypie F/MF, jednakże w obliczu braku badań dotyczących wnioskowanej populacji zdecydowano się przedstawić wyniki dotyczące populacji rozszerzonej.

Komentarz Agencji – przeprowadzony przegląd ograniczony został do publikacji indeksowanych w bazach MEDLINE i EMBASE, nie przeszukano szarej literatury, w tym baz agencji HTA (np. NICE, CADTH), w których w ramach weryfikacji odnaleziono dokumenty pozwalające na walidację modelu.

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Najistotniejszym ograniczeniem jest ekstrapolacja danych o skuteczności z populacji starszych na chorych w wieku 2-5 lat oraz brak porównania skuteczności względem innych terapii/BSC dla części analizowanych populacji, w tym wpływu leczenia na zmianę ppFEV₁, który w populacji 2-5 lat jest zbliżony do przewidywanego u zdrowych osób (na 448 profili średni ppFEV₁ = 89,8%, co w kontekście efektu klinicznego dla KAF wynoszącego 13,9 punktów procentowych wskazuje nawet na przekroczenie wartości przewidywanej dla danego wieku u zdrowej osoby).
- Przyjęte założenie dot. *compliance* po okresie leczenia w badaniu klinicznym jest niezasadne – pominięcie 20% dawek przez pacjentów w przypadku choroby genetycznej o szybkim zaostrzeniu objawów przy równoczesnym zachowaniu efektu klinicznego określono z uwzględnieniem publikacji, w której oceniono posiadanie (a nie przyjmowanie) wyłącznie iwakaftoru, nie kombinacji trójlekowej. Należy również wskazać, iż cytowana publikacja dot. amerykańskiego systemu zdrowotnego, który w ciągu ostatnich 10 lat (dane zbierane za okres 2012-2014) w istotny sposób ewoluował w zakresie finansowania świadczeń. Dodatkowo ocenę przeprowadzono krótko po dopuszczeniu do obrotu na terenie USA (rok 2012), w związku z czym część pacjentów mogło posiadać lek otrzymany w trakcie badań klinicznych, na co wskazano w rozdziale *Discussion* w cytowanej publikacji. W międzynarodowych wytycznych (Southern 2023) wskazano, że skuteczność terapii wysokoefektywnych jest uzależniona od adherencji; dodatkowo oceniono, iż stosowanie się do leczenia poprawiało się w wyniku aktywnego monitoringu i kampanii medialnej. Pomijając powyższe należy wskazać, iż monoterapia iwakaftorem wymaga podania dwóch dawek dziennie, co mogło mieć istotny wpływ na liczbę zastosowanych dawek w horyzoncie badania (np. pominięcie wieczornej dawki), co może mieć dodatkowy wpływ na adherencję przedstawioną w publikacji. Brak jest informacji na temat adherencji osobno dla terapii Kaftrio i Kalydeco.
- Dane kliniczne o naturalnym przebiegu choroby oraz skuteczności pochodzą z badań, które prowadzono w populacji, która może nie być reprezentatywna względem populacji polskiej. W szczególności należy wskazać:
 - o krzywa przeżycia została opracowana na podstawie danych z Wielkiej Brytanii za okres 1985-2008, co może nie odwzorowywać zmian dot. opieki nad chorymi na mukowiscydozę;
 - o parametryzacja modelu proporcjonalnych hazardów Coxa została przeprowadzona na danych z okresu 1993-1998 w Stanach Zjednoczonych, co może nie uwzględniać zmian dot. opieki nad chorymi, w tym zarządzania chorobami współistniejącymi (m.in. cukrzyca) oraz terapii/prewencji zaostrzeń płucnych (np. wynikający ze stosowania dornazy alfa);

- dane dot. zaostrzeń płucnych w ramieniu SoC pochodzą sprzed 20 lat (Goss 2007), natomiast dane dla osób w wieku 6-11 lat – ekstrapolowano z populacji >12 r.ż.;
- średnia wiek populacji chorych >12 lat uwzględniony w modelu wynosił ok. 26 lat (w przypadku genotypu F/RF 35 lat), co nie jest prawdopodobnie zgodne z populacją polską – w APD wnioskodawcy, na podstawie danych z ECFS wskazano, że populacja dorosłych z mukowiscydozą stanowi 35% chorych natomiast ok. 60% chorych jest w wieku >12 lat, co wskazuje, iż średni wiek pacjenta w Polsce jest niższy niż dla danych zaimplementowanych w modelu.
- Część danych dot. efektywności klinicznej leku Kaftrio gromadzona była w trakcie pandemii COVID-19¹³. Wpływ ograniczeń w przemieszczaniu się oraz izolacji społecznej mógł być istotnym czynnikiem determinującym zapobieganie wystąpieniu zaostrzeń płucnych wymagających antybiotykoterapii, co dodatkowo mogło wpłynąć na zmianę ppFEV₁. Co więcej, zmiana opieki nad chorymi z mukowiscydozą dot. teleporad, domowej wentylacji mechanicznej oraz pracy zdalnej opiekunów chorych również mogły mieć wpływ na dynamikę ppFEV₁, co nie zostało dostatecznie przeanalizowane w publikacjach i dokumentacji klinicznej wnioskodawcy (Curley 2022, Patel 2021, Lawless 2022).
- Implementacja prawdopodobieństwa przeszczepu płuc nie odpowiada warunkom praktyki klinicznej – założono, iż możliwość przeszczepu występuje jednokrotnie, w roku osiągnięcia ppFEV₁<30%, co w przypadku pacjentów z niskim wyjściowym ppFEV₁ jest wątpliwe.
- Zmiana z-score nie następuje w sposób opisany w tabeli 13 AE wnioskodawcy, tzn. w wieku 6 lat (w przypadku populacji <6 r.ż.) oraz wskazanym horyzoncie (jest naliczana w drugim cyklu modelu niezależnie od interwencji).
- Walidacja modelu elektronicznego wykazała, iż możliwość przerwania leczenia przyjmuje wartości pozytywne (tzn. jest niezerowa) w 3-4 roku modelu (zakres 'Patient General/129:130'), co nie jest zgodne z treścią AE (rozdział 2.3.4.2.1., str. 36-37) – wartości modelowane są zgodnie z okresem wskazanym w tabeli 15 (str. 38-39).
- W ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz z wyłącznie dyskontowaniem kosztów, nie przedstawiono scenariusza wyłącznie z dyskontowaniem efektów zdrowotnych, co obniża wiarygodność analizy (pominięcie scenariusza istotnie zwiększającego ICUR vs BC)
- **Użyteczności stanów zdrowia:**
 - Nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.
 - Zastosowano przyrost użyteczności związany ze stosowaniem technologii lekowych, w tym wnioskowanej. Należy wskazać, iż kwestionariusz EQ-5D-3L, który zastosowano jako podstawowe źródło danych o efekcie klinicznym zależnym od ppFEV₁ uwzględnia stan zdrowia, który określony jest jako (...) *pozapłucnych korzyści stosowania leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA, w tym korzyści dla innych układów narządów i ogólnej poprawy funkcjonowania, samopoczucia i jakości życia niezwiązanych z wynikami oddechowymi* - kwestionariusz EQ-5D zawiera pytania dot. odczucia bólu, problemów z poruszaniem się, samoobsługą, czyli stanów pozapłucnych, na które wskazano jako „nieuchwytny”. Prawdopodobnie „niska wrażliwość” wynika z liczby poziomów możliwych odpowiedzi – w kwestionariuszy CFQ-R większość domen posiada cztery poziomy intensywności, w przypadku EQ-5D-3L – trzy poziomy, co ogranicza rozróżnienie odczuć osoby wypełniającej kwestionariusz. Wyniki ekstrapolowano na wszystkich chorych stosujących Kaftrio, również populację 2-11 lat, która nie stanowiła podmiotu badania VX17-445-102 (cytowanie *Study 102*). Zasadniczo wątpliwa jest ekstrapolacja skuteczności z populacji wskazanego badania - średnie ppFEV₁ =61,6% w ramieniu interwencji w momencie rozpoczęcia leczenia) na chorych z wyjściowym ppFEV₁ ~90% w kohorcie 2-11 lat modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Nie przedstawiono również zewnętrznych publikacji dot. oszacowań wskazanego wzrostu HSU oraz modelu regresji (jako źródło wskazano *Dane przekazane przez wnioskodawcę*), co uniemożliwia weryfikację parametryzacji w tym zakresie.

Stwierdzono również inny czynnik niepozwalający na wiarygodną implementację parametru – dane CFQ-R-8D nie są spójne metodycznie z raportowanymi HSU za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Zgodnie z taryfą brytyjską dla CFQ-R-8D (Acaster 2023) parametr może przyjmować wartości od 0,236 do 1, natomiast w przypadku brytyjskiej taryfy EQ-5D-3L (Dolan 1997) zakres przyjmowanych wartości określony jest od -0,594 do 1 (dwukrotnie większy zakres parametru). Łączenie w modelu dwóch skrajnie różnych wartości bez jakościowej oceny różnic prowadzi do błędnej interpretacji różnic w zakresie efektu klinicznego.

¹³ [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)) [dostęp: 20.08.2024 r.]

W oszacowaniach metodą MMRM nie określono, czy u pacjentów występowały zaostrzenia płucne. Parametrem regresji jest dodatkowo kategoria ppFEV₁ (>70% i <70%) a nie zmiana ppFEV₁.

Inne podmioty analizujące wyszczególniony parametr również zwracały krytyczną uwagę na niepewność dot. implementacji wartości w modelu (CADTH 2024, EAR 2023)

W związku z powyższym w ocenie analityków zastosowanie inkrementu HSU zależnego (i zróżnicowanego) od zastosowanej terapii jest, ze względu na liczne wątpliwości interpretacyjne i metodyczne, niezasadne.

- o Dane dot. wartości HSU zależnych od ppFEV₁ dotyczą wyłącznie osób dorosłych (średni wiek 29 lat [zakres 18-62]) – ekstrapolacja wyników na dzieci, w tym w wieku 2-5, jest wysoce wątpliwa, w szczególności w domenie samoopieki (dziecko w wieku 3 lat raczej nie jest samodzielne, np. w zakresie samodzielnego mycia się czy też podejmowania typowych aktywności) (Wille 2010).
- o Dane dot. przeszczepu płuc gromadzono w roku 1998, w przypadku chorych z obustronnym przeszczepem płuc zgromadzono 79 kwestionariusze, w tym powyżej połowa chorych wypełniła kwestionariusz 1,5 roku po przeszczepie, co wskazuje na ograniczoną możliwość wnioskowania. Brak szczegółowej charakterystyki populacji nie pozwala na ocenę zasadności uwzględnienia parametru w analizie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz analizę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 63):

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),

2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych. Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania ELX/TEZ/IVA + IVA skuteczności LUM/IVA tj. przyjęcia po stronie wnioskowanej terapii danych z zakresu skuteczności leczenia komparatora, uzyskano brak różnic w zakresie wyników klinicznych.

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Struktura modelu jest skomplikowana (37 arkuszy), jednocześnie czytelna (oddzielono arkusze z danymi wejściowymi, silnikiem modelu, analizą wrażliwości). Część funkcjonalności modelu została zaprogramowana w *Visual Basic for Applications* (VBA). Możliwość śledzenia procesu obliczeniowego jest ograniczona ze względu na generowanie zasadniczej części wyników w ramach makra *GeneratePatient* (VBA->Modules->RunModel).

Nie stwierdzono błędów w funkcjonowaniu modelu mających istotny wpływ na wyniki analizy.

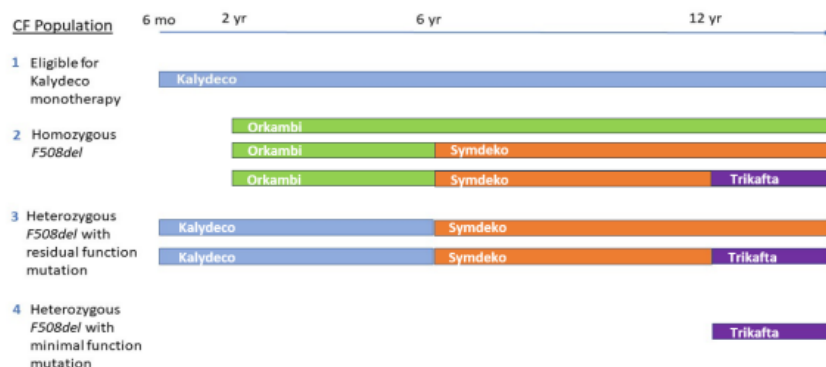
Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (aneks 2 do AE wnioskodawcy, str. 106-111) odnaleziono 2 publikacje (Rubin 2022 i Tice 2021), w której przedstawiono wyniki modelowania w populacjach >12 r.ż. W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono raporty dot. oceny wnioskowanej technologii w populacji bliższej wnioskowanej (EAR 2023, CADTH 2024).

Publikacja Tice 2021 stanowi podsumowanie raportu ICER 2020, w którym oceniono modulatory CFTR dostępne na rynku amerykańskim w 2020 roku dla różnych wskazań:

- iwakaftor – chorzy w wieku powyżej 6 miesięcy z co najmniej jedną mutacją w genie CFTR wrażliwym na iwakaftor;
- lumakaftor/iwakaftor – chorzy w wieku powyżej 2 lat z mutacją homozygotyczną F508del w genie CFTR;
- tezakaftor/iwakaftor – chorzy w wieku powyżej 6 lat z mutacją homozygotyczną F508del lub z co najmniej jedną mutacją w genie CFTR wrażliwą na leczenie TEZ/IVA;
- eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor – chorzy w wieku powyżej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR.

Analiza przeprowadzona została z zastosowaniem modelu o strukturze zbliżonej do modelu wnioskodawcy. Przyjęto założenie o terapii sekwencyjnej dla wybranych genotypów (homozygota F/F i heterozygota F/RF) co przedstawiono na rys. poniżej.



Rysunek 20. Schemat sekwencji leczenia zastosowany publikacji Tice 2021 (ICER 2020)

W modelu zastosowano alternatywną metodę szacowania użyteczności stanów zdrowia – dopasowano funkcję liniową do wyników przedstawionych w publikacji Schechter 2015 ($HSU=0,593047+ppFEV_1*0,003476$), co powoduje, że wyniki powinny być istotnie wyższe względem parametryzacji z publikacji Acaster 2017 ($0,74$ dla $ppFEV_1 >70\%$ vs wartości $>0,838$ dla kategorii $ppFEV_1 70-79\%$)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki modelowania z uwzględnieniem 3% dyskontowania wyników.

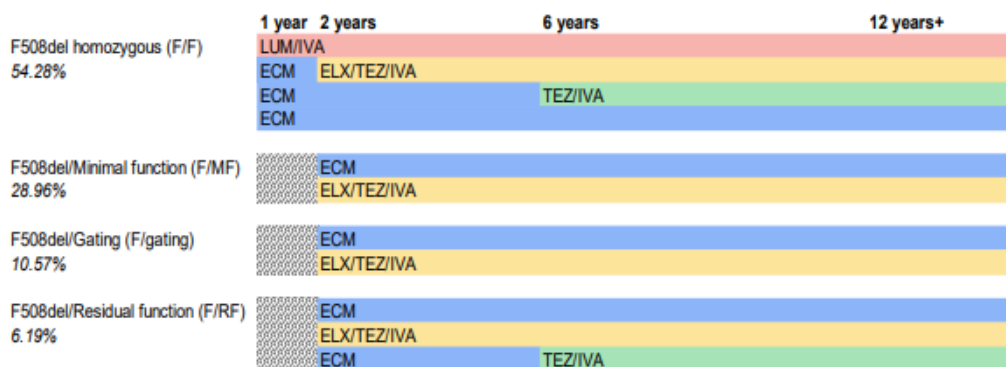
Tabela 88. Wyniki dla Kaftrio+Kalydeco (Trikafta) w horyzoncie dożywotnim (opracowanie Agencji na podstawie ICER 2020)

Populacja	Całkowite koszty [\$]	Δ vs BSC [\$]	Całkowite QALY	Δ vs BSC	ICUR [\$/QALY]
F/F	8 473 000	6 385 000	21,26	5,49	1 163 023
F/RF	8 901 000	6 687 000	22,41	6,08	1 099 835
F/MF	7 541 000	5 317 000	16,52	5,04	1 054 960

W porównaniu do wyników modelu wnioskodawcy – inkrementalne wyniki zdrowotne w analizowanych populacjach były zbliżone do estymowanych w modelu ICER 2020.

W opracowaniu EAR 2023 przedstawiono analizę dla trzech technologii – ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA oraz LUM/IVA w populacji zbliżonej do wnioskowanej. Szczególną uwagę zwrócono na ograniczenia związane z wynikami badań gromadzonych w trakcie trwania pandemii COVID-19, wskazano na istotny wpływ ochrony przeciwwirusowej w postaci powszechnej izolacji. W raporcie wskazano na istotne wątpliwości dot. długoterminowego efektu modulatorów względny spadek $pp.FEV_1$ oraz potencjalny wpływ *współadherencji* terapii standardowej, co może mieć wpływ na długoterminową skuteczność analizowanych technologii. Zasadniczo większość dowodów klinicznych i założeń do modelu w raporcie jest tożsamy z przedłożonymi analizami farmakoekonomicznymi do ocenianego problemu decyzyjnego.

W analizie EAR, w przeciwieństwie do sekwencyjności leczenia przedstawionej w raporcie ICER 2020, pacjenci nie zmieniali terapii w trakcie horyzontu analizy. Poniżej przedstawiono schemat, na podstawie którego określono modelowane kohorty.



indicates that this age group is not modelled in these analysis

Rysunek 21. Rozkład kohort i schemat terapii w zależności od genotypu w analizie dla NICE (EAR 2023)

ECM – standard opieki, złożony z terapii wspomagających leczenie symptomów mukowiscydozy

Zasadnicza część wyników, zarówno analiz wnioskodawcy jak i zespołu EAR zostało utajnione, jednakże w dokumentacji odnaleziono wyniki ICUR analiz podstawowych, które zestawiono w tabeli poniżej. Stwierdzono rozbieżności w raportowanych wynikach między danymi dla probabilistycznego BC (które są zgodne z wartościami przedstawionymi w analizie scenariuszowej – por. rozdziały i B.3.10 i B.3.11.3) oraz wynikami przedstawionymi jako BC w jednokierunkowej analizie wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*, w rozdziale B.3.11.2), dlatego zaraportowano oba wyniki.

Tabela 89. Zestawienie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy w brytyjskim systemie refundacyjnym (NICE 2023)

Wyszczególnienie	Genotyp (występowanie, w %)	ICUR (£/QALY) – probabilistyczny	ICUR (£/QALY) - deterministyczny
ELX/TEZ/IVA+IVA vs ECM	Ważone	109 280	179 288
	F/F (54,28%)	110 795	
	F/MF (28,96%)	111 798	
	F/G (10,57%)	112 352	
	F/RF (utajnione, prawdopodobnie 6,19%)	143 182	
LUM/IVA vs ECM	F/F (100%)	144 411	247 505
TEZ/IVA+IVA vs ECM	Ważone	191 681	326 260
	F/F (89,76%)	193 269	
	RF (10,24%)	178 796	

Wyniki w analizie NICE 2023 przekraczają istotnie przyjęty w Wlk. Brytanii próg opłacalności (20-30 tys. funtów).

W analizie CADTH 2024 przedstawiono ocenę farmakoekonomiczną leku Trikafta (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) z perspektywy rynku kanadyjskiego w populacji 2-5 lat na podstawie modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.

W publikacji przedstawiono szeroki zakres ograniczeń i niepewności związanych z długoterminowym modelowaniem przebiegu choroby na podstawie danych i parametryzacji przedstawionej przez wnioskodawcę.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki stratyfikowane dla poszczególnych genotypów przedstawionych w analizach wnioskodawcy oraz reanaliza CADTH z uwzględnieniem 1,5% dyskontowania wyników

Tabela 90. Wyniki dla Kaftrio+Kalydeco (Trikafta) w horyzoncie dożywotnim (opracowanie Agencji na podstawie CADTH 2024)

Populacja	Całkowite koszty [CAD]	Δ vs BSC [CAD]	Całkowite QALY	Δ vs BSC	ICUR [CAD/QALY]
Analiza wnioskodawcy					
F/F	7 688 526	6 714 588	41,8	16,8	399 484
F/MF	7 608 578	6 820 057	41,2	15,9	429 821
F/G	7 694 489	6 614 327	41,8	17,0	389 709
F/RF	7 529 241	6 791 634	40,6	12,7	534 587
Analiza CADTH					
F/F	11 382 063	10 408 124	33,1	8,1	1 284 953
F/MF	11 066 661	10 278 140	32,4	7,1	1 451 526
F/G	11 392 167	10 312 005	32,8	8,0	1 284 853
F/RF	11 669 512	10 931 906	34,5	6,6	1 644 869

Jak wskazano w dokumencie, na podstawie oszacowań CADTH w celu spełnienia kryterium opłacalności = 50 000 CAD/QALY cena jednostkowa musiałaby być obniżona o ok. 94% względem proponowanej dla wszystkich genotypów.

Powyższe dokumenty bazujące na zbliżonej strukturze modeli wskazują, po skorygowaniu wyników o efekt dyskontowania, na konwergencję wyników.

Walidacja zewnętrzna

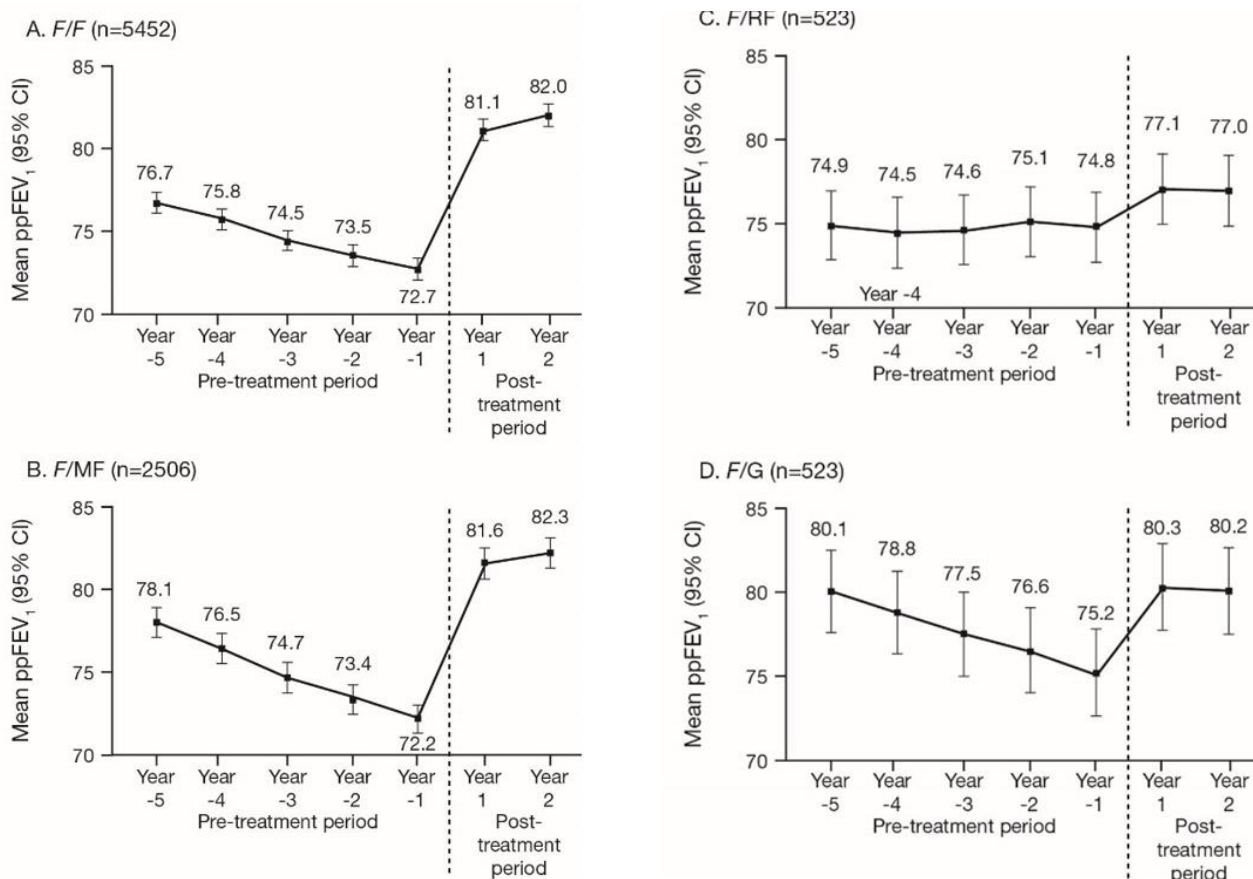
Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań, w których oceniono wyniki zdrowotne chorych stosujących ELX/TEZ/IVA+IVA w rzeczywistej praktyce klinicznej. Do oceny włączono publikacje: Bower 2023, Nichols 2022, Olivier 2023 oraz Urquhart 2024. Opis wyników przedstawiono w tab. 38 (str. 64-65 AE wnioskodawcy).

Bower 2023

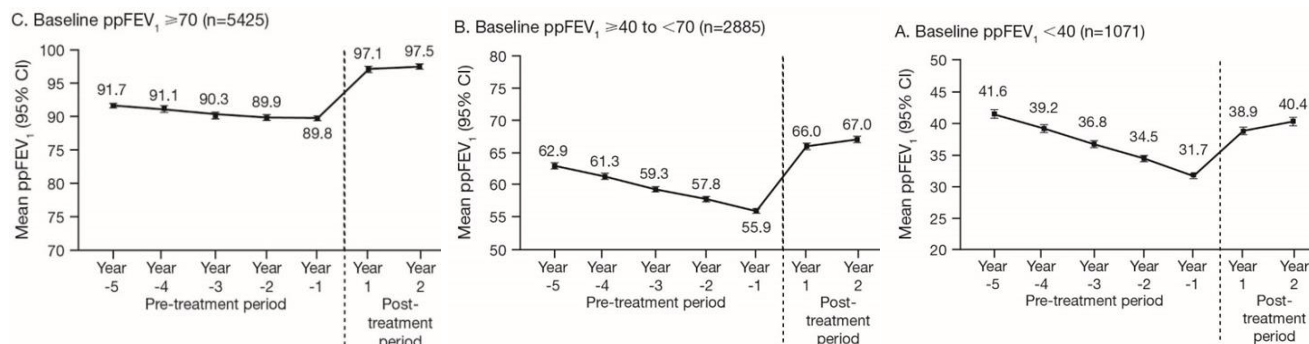
W publikacji analizowano amerykańską część rejestru chorych na mukowiscydozę (US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry) – do badania włączano pacjentów rozpoczynających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA między październikiem 2019 a grudniem 2020 – obserwacja trwała do grudnia 2021 r. Łącznie przeanalizowano dane 16 116 chorych z średnim *follow-up* wynoszącym 20,4 miesiący, średni wiek pacjenta = 27,4 lat, w tym 73,9% chorych >18 r.ż.. Wyniki stratyfikowano m.in. w podziale na mutacje i wyjściowe ppFEV₁ - 54,7% z mutacją F/F, 25% z mutacją F/MF, wyjściowe ppFEV₁ wynosiło średnio 72,1%, wcześniejszą terapię modulatorem CFTR raportowano u 60,9% chorych. Nie przeprowadzono formalnych analiz dot. istotności statystycznej różnic *pre-post*.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami obserwowano numeryczne różnice we wszystkich predefiniowanych podgrupach. W AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dot. zmiany średniego ppFEV₁ pomimo dostępności danych w suplemencie do publikacji. Należy wskazać, iż zmiany w „fazie ostrej” dla mutacji F/R/F i F/G obserwowane w RWE są znacząco niższe, niż uwzględnione w modelu wnioskodawcy (ok 3 pkt. proc vs 8,7 w modelu dla F/R/F oraz ok. 5 pkt proc. vs 15,1 w modelu dla F/G).

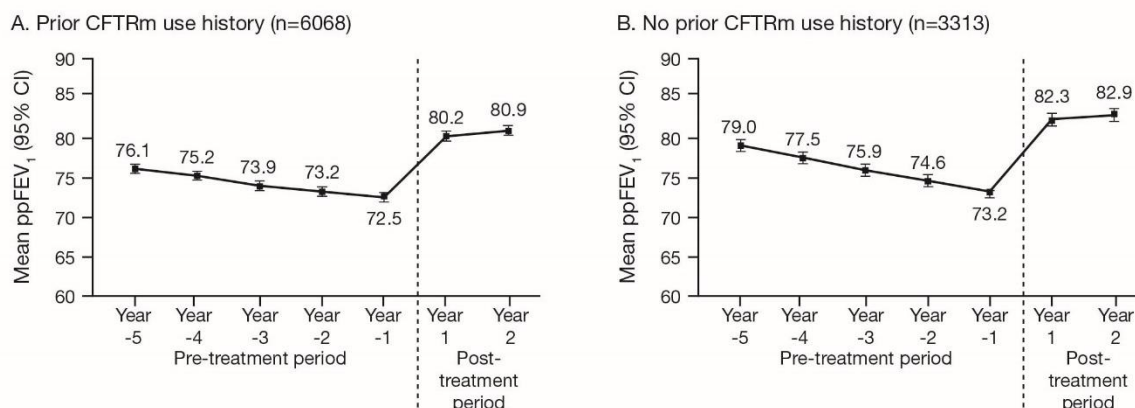
Ograniczeniem badania jest brak szczegółowej informacji dot. wcześniejszej terapii CFTR, brak informacji o skuteczności w populacji <12 roku życia (populacja <12 r.ż. stanowiła 1,4% kohorty) oraz lokalizacja – analizowano populację wyłącznie amerykańską, stąd należy wskazać na ograniczenia związane z potencjalnymi różnicami w standardzie opieki nad chorymi z CF.



Rysunek 22. Zmiana średniego ppFEV₁ w czasie - w podziale na mutacje (Bower 2023)



Rysunek 23. Zmiana średniego ppFEV₁ w czasie - w podziale na kategorie stanu początkowego (Bower 2023)

Rysunek 24. Zmiana średniego ppFEV₁ w czasie - w podziale na wcześniejsze leczenie CFTR (Bower 2023)Nichols 2022

W publikacji analizowano wyniki dla 487 chorych >12 r.ż., którzy rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA między listopadem 2019 a majem 2020 r. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 6 mies. (mediana 222 dni). W badaniu uwzględniono głównie populację z homozygotą F508del (48,5%) oraz F/MF (40%). Około połowa chorych nie stosowała wcześniej terapii modulatorami CFTR. Średnia wieku w populacji ogółem wynosiła 25,1 lat, wyjściowe ppFEV₁ wynosiło ok. 80,5%, w tym ok. 40% kohorty >90%.

W przypadku analizowanej publikacji istotnym wynikiem z perspektywy niniejszej analizy jest zmiana zastosowania leków wspomagających terapię chorych z mukowiscydozą (pozostałe wyniki dotyczą populacji zasadniczo nieobjętej analizą). W tabeli przedstawiono zmianę zużycia zasobów medycznych na przestrzeni 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Różnice określono jako statystycznie istotne. Jednocześnie należy nadmienić, iż nie podano średnich dawek stosowanych leków a liczba chorych nadal przyjmujących leczenie wspomagające była istotna. W związku z powyższym założenie dot. obniżenia kosztu zużycia zasobów medycznych w modelu (średnio o ok. 36%) może być nieadekwatne do obserwacji rzeczywistych (np. wskazana redukcja zużycia farmakoterapii =45,9% pochodzi z publikacji Kirwan 2018, gdzie analizowane dane pacjentów z mutacją F/G stosujących iwakaftor przez co najmniej 3 lata w populacji chorych, gdzie w momencie włączenia terapii iwakaftorem średnia wieku = 19,34 lat, ok. 44% >18 lat, średni ppFEV₁ = 71,53%, 69% chorych stosowało antybiotykoterapię prewencyjną)

Tabela 91. Zużycie leków wspomagających terapię chorych z mukowiscydozą (Nichols 2022)

Wyszczególnienie	Czas obserwacji*	Liczba osób stosujących do wielkości próby, n/N (%)
Antybiotyki wziewne	Baseline	248/486 (51,0)
	1 mies.	186/417 (44,6)
	3 mies.	97/195 (49,7)
	6 mies.	145/429 (33,8)
Azytromycyna	Baseline	238/486 (49,0)
	1 mies.	206/417 (49,4)
	3 mies.	94/195 (48,2)
	6 mies.	191/429 (44,5)
Hipertoniczny roztwór soli	Baseline	368/486 (75,7)
	1 mies.	308/417 (73,9)
	3 mies.	148/195 (75,9)
	6 mies.	293/429 (68,3)
Dornaza alfa	Baseline	424/486 (87,2)
	1 mies.	365/417 (87,5)
	3 mies.	166/195 (85,1)
	6 mies.	350/429 (81,6)

* dla obserwacji po 3. miesiącach istotny spadek liczby pomiarów wynikał z restrykcji związanych z pandemią COVID-19

Olivier 2023

W publikacji przedstawiono wyniki chorych rozpoczynających terapię ELX/TEZ/IVA+IVA w wieku 6-11 lat (N=22) oraz 12-17 lat (N=24). Dane gromadzono między sierpniem 2020 a styczniem 2023 r. Większość chorych miało mutację F/F, 50% było wcześniej leczonych LUM/IVA (n=21) lub TEZ/IVA (n=2), wykluczono chorych wcześniej leczonych w badaniach klinicznych. Chorzy mieli genotyp F/F (n=27) lub F/MF (n=19)

Po ok. 180 dniach (F/U 2) stwierdzono zbliżony wzrost ppFEV₁ w grupie 6-11 lat (o 12,8 pkt proc.) i w grupie 12-17 lat (12,9 pkt proc). U chorych z genotypem F/F obserwowano wzrost o 9,3 pkt. proc. natomiast w grupie F/MF o 17,3 pkt proc. Współczynnik BMI z-score dla całej kohorty wzrósł w tym okresie o 0,38 pkt. Wyniki były zbliżone do obserwowanych w badaniach klinicznych uwzględnionych w modelu.

Nie stwierdzono różnic w zakresie użycia hipertonicznego roztworu soli i dornazy alfa, mniejsza liczba chorych w grupie 12-17 stosowała antybiotyki wziewne (25% vs 13%).

Urquhart 2024

W publikacji przedstawiono kohortę 12 pacjentów w wieku 6,5-12 lat z Wlk. Brytanii, którzy rozpoczęli terapię ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie marzec-kwiecień 2022 roku i mieli przeprowadzoną ocenę LCI_{2,5} przed i po rozpoczęciu terapii (ocena po rozpoczęciu leczenia miała miejsce między listopadem 2022 a majem 2023 r.).

Jak wskazano w publikacji, początkowy ppFEV₁ wynosił średnio 96%, z zastrzeżeniem, iż 8/12 chorych stosowało wcześniej iwakaftor lub TEZ/IVA a terapia ELX/TEZ/IVA została rozpoczęta bez okresu *wash-out*. Zaobserwowano korzystne zmiany w średnim LCI_{2,5} (-0,7), ppFEV₁ (+3,1 pkt proc.), BMI z-score (+0,08). W dyskusji do publikacji wskazano informację, iż urządzenia Spiroware stosowane do pomiaru LCI w wersjach 3.3.1 i nowszych (które stosowano w klinice gromadzącej dane na potrzeby publikacji) generują niższe wyniki LCI w porównaniu z wersjami starszymi.

Ze względu na powyższe, a także małą grupę pacjentów w badaniu (brak odpowiedniej mocy testów statystycznych), zestawienie wniosków z publikacji z danymi w modelu jest wątpliwe.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia uwzględniające alternatywną parametryzację modelu

W poniższych tabelach przedstawiono scenariusze analiz vs wariant podstawowy wnioskodawcy, w których:

- 1) Nie uwzględniono *compliance* po fazie ostrej (przyjętego w analizie podstawowej jako 80%);
- 2) Nie uwzględniono HSU związanych ze stosowaniem leczenia modulatorami CFTR;
- 3) Wariant połączony 1+2;
- 4) Uwzględniono wartości HSU na podstawie Schechter 2015 (patrz – Walidacja konwergencji);
- 5) Wariant połączony 1+2+4;
- 6) Alternatywna zmiana tempa spadku ppFEV₁ wnioskowanych technologii:
 - a. Brak skuteczności w zakresie spadku redukcji ppFEV₁ dla wszystkich technologii po 192 tyg. od zakończenia fazy ostrej - *vide* CADTH 2024;
 - b. Brak skuteczności w zakresie spadku redukcji ppFEV₁ po 10 latach (520 tyg.) od zakończenia fazy ostrej – założenie arbitralne AOTMiT;
- 7) Wariant połączony 1+2+4+6a;
- 8) Wariant połączony 1+2+4+6b.

Zdyskontowane wyniki, ze względu na ich obszerność, przedstawiono dla kohort 2-11 lat oraz 12+ z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka i genotypów, których dotyczy problem decyzyjny. W grupie kosztów i oszacowaniu ICUR uwzględniono koszt unikniętych zaostrzeń płucnych. Celem oszacowania niepewności wyników przeprowadzono dodatkowo uproszczoną analizę probabilistyczną, w której uwzględniono 100 iteracji dla 500 pacjentów dla scenariusza 8 poszczególnych genotypów. Wyniki ważone udziałami technologii i wykresy rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono poniżej tabel wynikowych dla określonych kohort wiekowych, natomiast w [załączniku 3](#) – dla poszczególnych genotypów.

Tabela 92. Podsumowanie charakterystyki profili uwzględnionych w analizie - kohorta 2-11 lat (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Liczba profili	■	■	■	■
Średni wiek (w latach)	■	■	■	■
% kobiet	■	■	■	■
Średnie wyjściowe ppFEV ₁ [%]	■	■	■	■
Średni wskaźnik wzrost do masy ciała z-score	■	■	■	■

Tabela 93. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki ważone ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC oraz ceny progowe, populacja 2-11 lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	ΔKoszt [zł]	ΔQALY	ICUR [zł/QALY]	Koszt zrównujący wysokość progę opłacalności [zł]*	Cena progowa przy uwzględnieniu podziału leków [zł]	
					Kaftrio	Kalydeco
BC wnioskodawcy	■	■	■	■	■	■

1							
2							
3							
4							
5							
6a							
6b							
7							
8							
* w modelu określone jako Łączna cena progowa () (patrz - 'Results!C267')							

Rysunek 25. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – scenariusz 8 - ELX/TEZ/IVA vs SoC, 2-11 lat (opracowanie Agencji)

Tabela 94. Podsumowanie charakterystyki profili uwzględnionych w analizie - kohorta 12+ lat (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Liczba profili				
Średni wiek (w latach)				
% kobiet				
Średnie wyjściowe ppFEV ₁ [%]				
Średni wskaźnik wzrost do masy ciała z-score				

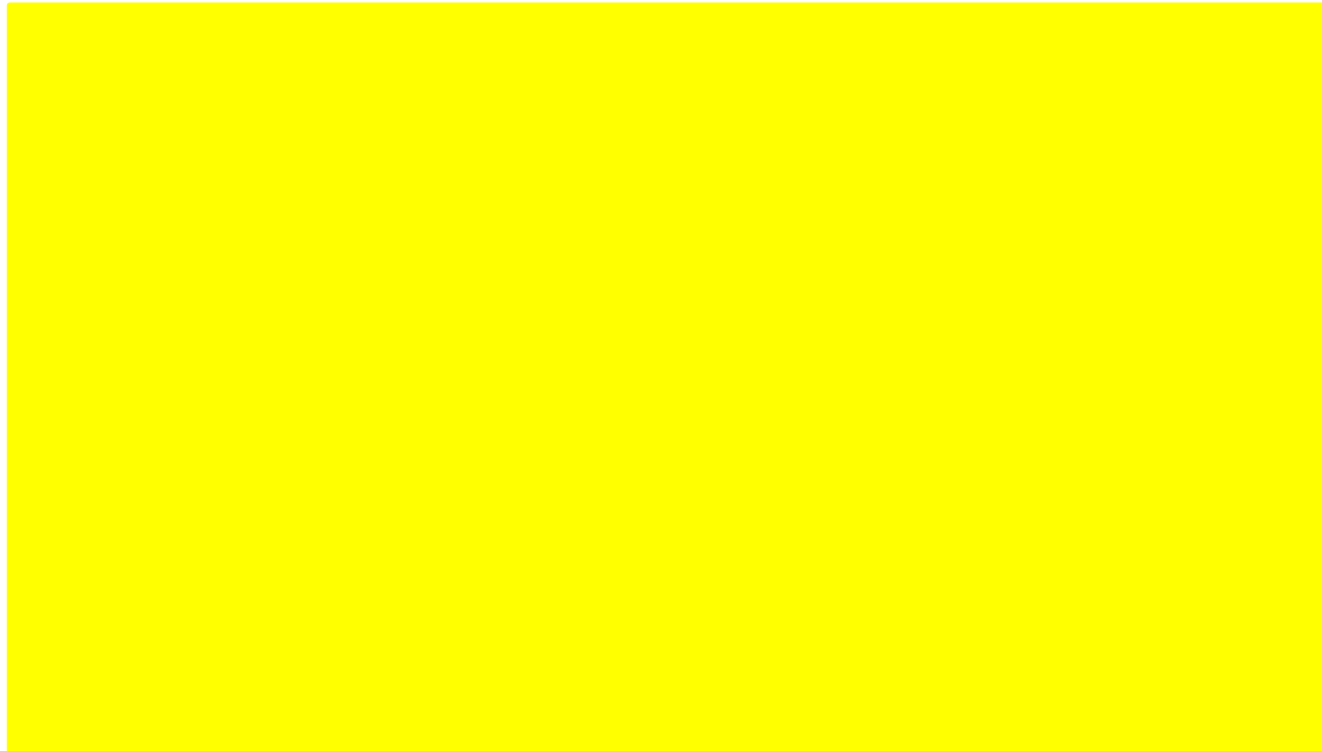
Tabela 95. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki ważne ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC oraz ceny progowe, populacja 12+ lat (oszacowania Agencji)

Uwaga – wyniki ważne oszacowane przez AOTMiT oraz wnioskodawcy odnoszą się do genotypu F/G, F/RF i F/other (rozdział 3.4. AE wnioskodawcy), dane dla genotypu F/other modelowane na podstawie skuteczności dla genotypu F/MF.

Scenariusz analizy	ΔKoszt [zł]	ΔQALY	ICUR [zł/QALY]	Koszt zrównujący wysokość progu opłacalności [zł]*	Cena progowa przy uwzględnieniu podziału leków [zł]	
					Kaftrio	Kalydeco
BC wnioskodawcy						
1						
2						
3						

4							
5							
6a							
6b							
7							
8							

* w modelu określone jako Łączna cena progowa () (patrz - 'Results!C267')



Rysunek 26. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – scenariusz 8 - ELX/TEZ/IVA vs SoC, 12+ lat (opracowanie Agencji)

Zgodnie z przedstawionymi wynikami analiz probabilistycznych prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii wynosi [redacted]

Sekwencyjna terapia LUM/IVA → TEZ/IVA+IVA

W ramach oszacowań własnych przeprowadzono dodatkową, eksploracyjną ocenę sekwencji terapii LUM/IVA → TEZ/IVA+IVA vs ELX/TEZ/IVA+IVA. Ze względu na wskazane ograniczenia dot. transparentności modelu (patrz – rozdział 5.3.1) niemożliwa była pełna walidacja funkcjonowania poszczególnych formuł i wpływu dokonanych zmian na oszacowania, jednakże w ocenie analityków niniejsze oszacowania mogą dostarczyć dodatkowej informacji, w szczególności odpowiadającej aktualnie obowiązującemu brzmieniu programu lekowego dla populacji z genotypem F/F.

W modelu zmodyfikowano formuły w arkuszu 'Patient General' celem uwzględnienia możliwości stosowania LUM/IVA zamiast BSC w przypadku generowania wyników dla TEZ/IVA+IVA. Zastosowano nowe i zmodyfikowano istniejące formuły warunkowe w celu uwzględnienia zmian z fazy ostrej dla LUM/IVA i efekt tej terapii do 6 r.ż., następnie efekty zdrowotne były naliczane dla terapii TEZ/IVA+IVA.

Poniżej przedstawiono wyniki dla analizowanej populacji i genotypu.

Tabela 96. Porównanie ELX/TEZ/IVA+IVA vs sekwencja LUM/IVA → TEZ/IVA+IVA dla genotypu F/F w populacji 2-5 lat (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Scenariusz analizy	Koszt			Efekt zdrowotny			ICUR (zł/QALY)
	Interwencja	Komparator	Inkrement	Interwencja	Komparator	Inkrement	
BC wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Terapia sekwencyjna							
---------------------	--	--	--	--	--	--	--

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami technologia wnioskowana jest droższa i skuteczniejsza – oszacowany ICUR jest niższy o ok. % względem wariantu podstawowego, co wynika głównie (aktywne leczenie lumakaftorem vs BSC do 6 r.ż.)

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Kaftrio, preparatu zawierającego substancje czynne eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor, w postaci granulatów i tabletek, w skojarzeniu z produktem leczniczym Kalydeco, preparatu zawierającego substancję czynną iwakaftor, w postaci granulatów i tabletek, w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto, w zależności od genotypu, aktualną praktykę leczniczą (SoC, ang. *standard of care*), lumakaftor z iwakaftorem w populacji z genotypem F/F, tezakaftor i iwakaftor w populacji F/F, F/RF oraz iwakaftor w populacji F/G.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił badania randomizowanego, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku w populacji 2-5 lat – założono równoważność efektu jak dla populacji 6-11 lat (w populacji tej wykazano wyższość dla jednego genotypu – F/MF).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[Redacted]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy uśredniony względem genotypów współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- w populacji 2-5 lat – [Redacted];
- w populacji 6-11 lat – [Redacted];
- w populacji 12+ lat – [Redacted].

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy – odpowiednio za lek Kaftrio i Kalydeco:

- w populacji 2-5 lat – [Redacted]
- w populacji 6-11 lat – [Redacted]
- w populacji 12+ lat – [Redacted]

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1);
- Założeniem równej skuteczności terapeutycznej w populacji 2-5 lat względem starszej populacji, pomimo mniejszego zaawansowania postępu choroby (wyjściowego poziomu ppFEV₁, głównego czynnika predykcyjnego)
- Ograniczeniami dot. skuteczności klinicznej, które opisano w części klinicznej raportu oraz ograniczeniach analizy ekonomicznej, w szczególności możliwego wpływu pandemii COVID-19 na wyniki pomiarów, które gromadzono w latach 2020-2022.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji z wariantami preferowanymi, w szczególności alternatywnego zestawu użyteczności stanów zdrowia oraz poziomu *compliance* po zakończeniu fazy „ostrej” (motywowane również dyskusją i oceną krytyczną kanadyjskiej CADTH/CDA-AMC), wykazała następujące wyniki:

- W populacji 2-11 lat – ICUR = [Redacted]

- W populacji 12+ lat - [REDACTED]

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z ww. założeniem odpowiednio dla leku Kaftrio i Kalydeco:

- W populacji 2-11 lat - [REDACTED]
- [REDACTED] w populacji 12+ lat - [REDACTED]

W ramach oceny wyników analiz w ograniczony sposób odniesiono się do możliwego wpływu stosowania modulatorów CFTR na bezpośrednie i pośrednie koszty terapii mukowiscydozy, w tym stosowania terapii oddechowej, farmakologicznej (np. dornazy alfa, leków mukolitycznych) czy też opieki nad pacjentem realizowanej przez personel medyczny i opiekunów pacjentów.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Perspektywa

Podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ).

Horyzont czasowy analizy

Dwuletni, zdefiniowany jako lata 2025-2026.

Scenariusze:

- **Istniejący**

Prognoza rocznych wydatków NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny Kaftrio+Kalydeco przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.

Założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie terapią skojarzoną Kaftrio+Kalydeco, a jedynie stosowane jest optymalne leczenie dostępne obecnie.

- **Nowy**

Prognoza rocznych wydatków NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny Kaftrio+Kalydeco przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako rozszerzenie wskazań refundacyjnych terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco®.

Aktualna refundacja

- wiek ≥ 12 lat;
- homozygotyczność pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczność pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR.

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnie refundowanej populacji uwzględniając:

- chorych w wieku ≥ 2 lat;
- pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR, którzy dotychczas nie mają dostępu do tej terapii.

Struktura i zmiany w rynku leków

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Chorzy w wieku od 2 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Interwencja

Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) w postaci granulatu lub tabletek powlekanych w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor) w postaci granulatu lub tabletek powlekanych jako terapia dodana do terapii standardowej.

Terapię standardową stanowi opieka farmakologiczna i niefarmakologiczna nad chorymi z mukowiscydozą, w tym stosowanie dornazy alfa i antybiotykoterapii, hospitalizacje i inne świadczenia związane z opieką nad chorymi ze zwłóknieniem torbielowatym. Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej.

Komparator

- Orkambi (lumakaftor/iwakaftor) w populacji F/F w wieku 2-5 lat
- Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) w populacji F/F oraz F/RF w wieku 6 lat i powyżej;
- Kalydeco (iwakaftor) w populacji F/G w wieku 2 lat i powyżej
- terapia standardowa – w pozostałych przypadkach.

Długość cyklu

Zastosowano miesięczny cykl w modelu (30,25 dni). Roczny koszt terapii podzielono na 12 miesięcy.

Źródła danych

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie:

- danych Instytutu Matki i Dziecka – liczba noworodków z mukowiscydozą w latach 2017-2021;
- liczbę nowych urodzeń – GUS;
- śmiertelność i rozkład pacjentów według obecności mutacji - polska część rejestru European Cystic Fibrosis Society (ECFS);
- szybkości penetracji rynku przez wnioskowaną technologię – dane wnioskodawcy.

Dane dot. populacji i rozwoju rynku przedstawiono w rozdziale 2.1 BIA wnioskodawcy.

Koszt technologii z uwzględnieniem RSS na podstawie danych wnioskodawcy – podmiot odpowiedzialny dla leków Kaftrio i Kalydeco (Vertex Pharmaceuticals) jest równocześnie właścicielem leków Orkambi i Symkevi. W wariantcie bez RSS uwzględniono ceny wszystkich leków z obwieszczenia MZ. Zestawienie kosztów i źródła przedstawiono w rozdziale 5 AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 97. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min-max)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	777	
Liczba nowych pacjentów stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)		

Wyniki dla całej wnioskowanej populacji

Tabela 98. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego [w zł]

Scenariusz	Kategoria kosztów*	Kaftrio+Kalydeco		Komparator		SUMA	
		1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wyniki z RSS							
Istniejący	Kaftrio+Kalydeco						
	Pozostałe leki						
	Opieka niezwiąz. z epiz. PEX						
	Leczenie epizodów PEX						
	ZN						
	Monitorowanie						
	Łącznie						
Nowy	Kaftrio+Kalydeco						
	Pozostałe leki						
	Opieka niezwiąz. z epiz. PEX						
	Leczenie epizodów PEX						
	ZN						
	Monitorowanie						
	Łącznie						
Różnica	Kaftrio+Kalydeco						
	Pozostałe leki						
	Opieka niezwiąz. z epiz. PEX						
	Leczenie epizodów PEX						
	ZN						
	Monitorowanie						
	Łącznie						
Wyniki bez RSS							
Istniejący	Kaftrio+Kalydeco	0	0	0	0	0	0
	Pozostałe leki	0	0	173 566 018	176 503 289	173 566 018	176 503 289
	Opieka niezwiąz. z epiz. PEX	0	0	16 635 876	16 917 406	16 635 876	16 917 406
	Leczenie epizodów PEX	0	0	3 735 695	3 798 915	3 735 695	3 798 915
	ZN	0	0	481 205	489 349	481 205	489
	Monitorowanie	0	0	332 470	338 096	332 470	338 096
	Łącznie	0	0	194 751 264	198 047 055	194 751 264	198 047 055
Nowy	Kaftrio+Kalydeco	267 976 367	499 260 585	0	0	267 976 367	499 260 585
	Pozostałe leki	0	0	87 072 286	15 358 812	87 072 286	15 358 812
	Opieka niezwiąz. z epiz. PEX	6 379 958	11 886 353	8 345 665	1 472 104	14 725 623	13 358 458
	Leczenie epizodów PEX	1 100 330	2 049 999	1 874 074	330 571	2 974 404	2 380 570
	ZN	291 759	543 569	241 405	42 582	533 163	586 151
	Monitorowanie	332 391	619 270	166 789	29 420	499 180	648 690
	Łącznie	276 080 805	514 359 776	97 700 218	17 233 489	373 781 022	531 593 266
Różnica	Kaftrio+Kalydeco	267 976 367	499 260 585	0	0	267 976 367	499 260 585
	Pozostałe leki	0	0	-86 493 732	-161 144 477	-86 493 732	-161 144 477
	Opieka niezwiąz. z epiz. PEX	6 379 958	11 886 353	-8 290 212	-15 445 302	-1 910 253	-3 558 949
	Leczenie epizodów PEX	1 100 330	2 049 999	-1 861 621	-3 468 344	-761 291	-1 418 345
	ZN	291 759	543 569	-239 801	-446 767	51 958	96 802
	Monitorowanie	332 391	619 270	-165 681	-308 676	166 710	310 594
	Łącznie	276 080 805	514 359 776	-97 051 047	-180 813 566	179 029 758	333 546 210

* Usunięto kategorię kosztu „przeszczep płuc”, ze względu na jej zerowe koszty wynikające z krótkiego okresu obserwacji w BIA i w konsekwencji stosunkowo niskiego wieku uwzględnionych w niej pacjentów (zwykle brak jest wtedy konieczności wykonywania tej procedury).

Wyniki dla całej wnioskowanej populacji

W przypadku uwzględnienia RSS, objęcie refundacją leku Kaftrio-Kalydeco spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. [] i ok. [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji Kaftrio-Kalydeco wyniosą ok. [] i ok. [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

W przypadku niewzględnienia RSS, objęcie refundacją leku Kaftrio-Kalydeco spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. **179 mln PLN** i ok. **333 mln PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji Kaftrio-Kalydeco wyniosą ok. **268 mln PLN** i ok. **499 mln PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

Wyniki inkrementalne (dodatkowe koszty) w podziale na poszczególne subpopulacje

Tabela 99. Zestawienie wyników inkrementalnych wpływu na budżet w zależności od kohorty [w mln zł]

Wariant	Subpopulacja						Łącznie	
	2-5 lat F/any		6-11 lat F/any		≥12 lat F/G, F/RF, F/other			
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Z RSS								
	w tym refundacja KK							
Bez RSS	60,42	112,48	89,24	166,37	29,37	54,69	179,03	333,54
	w tym refundacja KK							
	81,88	152,42	137,55	256,45	48,54	90,39	267,97	499,26

Populacja pacjentów w wieku 2-5 lat o genotypie F/any

Wielkość oszacowanej populacji w roku 1. I 2. wynosi odpowiednio 165/167 pacjentów.

W analizie z RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

W analizie bez RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o **60 423 816 PLN** i **112 476 514 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K wyniosą **81 879 883 PLN** i **152 416 125 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

Populacja pacjentów w wieku 6-11 lat o genotypie F/any

Wielkość oszacowanej populacji w roku 1. I 2. wynosi odpowiednio 276/281 pacjentów.

W analizie z RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K technologii [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.)

W analizie bez RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o **89 237 863 PLN** i **166 374 263 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K **137 552 538 PLN** i **256 451 703 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.)

Populacja pacjentów w wieku ≥12 lat o genotypach F/G, F/RF i F/other

Wielkość oszacowanej populacji w roku 1. I 2. wynosi odpowiednio 105/107 pacjentów.

W analizie z RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

W analizie bez RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o **29 371 794 PLN** i **54 694 799 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K **48 542 205 PLN** i **90 393 053 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 100. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy nie uwzględnia kosztów występujących w odległym czasie (dane pozyskano z modelu ekonomicznego stosując roczny horyzont analizy).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
(wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szybkość penetracji i przejęcie rynku zgodne z oczekiwanym.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskowany lek będzie przejmował udział technologii aktualnie refundowanych, a w przypadku populacji bez leczenia modulatorami CFTR – przejmie całość rynku
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przedstawiono warianty min-max oszacowań populacji. Nie analizowano innych parametrów niepewnych

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Struktura kalkulatora służącego oszacowaniu wpływu na budżet płatnika jest prosta i transparentna, jednocześnie wystarczająca do oceny w uwzględnionym horyzoncie analizy. Uwzględniono koszt technologii lekowych, koszty opieki niezwiązane z PEx, leczenie PEx, koszty transplantacji płuc, leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowanie skuteczności/bezpieczeństwa terapii.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla kategorii odpłatności „bezpłatnie” w art. 14 ustawy o refundacji.

Wnioskowane leki posiadają odrębne grupy limitowe (1 216.0 oraz 1 216.3), w związku z czym nie jest konieczne utworzenie nowej grupy limitowej, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego zastosowanego w analizie ekonomicznej, stąd ograniczenia dotyczące modelu ekonomicznego mogą mieć zastosowanie również w niniejszej analizie.

Wariant minimalny i maksymalny określono łącznie dla szybkości penetracji rynku i wskaźniki epidemiologiczne, co ogranicza wnioskowanie dot. wielkości populacji docelowej (zasadniczo rozrzut min-max wynosi [] chorych w roku I/II analizy, natomiast rozrzut populacji docelowej wynosi odpowiednio [] chorych).

¹⁴ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8685.html> (dostęp: 15.10.2024 r.)

Wnioskodawca w obliczeniach uwzględnił koszty stosowania leku pozyskane z globalnego modelu farmakoekonomicznego, które nie odzwierciedlają pełnych kosztów związanych z terapią modulatorami CFTR. W analizie podstawowej uwzględniono, podobnie jak w analizie ekonomicznej, koszt stosowania leków z uwzględnieniem 80% compliance, tj. redukcję przyjmowanych dawek o 20% bez wpływu na generowany efekt zdrowotny, co istotnie ogranicza możliwość wnioskowania o wpływie stosowania wszystkich modulatorów CFTR na budżet NFZ. W oszacowaniach Agencji przedstawiono wariant podstawowy analizy wnioskodawcy bez wskazanego parametru.

Zmiany obwieszczenia MZ, które nastąpiły po dacie złożenia wniosku nie miały istotnego wpływu na problem decyzyjny, stąd odstąpiono od prezentowania obliczeń własnych w danym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono oszacowania uwzględniające wariant minimalny i maksymalny populacji włączonej do programu. Poniższej przedstawiono wyniki łączne oraz stratyfikowane według populacji dla wariantu z RSS.

Populacja 2-5 lat, genotyp F/any

Tabela 101. Wyniki analizy wrażliwości - populacja 2-5 lat [w zł] (BIA wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wyniki inkrementalne	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Wariant podstawowy:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant minimalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant maksymalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Rozrzut wyników (min-max)						

Populacja 6-11 lat, genotyp F/any

Tabela 102. Wyniki analizy wrażliwości - populacja 6-11 lat [w zł] (BIA wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wyniki inkrementalne	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Wariant podstawowy:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant minimalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant maksymalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Rozrzut wyników (min-max)						

Populacja 12+ lat, genotyp F/G, F/RF, F/other

Tabela 103. Wyniki analizy wrażliwości - populacja 12+ lat [w zł] (BIA wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wyniki inkrementalne	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Wariant podstawowy:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant minimalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant maksymalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Rozrzut wyników (min-max)						

Populacja łącznie

Tabela 104. Wyniki analizy wrażliwości - populacja łączna [w zł] (obliczenia Agencji*)

Wyszczególnienie	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wyniki inkrementalne	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Wariant podstawowy:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant minimalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Wariant maksymalny:						
w tym Kaftrio/Kalydeco						
Rozrzut wyników (min-max)						

* stwierdzono niespójność między sumą wyników poszczególnych kohort a wynikiem łącznym, różnica wynosi ok. 1% (por. wyniki z rozdziału 3.4 BIA wnioskodawcy), co nie ma wpływu na wnioskowanie, przedstawiono wynik skumulowane dla kohort)

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami różnice względem analizy podstawowej wynoszą maksymalnie $\pm 10\%$.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Brak uwzględnienia parametru *compliance*

W analizie podstawowej wnioskodawcy zastosowano koszt technologii lekowych obniżony o współczynnik *compliance*, tj. korektę o procentową ilość zastosowanego leku, który określono dla iwakaftoru w monoterapii. Zgodnie z ograniczeniami wskazanymi w rozdziale 5 AWA, ze względu na istotne różnice kliniczne i techniczne stosowanych leków ekstrapolacja danych na technologię trójlekową wydaje się niezasadna. Dlatego przedstawiono dodatkowy wariant oszacowań, w których pominięto efekt wspomnianego parametru. W obliczeniach przyjęto koszt leków dla wariantu z RSS na podstawie tego samego zakresu danych, co wnioskodawca (*Results/D241:E250*). Celem przyspieszenia obliczeń w modelu wykorzystano wyłącznie 100 profili pacjentów, co należy przyjąć za aproksymację wyniku średniego (szacowanego w analizie podstawowej dla 2 000 chorych).

Tabela 105. Wyniki inkrementalne oszacowania wpływu na budżet - brak *compliance*, z RSS (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt interwencji						
Koszt komparatorów						
Koszt opieki nad pacjentem z mukowiscydozą niezwiązany z PEx						
Koszt leczenie PEx						
Koszt transplantacji płuc						
Koszt zdarzeń niepożądanych						
Koszt monitorowania						
Łącznie						
BC wnioskodawcy						
Różnica vs BC						

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami inkrementalne wydatki z budżetu płatnika będą istotnie wyższe względem wariantu podstawowego wnioskodawcy – odpowiednio o [] w roku 1. I 2. analizy. Należy również podkreślić, iż wyniki dla poszczególnych scenariuszy są istotnie wyższe ([]) względem scenariusza podstawowego wnioskodawcy, co w istotny sposób ogranicza wiarygodność oszacowań uwzględniających parametr *compliance*.

Sekwencyjność terapii LUM/IVA -> TEZ/IVA+IVA

W ramach weryfikacji przeprowadzono ocenę wpływu na budżet uwzględnienia w oszacowaniach sekwencji terapii LUM/IVA (stosowanej u dzieci od 2 r.ż.) do TEZ/IVA+IVA (stosowanej od 6 r.ż.) w populacji F/F.

W horyzoncie dwuletnim nastąpi przejście części pacjentów kwalifikowanych do stosowania LUM/IVA na terapię z tezakaftorem (TEZ/IVA+IVA). Przyjmując, iż w kohorcie 2-5 lat aktualnie znajduje się ok. 80 pacjentów, rocznie u 20 chorych nastąpi zamiana leczenia (~1,7 osób/mies.). W zakresie kosztów przyjęto miesięczną różnicę między kosztami poszczególnych schematów na podstawie modelu farmakoekonomicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej (inkrementalny koszt miesięczny TEZ/IVA+IVA vs LUM/IVA = ██████████).

Na podstawie ww. założeń oszacowano wzrost kosztów dla scenariusza istniejącego odpowiednio o ██████████ zł i ██████████ zł odpowiednio w roku 1 i 2 analizy w wariancie z RSS, co w kontekście oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym nie wpływa na wnioskowanie z analizy wpływu na budżet (marginalne obniżenie wyników inkrementalnych).

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku będzie wiązało się z istotnymi, dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego, bowiem terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA będzie obejmować szerszą populację niż technologie aktualnie refundowane, będzie również zastępować aktualną praktykę kliniczną. Głównym czynnikiem determinującym wpływ na bieżące i przyszłe wydatki będzie szybkość penetracji rynku (kwalifikacji nowych i zamiany terapii u aktualnych pacjentów) przez nową technologię.

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność dot. wielkości populacji docelowej, tj. kryterium potwierdzenia mutacji del508p przynajmniej na jednym allelu. W horyzoncie przekraczającym dwuletni okres przedstawiony w analizach nieznany jest wpływ wygaśnięcia ochrony patentowej, pojawienia się technologii alternatywnych, zmian w rejestracji wnioskowanej technologii oraz zmian legislacyjnych. Ograniczeniem jest również przyjęcie założenia o koszcie technologii wnioskowanej i komparatorów, przyjmując arbitralne założenie o *compliance* wynoszącym 80% dla wszystkich modulatorów CFTR (pomimo dostępności informacji o zużyciu leku wyłącznie dla monoterapii iwakaftorem), który znacząco obniża wyniki inkrementalne przedstawione w analizie wnioskodawcy. Alternatywne oszacowania Agencji wykazały istotnie wyższe koszty inkrementalne włączenia technologii do refundacji w populacji wnioskowanej.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie ze standardami leczenia ECFS 2022 (Sands 2024) „Pacjenci powinni odbywać wizyty kontrolne co najmniej co 3 miesiące po rozpoczęciu terapii modulatorem białka CFTR w celu monitorowania poprawy klinicznej i wykonywania badań przesiewowych w kierunku działań niepożądanych”, oraz powinno się ocenić „objawy depresji i zaburzeń lękowych (...) przed rozpoczęciem terapii przyczynowej i nie później niż 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia” (na włączenie konsultacji psychologicznej wskazał również ekspert – AWA.4231.43.2022, rozdz. 8). Dokument RBH NHS 2023 zaleca stosowanie kwestionariusze dotyczące zdrowia psychicznego i nastroju które należy wypełniać w ramach corocznego przeglądu.

Ponadto wytyczne ECSF 2022 wskazują na monitorowanie stanu odżywienia i sposobu żywienia z częstością dostosowaną indywidualnie do pacjenta, u chorych u których włączono terapię przyczynowe.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy o genotypie F508del/dowolna mutacja (F/x) (z wyłączeniem populacji ≥ 12 r.ż. o genotypie F/F, F/MF), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14-16.10.2024 przy zastosowaniu słów kluczowych Kaftrio, Trikafta. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 14 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dodatkowe korzyści uzyskiwane przez pacjentów, odpowiedź na niektóre potrzeby pacjentów, ale również wskazano na wysokie koszty leczenia, brak dowodów na skuteczność w niektórych populacjach pacjentów (szczególnie populacji poniżej 12 r.ż.) czy niepewność co do długoterminowych wyników leczenia. W trzech rekomendacjach wskazano warunki objęcia refundacją. Dokumenty niemieckiej G-Ba oceniają istnienie dodatkowe korzyści, nie zawierają rekomendacji. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 106. Rekomendacje refundacyjne dla Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (Wielka Brytania)	Leczenie CF pacjentów ≥ 2 lat z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR	Zbiorcza ocena dla iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru + iwakaftor, tezakaftoru/iwakaftoru + iwakaftor lub lumakaftoru/iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy Rekomendacja pozytywna Iwakaftor-tezakaftor-eleksakaftor (IVA-TEZ-ELX) plus iwakaftor (IVA) jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia mukowiscydozy u osób w wieku 2 lat i starszych, które mają co najmniej 1 mutację F508del w genie regulatora przewodnictwa błonowego mukowiscydozy (CFTR). (...) Wyniki badań klinicznych wskazują, że IVA-TEZ-ELX poprawia czynność płuc, wzrost i przyrost masy ciała oraz zmniejsza liczbę infekcji płuc w większym stopniu niż standardowe leczenie. Jest prawdopodobne, że korzyści te utrzymują się w trakcie leczenia. Wyniki badań klinicznych wskazują, że TEZ-IVA i LUM-IVA również poprawiają czynność płuc, wzrost i przyrost masy ciała oraz zmniejszają liczbę infekcji płuc w większym stopniu niż leczenie standardowe. Jednak krótko- i długoterminowa poprawa jest mniejsza niż w przypadku IVA-TEZ-ELX. Biorąc pod uwagę ciężkość choroby oraz jej wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej dla IVA-TEZ-ELX, LUM-IVA i TEZ-IVA mieszczą się w tym, co NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym są one zalecane.
SMC 2024 (Szkocja)	W leczeniu mukowiscydozy (CF) u pacjentów w wieku od 2 – 5 lat (granulat) oraz ≥ 6 lat (tabletki) z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR	Rekomendacja pozytywna Rekomendacja reprezentuje stanowisko Scottish Medicines Consortium i została opracowana w następstwie współpracy z NICE.
AWMSG 2024 (Walia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 2 – 5 lat (granulat) oraz ≥ 6 lat (tabletki) z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x)	Brak rekomendacji Ocena leku przez AWMSG wykluczona z powodu istniejącej rekomendacji NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2023 (Irlandia)	W leczeniu mukowiscydozy (CF) u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z mutacją F508del na jednym allelu i mutacją typu MF lub nieznaną w drugim allelu genu CFTR	Rekomendacja pozytywna warunkowa Kaftrio + iwakaftor nie jest opłacalny w cenie katalogowej w leczeniu pacjentów w – wieku od 6 - 11 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del, z mutacją typu minimalnej funkcji, albo nieznaną mutacją w genie CFTR. NCPE zaleca, aby Kaftrio w połączeniu z iwakaftorem był rozważany do refundacji, jeśli opłacalność można poprawić w stosunku do najlepszej opieki wspomagającej.
CADTH 2023 (Kanada)	W leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del w genie CFTR	Rekomendacja pozytywna warunkowa Agencja CADTH rekomenduje objęcie refundacją leku Trikafta (ELX-TEZ-IVA) warunkowo u pacjentów wieku 2 – 5 lat oraz starszych, w co najmniej jedną mutacją F508del po uwzględnieniu określonych w rekomendacji warunków, m.in. dot. obniżenia ceny leku. Warunkiem jest również ocena odpowiedzi na leczenie po roku, w której wykazana zostanie uzyskana przez pacjenta korzyść z leczenia. Uzasadnienie: W przypadku pacjentów w wieku od 2 do 5 przedstawiono wyniki 24-tyg., otwartego, niekontrolowanego badania. Wyniki sugerowały, że leczenie produktem ELX-TEZ-IVA spowodowało poprawę czynności płuc i biomarkerów mukowiscydozy oraz że leczenie było dobrze tolerowane. Badanie to zostało zaprojektowane przede wszystkim w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki ELX-TEZ-IVA, ponieważ wniosek regulacyjny opierał się na ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności z badań przeprowadzonych u starszych pacjentów z mukowiscydozą. CDEC w poprzednich rekomendacjach dla tego leku 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. Komisja stwierdza, że biorąc pod uwagę mechanizm działania i dane dotyczące skuteczności u pacjentów z mukowiscydozą w wieku pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, oczekuje się, że ELX-TEZ-IVA przyniesie korzyści pacjentom w wieku od 2 do 5 lat którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR. Przy zaproponowanych warunkach finansowania ELX-TEZ-IVA wartość ICER wskazuje na brak efektywności kosztowej. Potrzebne jest obniżenie ceny, aby ELX-TEZ-IVA został uznany za opłacalny przy progu 50 000 USD za QALY.
CADTH 2022 (Kanada)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR	Rekomendacja pozytywna warunkowa Rekomendacja zastępuje wcześniejszą rekomendację z 2021 roku. Agencja CADTH rekomenduje objęcie refundacją leku Trikafta warunkowo, po uwzględnieniu określonych w rekomendacji warunków, m.in. dot. obniżenia ceny leku. Do przedłużenia decyzji o refundacji dla pacjenta lekarz musi wykazać po upływie 6 miesięcy co najmniej jeden ze wskazanych poniżej dowodów na skuteczność terapii: poprawa wydolności płuc o $\geq 5\%$ w.n. (wartość wyjściowa powinna być określona w ciągu 3 miesięcy przed leczeniem ELX/TEZ/IVA + IVA); zmniejszenie całkowitej liczby dni wymagających stosowania leczenia zaostrzeń płucnych antybiotykami doustnymi i/lub dożylnymi w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA lub zmniejszenie całkowitej liczby zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania leczenia antybiotykami doustnymi i/lub dożylnymi w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA ; zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z mukowiscydozą w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA ; brak spadku wskaźnika BMI w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości wyjściowej; poprawa o ≥ 4 punkty wyniku CFQ-RRD. Uzasadnienie: w czterech podwójnie zaślepionych badaniach RCT u pacjentów od 12 r.ż. 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. Dla populacji w wieku 6 – 11 przedstawiono jedno badanie RCT, również wskazujące na dodatkowe korzyści wynikające z leczenia. Biorąc pod uwagę wszystkie dowody, CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) stwierdził, że terapia lekiem Trikafta odpowiada na niektóre z zidentyfikowanych potrzeb pacjentów, takie jak zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych mukowiscydozy, poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, poprawa wydolności płuc i poprawa stanu odżywienia. Przy zaproponowanych warunkach finansowania ELX-TEZ-IVA wartość ICER wskazuje na brak efektywności kosztowej. Potrzebne jest obniżenie ceny o co najmniej 90%, aby ELX-TEZ-IVA został uznany za opłacalny przy progu 50 000 USD za QALY.
CADTH 2021 (Kanada)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR	Dokument zastąpiony przez rekomendację CADTH 2022

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024 (Francja)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR	<p>Opinia pozytywna Opinia z dn. 10.04.2024 dot. rozszerzenia wskazania Korzyść bezwzględna (SMR) – istotna (important) - Rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu KAFTRIO (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, granulat) w połączeniu z KALYDECO (iwakaftor, granulat) są istotne w wskazaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Dodatkowa korzyść kliniczna względem aktualnej praktyki (ASMR) – - Podobnie jak u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, KAFTRIO + KALYDECO zapewnia znaczącą poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR II) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR oraz z mutacją genu CFTR o minimalnej funkcji. - Podobnie jak u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, KAFTRIO + KALYDECO zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR oraz mutacji funkcji resztkowej lub mutacji bramkującej. Rekomendowany poziom refundacji – 65%</p>
HAS 2022 (Francja)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR	<p>Opinia pozytywna Opinia z dn. 11.05.2022 dot. rozszerzenia wskazania Korzyść bezwzględna (SMR) – istotna - Rzeczywiste korzyści zapewniane przez skojarzenie KAFTRIO (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) + KALYDECO (iwakaftor) są istotne we wskazaniu do leczenia pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del genu CFTR. Dodatkowa korzyść kliniczna względem aktualnej praktyki (ASMR) - znaczną poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR II) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją genu CFTR o minimalnej funkcji. - niewielka poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR oraz nosiciele mutacji funkcji resztkowej lub tak zwanej mutacji „bramkowania”. Rekomendowany poziom refundacji – 65%</p>
HAS 2021 (Francja)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych z mutacją F508del oraz mutacją typu funkcji resztkowej (RF), typu bramkującego (G) genu CFTR	<p>Opinia pozytywna Opinia z dn. 27.10.2021 dot. rozszerzenia wskazania refundacyjnego. Korzyść bezwzględna (SMR) – istotna (important) - Komisja uważa, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku KAFTRIO (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) w skojarzeniu z lekiem KALYDECO (iwakaftor) są znaczne w rozszerzanych wskazaniach. Dodatkowa korzyść kliniczna względem aktualnej praktyki (ASMR) – niewielka (minor) Rozważając: <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie klinicznie istotnej korzyści ze stosowania leku KAFTRIO (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) w skojarzeniu z lekiem KALYDECO (iwakaftor) w badaniu z randomizacją, podwójnie ślepą próbą kontrolowaną w porównaniu z klinicznie istotnymi lekami porównawczymi (iwakaftor lub tezakaftor/iwakaftor) pod względem poprawy FEV1 w 8. tygodniu (średnia różnica wewnątrz grupy +3,7 punktu, CI95% [2,8; 4,6], $p < 0,0001$ w porównaniu z wartością wyjściową), • wykazanie korzyści biologicznych w zakresie stężenia chlorków w pocie (klasyfikowany drugorzędny punkt końcowy) wraz z wykazaną dodatkową wielkością efektu w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami, które same w sobie zapewniły znaczący postęp w leczeniu mukowiscydozy, • profil bezpieczeństwa potrójnej terapii, który wydaje się być korzystny, • częściowo zaspokojona potrzeba medyczna w ocenianym wskazaniu, Pomimo: <ul style="list-style-type: none"> • brak solidnych dowodów na wpływ potrójnej terapii na jakość życia, Komisja uznaje, że terapia Kaftrio + Kalydeco zapewnia niewielką poprawę w zakresie rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR IV) w porównaniu do aktywnych komparatorów (IVA dla populacji z mutacją bramkującą, i TEZ/IVA w populacji z mutacją typu RF) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR. Rekomendowany poziom refundacji – 65%</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituutn nderland, ZIN 2022a (Holandia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat heterozygotycznych z mutacją F508del oraz drugą mutacją typu funkcji resztkowej lub typu bramkującego lub nieznaną mutacją genu CFTR	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia zaleca Ministrowi zmianę warunków dotyczących preparatu eleksakaftor/tezakaftor/iwakafator oraz iwakafator zgodnie z poniższymi wytycznymi i rozszerzenie ich o ocenione wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaftrio - w skojarzeniu z iwakafotorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku 12 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del w genie CFTR. - Kalydeco - w skojarzeniu z eleksakaftorem/tezakaftorem/iwakafotorem u pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku 12 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del w genie CFTR. <p>Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca również, aby terapia skojarzona była regularnie oceniana na podstawie kryteriów rozpoczęcia i zakończenia ustalonych przez stowarzyszenie lekarzy.</p>
Zorginstituutn nderland, ZIN 2022b (Holandia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat do 11 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia zaleca Ministrowi zmianę warunków dotyczących preparatu eleksakaftor/tezakaftor/iwakafator oraz iwakafator zgodnie z poniższymi wytycznymi i rozszerzenie ich o ocenione wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaftrio - Tylko w skojarzeniu z iwakafotorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del w genie CFTR. - Kalydeco - w skojarzeniu z eleksakaftorem/tezakaftorem/iwakafotorem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del w genie CFTR. <p>Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca również, aby terapia skojarzona była regularnie oceniana na podstawie kryteriów rozpoczęcia i zakończenia ustalonych przez stowarzyszenie lekarzy.</p>
PBAC 2024 (Australia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 2 – 5 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/jakakolwiek mutacja)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>We wniosku tym populacja docelowa została podzielona na sześć subpopulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F); • pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR oraz <ul style="list-style-type: none"> ○ z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF); ○ z mutacją bramkowania (F/G); ○ z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF); ○ z mutacją R117H (F/R117H); ○ u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowano (F/x). <p>Jako komparatory wskazano: BSC dla populacji 6 – 11 lat o profilu F/MF, F/RF, F/R117H i F/x, LUM/IVA dla populacji F/F, oraz IVA+BSC dla F/G.</p> <p>PBAC zalecił, aby ograniczenie dla eleksakaftor/ tezakaftor/ iwakafator (ELX/TEZ/IVA) zostało rozszerzone o leczenie mukowiscydozy (CF) u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie regulatora przewodnictwa błonowego mukowiscydozy (CFTR). PBAC zauważył, że przedstawione dowody nie mogą dokładnie określić ilościowo korzyści z leczenia pacjentów ELX/TEZ/IVA od młodszego wieku, ale uznał, że leczenie od młodszego wieku może być korzystne. PBAC uznał, że ELX/TEZ/IVA będzie prawdopodobnie opłacalny dla tej populacji przy tej samej cenie jednostkowej, co na obecnej liście PBS (tj. ceny dla pacjentów w wieku powyżej 6 lat).</p> <p>PBAC zauważa, że w zgłoszeniu przedstawiono jedno badanie jednoramienne u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat oceniające bezpieczeństwo i skuteczność granulatu ELX/TEZ/IVA u pacjentów z genotypami F/F i F/MF oraz badanie przedłużone (PBAC zauważa, że leczenie ELX/TEZ/IVA spowodowało poprawę od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w zakresie wyników chlorku potu, wskaźnika klirensu płucnego i parametrów wzrostu, jednak procentowy wskaźnik ppFEV1 nie był zbierany w badaniach ze względu na trudności w przeprowadzaniu pomiarów spirometrycznych u małych dzieci). PBAC zaznacza również, że w zgłoszeniu nie przedstawiono żadnych dowodów klinicznych dla populacji F/RF, F/G lub F/R117H w żadnej grupie wiekowej. Jednakże, zgodnie z rozważaniami dot. pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (PBAC 2023), PBAC uznał, że wyniki badań u pacjentów w wieku ≥ 12 lat potwierdzają prawdopodobne korzyści ze stosowania ELX/TEZ/IVA w młodszej grupie wiekowej. Uznano za uzasadnione twierdzenie, że ELX/TEZ/IVA ma porównywalne bezpieczeństwo z wyznaczonymi komparatorami w populacji w wieku od 2 do 5 lat.</p>
PBAC 2023 (Australia)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 – 11 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/jakakolwiek mutacja)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>We wniosku tym populacja docelowa została podzielona na sześć subpopulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F); • pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR oraz <ul style="list-style-type: none"> ○ z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF);

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> o z mutacją bramkowania (F/G); o z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF); o z mutacją R117H (F/R117H); o u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana (F/x). <p>Jako komparatory wskazano: BSC dla populacji 6 – 11 lat o profilu F/MF, F/RF, F/R117H i F/x, LUM/IVA dla populacji F/F, oraz IVA+BSC dla F/G.</p> <p>PBAC zalecił elexacaftor/ tezacaftor/ ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie (CFTR). PBAC zauważył, że przedstawione dowody nie mogą dokładnie określić ilościowo korzyści z leczenia pacjentów ELX/TEZ/IVA od młodszego wieku, ale uznano, że leczenie od młodszego wieku może być korzystne. PBAC uznał, że ELX/TEZ/IVA będzie prawdopodobnie opłacalny dla tej populacji przy cenie jednostkowej nie wyższej niż obecna (jak dla pacjentów w wieku powyżej 12 lat), zgodnie z propozycją sponsora w odpowiedzi do PBAC. PBAC zalecił, aby rozszerzona populacja została uwzględniona w istniejącym porozumieniu o podziale ryzyka dla ELX/TEZ/IVA, LUM/IVA i TEZ/IVA.</p> <p>PBAC zauważył, że w zgłoszeniu nie przedstawiono dowodów dla populacji F/RF, F/G lub F/R117H w wieku od 6 do 11 lat, ale uznano, że wyniki badań u pacjentów w wieku ≥12 lat potwierdzają prawdopodobną korzyść ze stosowania ELX/TEZ/IVA w młodszej grupie wiekowej. PBAC uznał, że wielkość korzyści z rozpoczęcia stosowania ELX/TEZ/IVA przed 12. rokiem życia nie była możliwa do określenia ilościowego na podstawie dostępnych danych; przyznał jednak, że zapobieganie pogorszeniu czynności płuc w młodszym wieku może być korzystne. Uznano za zasadnione twierdzenie, że ELX/TEZ/IVA ma porównywalne bezpieczeństwo z wyznaczonymi komparatorami w populacji w wieku od 6 do 11 lat.</p>
<p>PBAC 2021 (Australia) (PBAC 2021a).</p>	<p>Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku ≥12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/jakakolwiek mutacja)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>We wniosku tym populacja docelowa została podzielona na pięć subpopulacji: pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją bramkowania (F/G); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF); pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/jeszcze nie scharakteryzowana).</p> <p>Jako komparatory wskazano: TEZ/IVA + IVA (Symdeko®) w subpopulacji F/F; TEZ/IVA + IVA (Symdeko®) w subpopulacji F/RF; IVA (Kalydeco®) w subpopulacji F/G; BSC w subpopulacji F/MF i subpopulacji F/ jeszcze nie scharakteryzowana.</p> <p>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.</p> <p>Agencja PBAC odroczyła wydanie rekomendacji dla refundacji terapii lekiem Trikafta we wnioskowanej populacji, jednocześnie wskazując, że wykazano wyższą skuteczność dla niektórych subpopulacji (zwłaszcza F/MF) i zaznaczając, że wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po 48 tygodniu terapii obciążone są niepewnością, jednak w tej sytuacji pomocne może być wdrożenie Managed Access Program (MAP), zbliżonego do stosowanych już w przypadku innych modulatorów CFTR. Decyzja o odroczeniu wydania rekomendacji była podyktowana chęcią umożliwienia współpracy z Wnioskodawcą w celu dostosowania proponowanych warunków objęcia finansowaniem terapii ELX/TEZ/IVA + IVA oraz związanych z tym kosztów i kosztów finansowania MAP oraz wypracowania ustaleń dotyczących instrumentów podziału ryzyka (RSA) wpływających na uzyskanie efektywności kosztowej wobec zdefiniowanych komparatorów.</p> <p>W czerwcu 2021 r. Wnioskodawca przedłożył PBAC „propozycję do dyskusji”, co w ocenie PBAC nie stanowiło formalnego wniosku, jednak po części odpowiadało na uwagi zgłaszane przez PBAC w poprzednich ocenach.</p> <p>W lipcu 2021 PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF). Decyzję tą argumentowano faktem niedostosowania analiz (i nieprzedłożenia ich w ramach formalnego wniosku) do uwag PBAC. Mając na celu umożliwienie dostępu do leczenia przynajmniej u części pacjentów i kierując się pragmatyzmem, PBAC zaakceptował analizy dla subpopulacji F/MF, uznając, że przedłożona wcześniej dokumentacja dla tej subpopulacji dotycząca oszacowań efektywności kosztowej jest najbardziej zbliżona do oczekiwań PBAC. Jednocześnie wyrażono oczekiwanie, że Wnioskodawca będzie dalej pracował nad analizami dla całej populacji F/x. (PBAC 2021)</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>W grudniu 2021 r. przedłożono do oceny analizy prowadzone w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x). W ramach wniosku przedstawiono wyniki trzeciej analizy interim z badania VX17-445-105, z okresu do 120 tygodni u pacjentów z populacji F/MF i do 100 tygodni u pacjentów z F/F, które wskazują na długoterminowe korzyści z zastosowania leczenia ELX/TEZ/IVA + IVA u pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR. Na podstawie przedstawionych wyników oraz po przeprowadzonych negocjacjach cenowych PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania leku Trikafta w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x).</p>
<p>PTAC 2023 (Nowa Zelandia)</p>	<p>Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del, lub z mutacją G551D, lub inną która reaguje na lek, w genie CFTR</p>	<p>Decyzja pozytywna</p> <p>Eleksakaftor z tezakaftorem i iwakaftorem (Trikafta) będzie finansowany dla osób w wieku 6 lat i starszych chorych na mukowiscydozę, zgodnie z kryteriami kwalifikowalności, od 1 kwietnia 2023 r. Zostanie zastosowany poufny rabat, który obniży cenę netto.</p> <p>Komitet zauważa wczesne dowody korzyści ELX/TEZ/IVA i uznaje korzyści wczesnego leczenia mukowiscydozy w zapobieganiu długoterminowym następstwom, jednak uznał, że istnieje znaczna niepewność co do długoterminowych wyników, których można oczekiwać w przypadku ELX/TEZ/IVA, oraz wysokich kosztów ELX/TEZ/IVA.</p>
<p>G-Ba 2024 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie CF u pacjentów wieku 2 – 5 lat w populacjach o określonych profilach genetycznych</p>	<p>Oceny dodatkowej korzyści G-BA z 16 maja 2024 r.</p> <p><u>Populacja F/F (G-Ba 2024a)</u></p> <p>W dokumencie wskazano na istnienie <u>niewymiernej dodatkowej korzyści</u>. Jako komparator wskazano terapię LUM/IVA</p> <p>W celu oceny korzyści firma farmaceutyczna przedstawiła jednoramienne, otwarte badanie fazy III VX20-445-111 i dodatkowo przeniosła wyniki badań nad IVA/TEZ/ELX u starszych pacjentów z mukowiscydozą i tą samą mutacją na dzieci w wieku od 2 do ≤ 5 lat (badanie VX18-445-106 u dzieci w wieku od 6 do ≤ 11 lat i badanie VX18-445-109 u pacjentów w wieku 12 lat i starszych; wyniki te zostały już ocenione przez G-BA). Na podstawie tych badań G-BA wskazała na istnienie niekwantyfikowalnej dodatkowej korzyści u dzieci w wieku od 6 do ≤ 11 lat oraz wskazanie dużej dodatkowej korzyści u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, w każdym przypadku w porównaniu z lumakaftorem/ iwakaftorem.</p> <p>W kontekście porównywalnego obrazu klinicznego, postępującego przebiegu choroby i ograniczeń w prowadzeniu badań klinicznych, G-BA stwierdza, że zakłada się możliwość przeniesienia dodatkowych korzyści ze stosowania IVA/TEZ/ELX ze starszych pacjentów na dzieci w wieku od 2 do ≤ 5 lat, które mają być brane pod uwagę w niniejszym dokumencie. Ze względu na niepewność spowodowaną przeniesieniem dodatkowej korzyści na młodszą populację, można wskazać na istnienie niewymiernej dodatkowej korzyści.</p> <p><u>Populacja F/MF (G-Ba 2024b)</u></p> <p>W dokumencie wskazano na istnienie <u>niewymiernej dodatkowej korzyści</u>. Jako komparator wskazano terapię BSC</p> <p>W celu oceny korzyści firma farmaceutyczna przedstawiła jednoramienne, otwarte badanie fazy III VX20-445-111 i dodatkowo przeniosła wyniki badań nad IVA/TEZ/ELX u starszych pacjentów z mukowiscydozą i tą samą mutacją na dzieci w wieku od 2 do ≤ 5 lat (badanie VX19-445-116 u dzieci w wieku od 6 do ≤ 11 lat i badanie VX17-445-102 u pacjentów w wieku 12 lat i starszych; wyniki te zostały już ocenione przez G-BA). Na podstawie tych badań G-BA wskazała na istnienie niekwantyfikowalnej dodatkowej korzyści u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, w porównaniu z BSC.</p> <p>W kontekście porównywalnego obrazu klinicznego, postępującego przebiegu choroby i ograniczeń w prowadzeniu badań klinicznych, G-BA stwierdza możliwość przeniesienia dodatkowych korzyści ze stosowania IVA/TEZ/ELX ze starszych pacjentów na dzieci w wieku od 2 do ≤ 5 lat, które mają być brane pod uwagę w niniejszym dokumencie. Ze względu na niepewność spowodowaną przeniesieniem dodatkowej korzyści na młodszą populację, można wskazać na istnienie niewymiernej dodatkowej korzyści.</p> <p><u>Populacja F/RF (G-Ba 2024c)</u></p> <p>W dokumencie wskazano, że <u>dodatkowa korzyść nie została udowodniona</u>. Jako komparator wskazano terapię BSC.</p> <p>Do oceny korzyści terapii IVA/TEZ/ELX + IVA, nie przedstawiono bezpośrednich badań porównujących z odpowiednim komparatorem w ocenianym wskazaniu. Przeniesienie dodatkowej korzyści na podstawie informacji dostarczonych przez firmę</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>farmaceutyczną nie jest możliwe ani z pacjentów z odmiennym typem mutacji, ani ze starszych pacjentów na populację w obecnym wskazaniu terapeutycznym.</p> <p>W ogólnej ocenie nie udowodniono dodatkowych korzyści dla dzieci w wieku od 2 do ≤5 lat z mukowiscydozą, które są heterozygotyczne dla mutacji F508del w genie CFTR i są nosicielami mutacji funkcji resztkowej na drugim allelu.</p> <p><u>Populacja F/G (G-Ba 2024d)</u> W dokumencie wskazano, że <u>dodatkowa korzyść nie została udowodniona</u>. Jako komparator wskazano terapię iwakaftorem. Do oceny korzyści terapii IVA/TEZ/ELX + IVA, nie przedstawiono bezpośrednich badań porównujących z odpowiednim komparatorem w ocenianym wskazaniu. Przeniesienie dodatkowej korzyści na podstawie informacji dostarczonych przez firmę farmaceutyczną nie jest możliwe ani z pacjentów z odmiennym typem mutacji, ani ze starszych pacjentów na populację w obecnym wskazaniu terapeutycznym. Dlatego w ogólnej ocenie nie udowodniono dodatkowych korzyści dla dzieci w wieku od 2 do ≤5 lat z mukowiscydozą, które są heterozygotyczne dla mutacji F508del w genie CFTR i są nosicielami mutacji bramkującej (w tym R117H na drugim allelu).</p> <p><u>Populacja F/inne (G-Ba 2024e)</u> W dokumencie wskazano, że <u>dodatkowa korzyść nie została udowodniona</u>. Jako komparator wskazano terapię BSC Do oceny korzyści terapii IVA/TEZ/ELX + IVA, nie przedstawiono bezpośrednich badań porównujących z odpowiednim komparatorem w ocenianym wskazaniu. Przeniesienie dodatkowej korzyści na podstawie informacji dostarczonych przez firmę farmaceutyczną nie jest możliwe ani z pacjentów z odmiennym typem mutacji, ani ze starszych pacjentów na populację w obecnym wskazaniu terapeutycznym. W ogólnej ocenie nie udowodniono zatem dodatkowej korzyści u dzieci z mukowiscydozą w wieku od 2 do ≤5 lat, które są heterozygotyczne pod względem mutacji F508del w genie CFTR i są nosicielami mutacji na drugim allelu, która nie jest minimalną funkcją, brankowaniem (w tym R117H) lub mutacją funkcji resztkowej, lub u których mutacja na drugim allelu jest nieznaną (inne mutacje).</p>
G-Ba 2022 (Niemcy)	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 – 11 w populacjach o określonych profilach genetycznych	<p>Oceny dodatkowej korzyści G-BA z 4 sierpnia 2022 r.</p> <p><u>Populacja F/F (G-Ba 2022a)</u> W dokumencie wskazano na istnienie <u>niewymiernej dodatkowej korzyści</u>. Jako komparator wskazano terapię skojarzoną TEZ/IVA+IVA oraz LUM/IVA. Firma farmaceutyczna nie przedstawia żadnych bezpośrednich badań porównawczych. Przedstawia jednoramienne, otwarte badanie fazy III VX18-445-106 i dodatkowo przenosi wyniki badania VX18-445-109, które zostało już ocenione przez G-BA, u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z mukowiscydozą, którzy są homozygotyczni dla mutacji F508del na pacjentów w wieku od 6 do 11 lat. Ponadto przedstawiono nieskorygowane pośrednie porównanie poszczególnych ramion badania, a także pośrednie porównanie skorygowane o różne mutacje, z których żadne nie jest odpowiednie do uzyskania dodatkowych korzyści. G-BA stwierdza, że zakłada się możliwość przeniesienia dodatkowych korzyści ze stosowania IVA/ TEZ/ ELX + IVA z młodzieży w wieku 12 lat i starszej (uchwała z dnia 18 lutego 2021 r.) na dzieci w wieku od 6 do 11 lat z mukowiscydozą, szczególnie w kontekście porównywalnego obrazu klinicznego, postępującego przebiegu choroby i ograniczeń w prowadzeniu badań klinicznych w tej grupie wiekowej. Ze względu na niepewność spowodowaną przeniesieniem dodatkowej korzyści na młodszą populację, można wskazać na istnienie (ang. hint) dotyczącą niewymiernej dodatkowej korzyści.</p> <p><u>Populacja F/MF (G-Ba 2022b)</u> W dokumencie wskazano na <u>znaczne dodatkowe korzyści</u>. Jako komparator wskazano terapię BSC. Firma przedstawiła wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III VX19-445-116, w którym stosowano IVA/ TEZ/ ELX + IVA + BSC lub placebo + BSC przez okres 24 tygodni. W ogólnej ocenie wyników badania stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść IVA/ TEZ/ ELX + IVA w punktach końcowych zaostżeń płucnych, LC12.5, BMI i BMI z score, w domenach CFQ-R w kategoriach zachorowalności (układ oddechowy i objawy żołądkowo-jelitowe) i jakości życia (ograniczenia społeczne), a także dla punktu końcowego bólu brzucha. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami leczonymi w punktach końcowych dotyczących śmiertelności, pozostałych domen CFQ-R i ogólnej oceny działań niepożądanych. Podsumowując, dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat z mukowiscydozą, które są heterozygotyczne dla mutacji mutacji F508del w genie CFTR i są nosicielami mutacji o</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>minimalnej funkcji na drugim allelu, istnieje wskazanie na znaczną dodatkową korzyść ze stosowania IVA/ TEZ/ ELX + IVA w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą BSC. odpowiednią terapią porównawczą BSC.</p> <p><u>Populacja F/RF (G-Ba 2022c)</u> W dokumencie wskazano, że <u>dodatkowa korzyść nie została udowodniona</u>. Jako komparator wskazano terapię TEZ/IVA+IVA. Do oceny korzyści terapii IVA/TEZ/ELX + IVA, nie przedstawiono bezpośrednich badań porównujących z odpowiednim komparatorem w ocenianym wskazaniu. Przeniesienie dodatkowej korzyści na podstawie informacji dostarczonych przez firmę farmaceutyczną nie jest możliwe ani z pacjentów z odmiennym typem mutacji, ani ze starszych pacjentów na populację w obecnym wskazaniu terapeutycznym. W związku z tym ogólna ocena nie wykazuje żadnych dodatkowych korzyści dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat z mukowiscydozą, które są heterozygotyczne pod względem mutacji F508del w genie CFTR i są nosicielami mutacji funkcji rezydualnej na drugim allelu.</p> <p><u>Populacja F/G (włączając R117H) (G-Ba 2022d)</u> W dokumencie wskazano, że <u>dodatkowa korzyść nie została udowodniona</u>. Jako komparator wskazano terapię iwakaftorem. Do oceny korzyści terapii IVA/TEZ/ELX + IVA, nie przedstawiono bezpośrednich badań porównujących z odpowiednim komparatorem w ocenianym wskazaniu. Przeniesienie dodatkowej korzyści na podstawie informacji dostarczonych przez firmę farmaceutyczną nie jest możliwe ani z pacjentów z odmiennym typem mutacji, ani ze starszych pacjentów na populację w obecnym wskazaniu terapeutycznym. W związku z tym ogólna ocena nie wykazuje żadnych dodatkowych korzyści dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat z mukowiscydozą, które są heterozygotyczne pod względem mutacji F508del w genie CFTR i są nosicielami mutacji brakującej (w tym R117H) na drugim allelu.</p> <p><u>Populacja F/inne (G-Ba 2022e)</u> W dokumencie wskazano, że <u>dodatkowa korzyść nie została udowodniona</u> Jako komparator wskazano terapię BSC. Do oceny korzyści terapii IVA/TEZ/ELX + IVA, nie przedstawiono bezpośrednich badań porównujących z odpowiednim komparatorem w ocenianym wskazaniu. Dodatkowa korzyść z IVA/TEZ/ELX + IVA w porównaniu z odpowiednią terapią nie została udowodniona. Biorąc pod uwagę dostępne dowody na korzyść medyczną IVA/TEZ/ELX + IVA, progresję choroby oraz oświadczenia towarzyszących naukowo-medycznych dotyczące obecnych realiów opieki, IVA/TEZ/ELX + IVA może być odpowiednią opcją terapeutyczną dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są heterozygotyczne pod względem mutacji F508del w genie CFTR i wykazują inną/nieznaną mutację na drugim allelu u poszczególnych pacjentów..</p>
G-BA 2021c (Niemcy) 2021	Leczenie CF u pacjentów wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF)	Ocena G-BA W dokumencie z 19 listopada 2021 r. <u>wskazano na brak dodatkowych korzyści</u> Wnioskodawca przedłożył do ocena wyniki badania VX18-445-104, z 8-tygodniowym okresem leczenia. Jako komparator wskazano terapię skojarzoną TEZ/IVA + IVA. W ocenie IQWiG tak krótki okres obserwacji jest niewystarczający do oceny efektów leczenia w przypadku chorób przewlekłych do których należy mukowiscydoza, a uzyskane wyniki mogą nie utrzymywać się w dłuższym okresie. 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.
G-BA 2021a (Niemcy)	Leczenie CF u pacjentów wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (F/G), w tym mutacją R117H	Ocena G-BA W dokumencie z 19 listopada 2021 r. G-BA <u>wskazuje na brak dodatkowych korzyści</u> Ocena oparto na wynikach badania VX18-445-104, a jako komparator wskazano IVA Tak jak w przypadku oceny w populacji wieku co najmniej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF) powtórzono tą samą argumentację i tym wydano ocenę o braku dodatkowych korzyści klinicznych.
G-BA 2021b (Niemcy)	Leczenie CF pacjentów ≥ 12 lat, heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako	Ocena G-BA W dokumencie z 19 listopada 2021 r. <u>wskazano na brak dodatkowych korzyści</u> 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

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/jeszcze nie scharakteryzowana)	na uzyskanie dodatkowej korzyści klinicznej, które następnie można ekstrapolować na populację F/jeszcze nie scharakteryzowana.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 107. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Kaftrio w postaci tabletek

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka

*nie dotyczy opakowania Kaftrio tabl. 37,5 mg + 25 mg + 50 mg,

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kaftrio w postaci tabletek w dawce 75 mg + 50 mg + 100 mg jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych (w dawce 37,5 mg + 25 mg + 50 mg jest finansowany w 22 krajach,). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi . W większości krajów nie ma ograniczeń refundacji w zakresie zarejestrowanych wskazań. W stosowane . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 108. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Kaftrio w postaci granulatu

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	[REDACTED]	[REDACTED]	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	■
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kaftrio w postaci granulatu jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]. W [REDACTED] finansowanie jest ograniczone do [REDACTED]. W [REDACTED] krajach [REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 109. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Kalydeco w postaci tabletek w dawce 150 mg

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	■

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	[Redacted]	[Redacted]	
Estonia	[Redacted]	[Redacted]	■
Finlandia	[Redacted]	[Redacted]	■
Francja	[Redacted]	[Redacted]	■
Grecja	[Redacted]	[Redacted]	■
Hiszpania	[Redacted]	[Redacted]	■

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	[Redacted]	[Redacted]	
Holandia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Irlandia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Islandia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liechtenstein	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Litwa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	[Redacted]	[Redacted]	
Rumunia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Słowacja	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Słowenia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Szwajcaria	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Szwecja	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Węgry	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kalydeco w formie tabletek 150 mg jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]. W większości krajów nie ma ograniczeń refundacji w zakresie zarejestrowanych wskazań. W [REDACTED] krajach [REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 110. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Kalydeco w postaci tabletek 75 mg

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Hiszpania	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Holandia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Irlandia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Islandia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liechtenstein	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Litwa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Luksemburg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łotwa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	[Redacted]	[Redacted]	
Malta	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Niemcy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Norwegia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Portugalia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Rumunia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kalydeco w formie tabletek 75 mg jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [redacted]. W większości krajów nie ma ograniczeń refundacji w zakresie zarejestrowanych wskazań. W [redacted] krajach [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 111. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Kalydeco w postaci granulatu

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania			■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja			■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia			■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy			■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja			■

Państwo	Wskazania refundacyjne	Poziom i warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kalydeco w formie granulatu (obie dawki) jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]. We [REDACTED] refundacja jest ograniczona [REDACTED]. W [REDACTED] krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.07.2024 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją w ramach programu lekowego produktów leczniczych:

- Kalydeco (Ivacaftor) Granulat w saszetce, 75 mg, 28 saszetka, GTIN: 00351167174302,
- Kalydeco (Ivacaftor), Granulat w saszetce, 59,5 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167175309,
- Kalydeco (Ivacaftor), Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503,
- Kalydeco (Ivacaftor), Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201,
- Kaftrio (Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor), Granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167172704,
- Kaftrio (Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor), Granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167173305,
- Kaftrio (Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor), Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167149409,
- Kaftrio (Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor), Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167143902.

Wnioskowana zmiana w programie lekowym polega na rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco na pacjentów z obecnością mutacji genu CFTR F508del na jednym allelu i mutacją dowolnego typu na drugim allelu (F/x) oraz o objęciu refundacją pacjentów od 2 r.ż. o profilu mutacji CFTR F/x. Aktualnie terapia jest refundowana dla pacjentów od 12 r.ż. homozygotycznych F/F lub heterozygotycznych F/MF (F508del/ mutacja „minimalnej funkcji”).

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza to genetycznie uwarunkowana choroba wynikająca z zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych, dotycząca głównie układów oddechowego i pokarmowego. Przyczyną są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR, które jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów. W Polsce żyje >1 500 chorych na CF, w tym >500 w wieku >18 lat. Najczęstsza (~66% zmutowanych alleli) z >2000 opisanych wariantów genu CFTR to F508del. Średni wiek w chwili śmierci wynosi w Polsce ~25 lat. W Polsce dorośli stanowią >33% chorych, podczas gdy w USA >48%, a w Wielkiej Brytanii >55%. Ponieważ najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa, wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV1) mają największą wartość rokowniczą.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał leki obecne refundowane w ramach PL B.112. dodane do standardowego leczenia, oraz standardowe leczenie dla subpopulacji nieobjętych programem. Wybór znajduje potwierdzenie w opinii eksperta i wytycznych klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W podsumowaniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe o wadze krytycznej i wysokiej dla niniejszego problemu zdrowotnego wg klasyfikacji GRADE. Należy mieć na uwadze, że w przypadku niektórych wnioskowanych subpopulacji brak jest badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji, dlatego wnioskodawca przedstawił wyniki badań dla innej subpopulacji (pod kątem wieku lub genotypu). Brak takich badań stwierdzono dla grupy wiekowej 2 – 5 lat z genotypami F/RF, F/G i F/inna, dla grupy wiekowej 6 – 11 lat z genotypami F/RF, F/G i F/inna i dla grupy wiekowej ≥12 lat z genotypem F/inna.

Populacja w wieku 2-5 lat

Genotyp F/F

Zestawiono jedynie wyniki obu badań jednoramiennych (AURORA 2-5 i McNamara 2019) ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do redukcji stężenia chlorku w pocie SwCl (-70 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość ta przekroczyła próg MCID równy 10 mmol/l. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą redukcję stężenia chlorku w pocie (-31,7 mmol/l) po 24 tyg.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmniejszenia wskaźnika klirensu płucnego $LCI_{2.5}$ o 0,89 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą poprawę w zakresie $LCI_{2.5}$ (-0,58 jednostek) po 24 tyg. W przypadku obu leków wartości nie przekroczyły progu istotności klinicznej wynoszącego 1 jednostkę. $LCI_{2.5}$ stanowił badawczy punkt końcowy i oceniano był tylko u uczestników w wieku >3 lat.

Genotyp F/MF

Uwzględniono jedynie badanie dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5), w związku z czym, przedstawiono wyłącznie wyniki w grupie przyjmującej IVA/TEZ/ELX+IVA.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do znaczącej poprawy w zakresie stężenia SwCl dla wnioskowanej technologii (-52,6 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość przekroczyła próg MCID równy 10 mmol/l.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmniejszenia $LCI_{2.5}$ o 0,82 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia, jednak wartość ta nie przekroczyła założonego progu istotności klinicznej wynoszącego 1 jednostkę. Wskaźnik $LCI_{2.5}$ oceniano tylko u uczestników w wieku >3 lat.

Genotyp F/F oraz F/MF

Uwzględniono jedynie badanie dla ocenianej interwencji (AURORA 2-5), w związku z czym przedstawiono wyłącznie wyniki w grupie przyjmującej IVA/TEZ/ELX+IVA. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla fazy przedłużonej z badania AURORA 2-5 OLE.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do redukcji stężenia SwCl (-57,9 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość ta przekroczyła próg MCID równy 10 mmol/l. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą redukcję stężenia chlorku w pocie (-31,7 mmol/l) po 24 tyg.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do zmniejszenia $LCI_{2.5}$ o 0,83 jednostek w stosunku do wartości wyjściowej, co wskazuje na poprawę czynności płuc u dzieci w okresie leczenia. Natomiast dane dla komparatora (LUM/IVA) wskazują na mniejszą poprawę w zakresie $LCI_{2.5}$ (-0,58 jednostek) po 24 tyg. W przypadku obu leków wartości nie przekroczyły progu istotności klinicznej wynoszącego 1 jednostkę.

Wskaźnik częstości zaostrzeń płuc (PEX) wśród pacjentów w wieku 2-5 lat w badaniu AURORA 2-5 wyniósł 0,32/rok.

W badaniu oceniano również parametry związane z BMI, które w trakcie badania pozostawały na prawidłowym poziomie.

Wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji - 96 tyg. (Goralski 2024) wykazały, że zmniejszenie stężenia chlorku potu i $LCI_{2.5}$ obserwowane w badaniu macierzystym utrzymywało się do 96. tyg. badania rozszerzonego. Pomiary wzrostu pozostały stabilne do 96. tyg. Średnia (SE) bezwzględna zmiana z-score wzrostu w 96. tyg. wyniosła -0,20 (0,06). Średnia (SD) bezwzględna zmiana stężenia elastazy-1 w kale w 96. tyg. wyniosła 84,2 (135,4) $\mu\text{g/g}$; 9 z 70 dzieci (12,9%) miało wartości $\geq 200 \mu\text{g/g}$ w porównaniu z 2 z 75 dzieci (2,7%) na początku badania macierzystego i 6 z 75 dzieci (8,0%) na końcu badania macierzystego. Wyniki obejmowały łączną populację F/F i F/MF.

Genotyp F/RF

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla jakości życia w populacji pacjentów F/RF w wieku 2-5 lat, stąd wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań dla interwencji wnioskowanej (Barry 2021) oraz komparatora - SoC (EXPAND) w starszej populacji ≥ 12 lat.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu do SoC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (Kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy – poprawiony), MD=20,1 pkt (95%CI: 14,8; 25,4), $p < 0,0001$. Po uwzględnieniu prawidłowych wartości z publikacji, ostateczny wynik wyniósł 19,7 pkt. Zarówno poprawa dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC powodowało statystycznie istotną poprawę ppFEV1 o 8,7 p.p. (95%CI: 6,8; 10,5), $p < 0,0001$. Zarówno

zmiana w obrębie interwencji, jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyła założony próg istotności klinicznej wynoszący 2 p.p.

W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC skutkowało statystycznie istotną poprawą bezwzględnej wartości stężenia SwCl o -33,6 mmol/l (95%CI: -37,8; -29,3), $p < 0,0001$ (wartość po korekcie Agencji to -34,3 mmol/l). Zarówno wartość zmiany w obrębie interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyła próg MCID wynoszący 10 mmol/l.

Genotyp F/G oraz F/inna

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania dla ocenianej interwencji oraz komparatora, w którym przedstawiono wyniki dla populacji w wieku 2-5 lat w innych populacjach niż analizowane wcześniej.

Wg wnioskodawcy „opierając się na mechanizmie działania ocenianej terapii oraz biorąc pod uwagę molekularny mechanizm leżący u podstaw schorzenia, wyniki dla pacjentów z mutacją F/MF można traktować jako konserwatywne oszacowanie dla pacjentów z mutacją F/RF, F/G oraz F/inna.”

Dodatkowo, „postępując zgodnie z podejściem EMA, należy przyjąć, że korzyści z terapii obserwowane u starszej grupy pacjentów (≥ 12 lat) można przenieść również na pacjentów w młodszych grupach wiekowych.”

Pomimo wyżej opisanego uzasadnienia podejścia wnioskodawcy, ww. okoliczności, tj. brak odpowiednich badań należy traktować jako ograniczenie analizy.

Wyniki dla populacji mającej stanowić punkt odniesienia (tj. populacji ≥ 12 lat tylko o genotypie F/G, ponieważ dla genotypu F/inna nie odnaleziono badań) zamieszczono w dalszej części podsumowania.

Populacja w wieku 6-11 lat

Genotyp F/F

Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, zestawiono wyłącznie wyniki dwóch badań: jednoramiennego AURORA 6-11 (dane dla interwencji wnioskowanej) i badania RCT VX16-661-115 (dane dla komparatora - IVA/TEZ+IVA).

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do poprawy w zakresie stężenia SwCl dla wnioskowanej technologii (-70,4 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość ta przekroczyła próg MCID wynoszący 10 mmol/l. Dane dotyczące komparatora pokazują, że leczenie IVA/TEZ+IVA przez 8 tyg. powoduje mniejszą poprawę w zakresie stężenia chlorku w pocie, która wyniosła -12,9 mmol/l.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do istotnego statystycznie wzrostu wartości ppFEV1 o 11,2 p.p. Wartość zmiany przekroczyła założony próg istotności klinicznej wynoszący 2 p.p. W badaniu VX16-661-115 po 8 tyg. leczenia poprawa ppFEV1 wyniosła 3,2 p.p.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziła do istotnej statystycznie poprawy w zakresie zmiany wskaźnika LCl_{2.5} dla wnioskowanej technologii (-1,64 jednostek) w stosunku do wartości wyjściowej. Dane dotyczące komparatora wskazują, że leczenie TEZ+IVA przez 8 tyg. powoduje mniejszą poprawę w zakresie zmiany wskaźnika LCl_{2.5} (o -0,56 jednostek). Jedynie w przypadku interwencji wartość zmiany przekroczyła założony próg istotności klinicznej wynoszący 1 jednostkę.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. przyniosła korzyść w postaci poprawy w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R na poziomie 7 pkt. W badaniu VX16-661-115 poprawa w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R osiągnęła niższy poziom i wyniosła 2 pkt. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 pkt., zatem wynik w grupie pacjentów otrzymujących IVA/TEZ/ELX+IVA jest istotny klinicznie.

W publikacji Wainwright 2024 zaprezentowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji fazy OLE badania AURORA 6-11 łącznie dla genotypu F/F i F/MF. Pod koniec 192-tyg. zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowej z badania macierzystego w zakresie drugorzędowych punktów końcowych dot. skuteczności: ppFEV1 9,6 p.p. (95%CI: 5,4, 13,7), stężenie chlorku w pocie -57,9 mmol/l (95%CI: -63,3, -52,5), wynik w skali CFQ-R 10,0 pkt (95%CI: 6,9, 13,0), LCl_{2.5} -2,33 (95%CI: -2,87, -1,79); wyniki te są zgodne z poprawą w badaniu macierzystym. Obserwowany wskaźnik PEx na rok (48 tyg.) wynosił 0,05. Średni roczny wskaźnik zmiany ppFEV1 wyniósł -0,09 p.p. (95%CI: -1,01, 0,84) w ciągu 4,5 roku leczenia w badaniu macierzystym i OLE (pomiar vs 4 tyg. leczenia w badaniu macierzystym), przy czym analizując wyniki z ostatnich tygodni trwania fazy OLE można zaobserwować nieznaczny trend spadkowy dla tego parametru.

Genotyp F/MF

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania: jednoramienne AURORA 6-11 dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz RCT GALILEO 6-11, w którym porównano IVA/TEZ/ELX+IVA z placebo (SoC).

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z placebo powodowała statystycznie istotną poprawę zmiany LCl_{2.5} o -2,26 jednostek. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziło do poprawy

wskaźnika klirensu płucnego o -1,72 jednostki. Bezwzględne zmiany wskaźnika w obu badaniach osiągnęły progi istotności statystycznej oraz założony próg istotności klinicznej wynoszący 1 jednostkę.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z placebo skutkowała statystycznie istotną poprawą wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie o -51,2 mmol/l. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie stężenia chlorku w pocie dla wnioskowanej technologii (-55,1 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej. Poprawa osiągnęła próg istotności statystycznej oraz przekroczyła próg MCID (10 mmol/l).

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA+IVA w porównaniu z placebo powodowała statystycznie istotną poprawę ppFEV₁ o 11,0 p.p. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. doprowadziło do poprawy ppFEV₁ o 9,1 p.p. i wynik ten osiągnął próg istotności statystycznej. Wartości zmian w obu badaniach przekroczyły założony próg istotności klinicznej (2 p.p.).

W badaniu GALILEO odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs SoC dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg.: MD=5,5 (95%CI: 1,0; 10,0), p=0,0174. W badaniu AURORA 6-11 leczenie IVA/TEZ/ELX+IVA przez 24 tyg. przyniosło korzyść w postaci poprawy wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R o 6,9 pkt. Zarówno poprawa dla interwencji w obu badaniach jak i różnica pomiędzy grupami w badaniu GALILEO 6-11 przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

Genotypy: F/RF, F/G oraz F/inna (niesklasyfikowana jako F, MF, RF, G)

W toku przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania dla ocenianej interwencji, w którym przedstawiono by wyniki dla populacji w wieku 6-11 lat z mutacjami F/RF, F/G oraz F/inna. Stąd wnioskodawca przyjął analogicznie podejście jak w przypadku populacji w wieku 2-5 lat, gdzie również odnotowano brak badań, a wnioskodawca posłużył się wynikami w populacji pacjentów ≥ 12 lat. Wnioskodawca powołał się na podejście EMA w procesie rejestracji terapii Kaftrio-Kalydeco w rozpatrywanej grupie pacjentów i w analizie przyjął wyniki badań dla grupy ≥ 12 lat jako adekwatne dla populacji w wieku 6-11 lat. Pomimo uzasadnienia podejście takie stanowi ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy.

Populacja w wieku ≥ 12 lat

Genotyp F/RF

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie RCT Barry 2021 dla populacji w wieku ≥ 12 lat, w którym porównano wyniki dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz IVA/TEZ+IVA.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę stężenia SwCl o -24,8 mmol/l w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zarówno zmiana wartości dla interwencji wnioskowanej jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (10 mmol/l).

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę ppFEV₁ o 2,0 p.p. w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zmiana wartości dla interwencji wnioskowanej przekroczyła założony próg istotności klinicznej (2 p.p.), natomiast różnica pomiędzy grupami była równa tej wartości.

Na podstawie badania Barry 2021 odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA/TEZ+IVA dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe: MD=8,5 (95%CI: 4,0; 13,1), p<0,001. Zarówno poprawa dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

Genotyp F/G

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie Barry 2021 dla populacji w wieku ≥ 12 lat, w którym porównano wyniki dla IVA/TEZ/ELX+IVA oraz IVA/TEZ+IVA. Okres leczenia trwał 8 tyg.

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę stężenia SwCL o -20,0 mmol/l w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zmiany dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (10 mmol/l).

Terapia IVA/TEZ/ELX+IVA powodowała statystycznie istotnie wyższą poprawę ppFEV₁ o 5,8 p.p. w porównaniu do IVA/TEZ+IVA. Zmiany dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły założony próg istotności klinicznej (2 p.p.).

Odnotowano również statystycznie istotną różnicę na korzyść IVA/TEZ/ELX+IVA vs IVA dla bezwzględnej zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe: MD=8,9 (95%CI: 3,8; 14,0), p<0,001. Zarówno zmiana dla interwencji jak i różnica pomiędzy grupami przekroczyły próg MCID (4 pkt.).

Genotyp F/inna

W toku przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania dla ocenianej interwencji w populacji heterozygotycznej z mutacją F508del i mutacją genu CFTR niesklasyfikowaną jako F, MF, RF, G, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy klinicznej.

Wnioskodawca włączył 7 publikacji zawierających wyniki **skuteczności praktycznej**.

W badaniu Olivier 2023, w populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat po 3 oraz 6 miesiącach terapia IVA/TEZ/ELX+IVA wiązała się z wyraźną korzyścią kliniczną dotyczącą czynności płuc, parametrów wzrostu oraz stężenia chlorku w pocie. W badaniu Nichols 2022 (PROMISE), w populacji ≥ 12 lat z mutacją F/G551D terapia IVA/TEZ/ELX+IVA spowodowała spadek SwCl. W badaniu Bower 2023, obejmującym populację F/G oraz F/RF wartości dotyczące czynności płuc oraz zaostrzeń płucnych uległy poprawie po rozpoczęciu leczenia IVA/TEZ/ELX. W publikacji Urquhart 2024 odnotowano trendy w kierunku poprawy LCI2.5 po rozpoczęciu terapii IVA/TEZ/ELX w rzeczywistej populacji klinicznej. W badaniu Daccò 2023 wnioskowana terapia była dobrze tolerowana przez dzieci chore na mukowiscydozę i łagodziła objawy nieprawidłowości w funkcjonowaniu płuc na wczesnym etapie dzieciństwa. W badaniu Stahl 2024 wnioskowana terapia poprawiała wczesne nieprawidłowości w wentylacji i morfologii płuc u dzieci w wieku szkolnym z mukowiscydozą i co najmniej jedną mutacją F508del. W badaniu Terlizzi 2024 wykazano, że wnioskowana terapia jest bezpieczną i dobrze tolerowaną terapią u dzieci i młodzieży chorych na mukowiscydozę.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja w wieku 2-5 lat

Genotyp F/F oraz F/MF

U 15 dzieci z części A badania wystąpiło co najmniej 1 ZN, podczas gdy w drugiej części badania u 74 dzieci (98,7%). Okres leczenia trwał 24 tyg. Wszystkie zdarzenia miały łagodny (62,7%) lub umiarkowany (36,0%) stopień nasilenia i ogólnie zgodne były z powszechnymi objawami mukowiscydozy lub infekcjami wieku dziecięcego. Nie odnotowano ciężkich ani zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych.

Do najczęściej występujących ZN w grupie interwencji należały: kaszel, gorączka i katar, które wystąpiły odpowiednio u 46 (61,3%), 26 (34,7%) i 25 (33,3%) dzieci.

Wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 96 tyg. (Goralski 2024) wykazały, że u wszystkich dzieci wystąpiły zdarzenia niepożądane (ZN), które w większości były łagodne (35,7%) lub umiarkowane (52,9%) i ogólnie zgodne z objawami mukowiscydozy lub powszechnymi infekcjami dziecięcymi. Ciężkie ZN odnotowano u 11,4% pacjentów. U trojga dzieci wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zakończenia stosowania badanego leku.

Najczęstszymi ZN ($\geq 20\%$) były: kaszel (82,9%), gorączka (62,9%), wymioty (47,1%), katar (45,7%), niedrożność nosa (34,3%), infekcja górnych dróg oddechowych (34,3%), kaszel produktywny (31,4%), infekcyjne zaostrzenia płucne (21,4%) i ból brzucha (20,0%).

Pozostałe genotypy: F/RF, F/G oraz F/inna

W toku przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania dla ocenianej interwencji oraz komparatora, w którym przedstawiono by wyniki dla populacji w wieku 2-5 lat heterozygotycznej pod względem mutacji F508del i mającej mutację rezidualną, mutację bramkującą lub inną wcześniej niesklasyfikowaną na drugim allelu. Według wnioskodawcy „można jednak odwołać się do oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji pacjentów F/RF oraz F/G w wieku ≥ 12 lat opartej na badaniu Barry 2021 biorąc pod uwagę mechanizm działania ocenianej terapii oraz korzyści kliniczne uzyskiwane przez pacjentów niezależnie od rodzaju mutacji genu CFTR na drugim allelu” jednak takie podejście będzie stanowić niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy bezpieczeństwa.

Populacja w wieku 6-11 lat

Genotyp F/F i F/MF

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badanie AURORA 6-11 (jednoramienne dla interwencji wnioskowanej) oraz VX16-661-115 (RCT dla komparatora).

Zdarzenia niepożądane (ZN) w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC odnotowano u większości pacjentów (98,5%), natomiast w grupie otrzymującej leczenie IVA/TEZ+IVA odsetek ten wyniósł 75,9%. W obu grupach znaczna większość odnotowanych zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych. W przypadku interwencji wnioskowanej odnotowano 1 przypadek ciężkiego ZN, natomiast w przypadku komparatora dwa. Najczęściej zgłaszane ZN obejmowały kaszel i ból głowy. Nie wystąpiły żadne poważne ZN lub zdarzenia prowadzące do zgonu lub przerwania stosowania leczenia IVA/TEZ+IVA. W grupie IVA/TEZ/ELX+IVA+SoC jedno dziecko doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych podczas badania.

Wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 192 tyg. (Wainwright 2024) wykazały, że większość zdarzeń niepożądanych (ZN) miała łagodne (31,3%) lub umiarkowane (64,1%) nasilenie i była zgodna z powszechnymi objawami mukowiscydozy. Ciężkie ZN odnotowano u 4,7% pacjentów. Dwoje dzieci (3,1%) zakończyło leczenie z powodu ZN.

Najczęstszymi ZN ($\geq 20\%$) były: kaszel (62,5%), gorączka (43,8%), ból głowy (40,6%), ból gardła środkowego (37,5%), niedrożność nosa (35,9%), katar (32,8%), infekcja górnych dróg oddechowych (29,7%), COVID-19 (28,1%), wymioty (26,6%) i ból brzucha (21,9%).

Genotyp F/MF

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono częściowo w oparciu o badanie AURORA 6-11 oraz głównie w oparciu o badanie RCT GALILEO.

Większość odnotowanych w badaniu GALILEO w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia miała charakter łagodny (50%) lub umiarkowany (26,7%). Ciężkie ZN odnotowano u 2 pacjentów w obu grupach. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

W badaniu tym odnotowano istotne różnice między IVA/TEZ/ELX+IVA, a PBO (SoC) w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ZN, które było istotnie statystycznie niższe w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA - RR=0,86 ($p=0,0332$) oraz ZN w stopniu umiarkowanym, które było znamienne niższe w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA - RR=0,56 ($p=0,0222$).

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

Pozostałe genotypy: F/RF, F/G oraz F/inna

W analizie posłużono się wynikami oceny bezpieczeństwa badania Barry 2021 dotyczącymi leczenia terapią IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA+IVA oraz IVA/TEZ/ELX+IVA w porównaniu z IVA/TEZ+IVA w starszej populacji ≥ 12 lat, co należy uznać za ograniczenie.

Populacja w wieku ≥ 12 lat

Genotyp F/RF lub F/G

W badaniu Barry 2021 wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji bez podziału na grupy genotypowe (F/RF oraz F/G). Ogółem 66,7% pacjentów w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA i 65,9% pacjentów w aktywnej grupie kontrolnej IVA lub IVA/TEZ+IVA miało jedno lub więcej ZN, które u większości pacjentów miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustąpiły w trakcie badania. Ciężkie ZN odnotowano u 3,8% pacjentów w grupie IVA/TEZ/ELX+IVA i u 3,2% pacjentów w grupie IVA lub IVA/TEZ+IVA. W grupie terapii trójlekowej ZN prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u jednego pacjenta, a w grupie komparatora u dwóch. W trakcie badania nie stwierdzono zgonu.

Genotyp F/inna

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których raportowano by wyniki dla bezpieczeństwa terapii w niniejszej populacji, co stanowi ograniczenie analizy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto, w zależności od genotypu, aktualną praktykę leczniczą (SoC, ang. *standard of care*), lumakaftor z iwakaftorem w populacji z genotypem F/F, tezakaftor i iwakaftor w populacji F/F, F/RF oraz iwakaftor w populacji F/G. Model wnioskodawcy pozwalał także na przeprowadzenie oszacowań vs SoC dla każdego genotypu.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił badania randomizowanego, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku w populacji 2-5 lat – założono równoważność efektu jak dla populacji 6-11 lat (w populacji tej wykazano wyższość dla jednego genotypu – F/MF).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ dla populacji uśrednionej wyniósł:

- w populacji 2-5 lat – [REDACTED];
- w populacji 6-11 lat – [REDACTED];
- w populacji 12+ lat – [REDACTED].

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy – odpowiednio za lek Kaftrio i Kalydeco:

- w populacji 2-5 lat – [REDACTED]
- w populacji 6-11 lat – [REDACTED]
- w populacji 12+ lat – [REDACTED]

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1);
- Założeniem równej skuteczności terapeutycznej w populacji 2-5 lat względem starszej populacji, pomimo mniejszego zaawansowania postępu choroby (wyjściowego poziomu ppFEV₁, głównego czynnika predykcyjnego)
- Ograniczeniami dot. skuteczności klinicznej, które opisano w części klinicznej raportu oraz ograniczeniach analizy ekonomicznej, w szczególności możliwego wpływu pandemii COVID-19 na wyniki pomiarów, które gromadzono w latach 2020-2022.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji z wariantami preferowanymi, w szczególności alternatywnego zestawu użyteczności stanów zdrowia oraz poziomu *compliance* po zakończeniu fazy „ostrej” (motywowane również dyskusją i oceną krytyczną kanadyjskiej CADTH/CDA-AMC), wykazała następujące wyniki:

- W populacji 2-11 lat – ICUR = [REDACTED]
- W populacji 12+ - [REDACTED]

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z ww. założeniem odpowiednio dla leku Kaftrio i Kalydeco:

- W populacji 2-11 lat – [REDACTED]
- w populacji 12+ - [REDACTED]

W ramach oceny wyników analiz w ograniczony sposób odniesiono się do możliwego wpływu stosowania modulatorów CFTR na bezpośrednie i pośrednie koszty terapii mukowiscydozy, w tym stosowania terapii oddechowej, farmakologicznej (np. dornazy alfa, leków mukolitycznych) czy też opieki nad pacjentem realizowanej przez personel medyczny i opiekunów pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populacja pacjentów w wieku 2-5 lat o genotypie F/any

W analizie z RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K wyniosą [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

W analizie bez RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o **60 423 816 PLN** i **112 476 514 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K wyniosą **81 879 883 PLN** i **152 416 125 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

Populacja pacjentów w wieku 6-11 lat o genotypie F/any

W analizie z RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K technologii [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.)

W analizie bez RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o **89 237 863 PLN** i **166 374 263 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K **137 552 538 PLN** i **256 451 703 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.)

Populacja pacjentów w wieku ≥12 lat o genotypach F/G, F/RF i F/other

W analizie z RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

W analizie bez RSS, objęcie refundacją leku K-K spowoduje wzrost wydatków płatnika o **29 371 794 PLN** i **54 694 799 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy (w tym koszty refundacji K-K **48 542 205 PLN** i **90 393 053 PLN** odpowiednio w 1. i 2. roku analizy).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zwrócono uwagę na zapisy dot. monitorowania leczenia, tj. stanu odżywienia i sposobu żywienia oraz zdrowia psychicznego pacjentów, na które zwraca się uwagę w wytycznych klinicznych, a które nie są uwzględnione w proponowanej treści programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 14 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dodatkowe korzyści uzyskiwane przez pacjentów, odpowiedź na niektóre potrzeby pacjentów, ale również wskazano na wysokie koszty leczenia, brak dowodów na skuteczność w niektórych populacjach pacjentów (szczególnie populacji poniżej 12 r.ż.) czy niepewność co do długoterminowych wyników leczenia. W trzech rekomendacjach wskazano warunki objęcia refundacją.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- AURORA 2-5** Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):59-67. doi: 10.1164/rccm.202301-0084OC. PMID: 36921081; PMCID: PMC10870849.
- AURORA 2-5 OLE** J. Goralski, C. Daines, J. Pittman, J. Rayment, P. Robinson, R. Thursfield, F. Stehling, F. Ratjen, N. Ahluwalia, C. Chu, P. Menon, T. Weinstock, M. Mall, for the VX20-445-112 Study Group. Long-term safety and efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children aged 2 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 48-week results of an open-label extension study. *Journal of Cystic Fibrosis* 22S3 (2023) S1–S408.
Goralski J i in. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 2 Years and Older with Cystic Fibrosis: 96-Week Results from an Open-Label Extension Study. Poster no. 137. Presented at the 38th Annual NACFC Conference, Boston, MA, USA, September 27, 2024
Goralski J i in. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 96-week results from an open-label extension study. *Journal of Cystic Fibrosis* 23S2 (2024) S1–S505. S75.
- AURORA 6-11** Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, McNally P, Ramsey BW, Rayment JH, Rowe SM, Tullis E, Ahluwalia N, Chu C, Ho T, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley SA, A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele, *Am J Respir Crit Care Med*, 2021 Jun 15;203(12):1522-1532.
- AURORA 6-11 OLE** Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, Retsch-Bogart G, Roesch E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Menon P, Waltz D, Weinstock T, Zelazoski L, Davies JC, Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥ 6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial, *Am J Respir Crit Care Med*, 2023 Jul 1;208(1):68-78.
Wainwright C i in. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 6 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: final results from a 192-week extension study. *Journal of Cystic Fibrosis* 23S2 (2024) S1–S505. S82.
Wainwright C i in. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Years and Older with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: Final Results From a 192-Week Extension Study. Poster no. 148. Presented at the 38th Annual NACFC Conference, Boston, MA, USA, September 27, 2024
- 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 Aug 26;385(9):815-825.
- Bower 2023** Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, Weinstock TG, Ostrenga J, Elbert A, Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study, *J Cyst Fibros*, 2023 Jul;22(4):730-737.
- Daccò 2024** Daccò V, Rosazza C, Mariani A, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children aged 6-11 years with cystic fibrosis in a real-world setting. *Pediatr Pulmonol* 2024;1-8, DOI: 10.1002/ppul.27125
- Dawood 2022** Dawood SN, Rabih AM, Nijaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, Villanueva MRB, Joshaghani N, Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, Mohammed L, Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus*, 2022 Sep 20;14(9):e29359.
- EXPAND** Rowe S I in. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377:2024-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847
- GALILEO** Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, Prais D, Pressler T, Ratjen F, Reix P, Robinson PD, Selvadurai H, Stehling F, Ahluwalia N, Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Weinstock TG, Wu P, Wainwright CE, Davies JC, Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022 Dec 1;206(11):1361-1369.
- He 2024** He R, Lin F, Deng Z, Yu B. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with Phe508del mutation: Evidence from randomized controlled trials. *SAGE Open Med*. 2024 Jan 18;12:20503121231225874.
- Heneghan 2023** Heneghan M, Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*, 2023 Nov 20;11(11):CD010966.

McNamara 2019	McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, Stiles D, Li C, Waltz D, Wang LT, Sawicki GS. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> , 2019 Apr;7(4):325-335.
Nichols 2022 (PROMISE)	Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Kirby S, Van Dalfsen JM, Kloster MH, Rowe SM; PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> , 2022 Mar 1;205(5):529-539,
Olivier 2023	Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, Hirtz R, Straßburg S, Sutharsan S, Stehling F, Steindor M, Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis, <i>Front Pharmacol</i> , 2023 May 9;14:1176815,
Stahl 2024	Stahl M, Dohna M, Graeber SY, et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Children with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. <i>Eur Respir J</i> , Jan 2024, 2400004; DOI: 10.1183/13993003.00004-2024
Terlizzi 2024	Vito Terlizzi, Cristina Fevola, Santiago Presti, et al. Reported Adverse Events in a Multicenter Cohort of Patients Ages 6-18 Years with Cystic Fibrosis and at Least one F508del Allele Receiving Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. <i>J Pediatr</i> 2024;274:114176 DOI: 10.1016/j.jpeds.2024.114176
VX16-661-115	Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, Short C, Haseltine E, Panorchan P, Saunders C, Owen CA, Wainwright CE; VX16-661-115 Investigator Group, A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 20 (2021) 68–77.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2024	https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/02/Kaftrio-Technical-Summary.docx.pdf
CADTH 2021	https://www.cda-amc.ca/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-and-ivacaftor
CADTH 2022	https://www.cda-amc.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor
CADTH 2023	https://www.cda-amc.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor-0
ECSF 2022 Sands 2024	K.W. Southern, C. Castellani, E. Lammertyn i wsp., Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> , https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.002 . Polskie tłumaczenie pracy: Sands D, et al. Standardy opieki w ramach leczenia przyczynowego (w tym z użyciem modulatorów białka CFTR) u osób chorujących na mukowiscydozę. <i>Pneumologia Polska</i> 2024; 5(2): 1–24
G-Ba 2021a	https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5128/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor_D-685_EN.pdf
G-Ba 2021b	https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5122/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor_D-689_EN.pdf https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8031/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor_D-689_TrG_EN.pdf
G-Ba 2021c	https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8032/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor_D-687_TrG_EN.pdf
G-Ba 2022a	https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8721/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-774_TrG_EN.pdf https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5566/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-774_EN.pdf
G-BA 2022b	https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-793/2022-08-04_Resolution_BE_IVA_TEZ_ELX_D-773_EN.pdf https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8726/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773_TrG_EN.pdf
G-Ba 2022c	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/796/#english
G-Ba 2022d	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/795/
G-Ba 2022e	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/797/#english
G-Ba 2024a	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1030/#english
G-BA 2024b	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1031/#english
G-Ba 2024c	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1028/#english
G-Ba 2024d	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1029/#english
G-Ba 2024e	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1027/#english
HAS 2021	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303740/en/kaftrio-75-mg/50-mg/100-mg-elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor
HAS 2022	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3343179/en/kaftrio-elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor-mucoviscidose
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517566/en/kaftrio-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-en-association-avec-kalydeco-ivacaftor-mucoviscidose-de-2-ans-a-moins-de-6-ans

NCPE 2023	https://www.ncpe.ie/ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-kaftrio/
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/ta988/chapter/1-Recommendations (dostęp: 15.10.2024)
PBAC 2021	Marzec 2021 – https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-pack-containing-56-tabl Maj 2021 – https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-05/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-pack-containing-56-tabl Lipiec 2021 – https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-and-ivacaftor-pack-containi Grudzień 2021 – https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-12/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-pack-containing-56-tablets
PBAC 2023	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-psd-11-2022-03-2023.pdf
PBAC 2024	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/files/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-psd-march-2024.pdf
PTAC 2023	https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-03-07-decision-to-fund-elexacaftor-with-tezacaftor-and-ivacaftor-trikafta-for-people-with-cystic-fibrosis https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/publications/technology-assessment-reports-tars/trikafta-technology-assessment-report
RBH NHS 2023	Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital 2023. 9 th edition https://www.rbht.nhs.uk/children/cf
SMC 2024	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-kaftrio-c19-smc2713/ (dostęp: 15.10.2024)
ZIN 2022a	https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2022/03/22/gvs-advice-extension-further-conditions-for-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combination-with-ivacaftor-kalydeco
ZIN 2022b	https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2022/06/20/gvs-advice-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kaftrio-in-combination-with-ivacaftor-kalydeco-extension-of-further-conditions

Pozostałe publikacje

Acaster 2015	Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. Health and Quality of Life Outcomes. 2015;13:33
Acaster 2023	Acaster S, Mukuria C, Rowen D, Brazier JF, Wainwright CE, et al. Development of Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-8 Dimensions: Estimating Utilities From the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. Value in Health. 2023;26(4):567-78
Anyanwu 2001	Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. Thorax. 2001;56:218-22
AWA.4231.43.2022	Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.43.2022. Data ukończenia: 16.11.2022
CADTH 2024	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta) – CADTH Reimbursement Review. Canadian Journal of Health Technologies. 2024;4(2):1-219
Cairns 2001	Cairns JA. Discounting in economic evaluation. W: Drummond MF, McGuire A, eds., Economic Evaluation in Health Care. Merging Theory with Practice. Oxford: Oxford University Press. 2001
ChPL Kaftrio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaftrio (15.05.2024) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio
ChPL Kalydeco	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco (13.06.2024) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco
Curley 2022	Curley R, Campbell MJ, Walters SJ, Hoo ZH, Wildman MJ. Regarding the articles on home spirometry. Journal of Cystic Fibrosis. 2022;21:e212-e4
Dolan 1997	Dolan, P.. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical Care, 1997;35:1095–108
EAR 2023	Edwards SJ, Farrar B, Ennis K, Downes, N, Wakefield, V, Mackenzie I, Walters A, Jhita, T. Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis: A Multiple Technology Appraisal. BMJ Technology Assessment Group, 2023.
EMA 2020	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 09.10.2024)
Grammatikopoulou 2021	Grammatikopoulou MG, Vassilakou T, Goulis DG, Theodoridis X, Nigdelis MP, et al. Standards of Nutritional Care for Patients with Cystic Fibrosis: A Methodological Primer and AGREE II Analysis of Guidelines. Children. 2021;8:1180
Jain 2022	Jain R, Wolf A, Molad M, Taylor-Cousar J, Esther CR, Shteinberg M. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding. Journal of Cystic Fibrosis. 2022;21(6):1074-6
Kirwan 2018	Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of ivacaftor. Annals of the American Thoracic Society. 2019;16(2):209-16

- Lawless 2022** Lawless M, Burgess M, Bourke S. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions for COPD Exacerbation: Lesson for Future Care. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58
- Mp.pl** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>
- Patel 2021** Patel S, Thompson MD, Slaven JE, Sanders DB, Ren CL. Reduction of pulmonary exacerbations in young children with cystic fibrosis during COVID-19 pandemic. *Journal of Pediatric Pulmonology*. 2021;56:1271-3
- Perkins 2021** Perkins RC, Shah M, Sawicki GS. An evaluation of healthcare utilization and clinical charges in children and adults with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(5):928-38
- Rubin 2022** Rubin, J. L., Lopez, A., Booth, J., Gunther, P., & Jena, A. B. (2022). Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *Journal of Medical Economics*, 25(1), 783-791.
- Sands 2017** Sands D i in. ReKOMendacje PostępowAnia w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2. ReCOMmendations for management in cystic fibrosis for General PrActitionerS – COMPAS CF. *Pediatrica Polska*, Vol. 92, Issue 5, September–October 2017, Pages 602-614. <https://doi.org/10.1016/j.pepo.2017.04.004>
- Sands 2024b** Sands D, i in. Standardy europejskie a sytuacja w Polsce. *Pneumonologia Polska* 2024, tom 5, nr 2
- Schechter 2015** Schechter MS, Trueman D, Farquharson R, Higuchi K, Daines CL. Inhaled aztreonam versus inhaled tobramycin in cystic fibrosis. An economic evaluation. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(7):1030-1038
- Severens 2004** Severens JL, Milne RJ. Discounting Health Outcomes in Economic Evaluation: The Ongoing Debate. *Value in Health*. 2004;7(4):397-401
- Solem 2016** Solem, C. T., Vera-Llonch, M., Liu, S., Botteman, M., & Castiglione, B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14(1), 63.
- Southern 2023** Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(1):17-30
- Stole 2003** Stole LA. Price Discrimination and Imperfect Competition. <https://web.mit.edu/14.271/www/hio-pdic.pdf> [dostęp: 02.09.2024 r.]
- Tice 2021** Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, Seidner M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *Journal of Managed Care + Speciality Pharmacy*. 2021 Feb;27(2):276-280.
- Whiting 2014** Whiting P, Al. M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2014;18(18)
- Wille 2010** Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Quality of Life Research*. 2010;19(6):875-86
- Zhang 2023** Zhang L, Albon D, Jones M, Bruschwein H. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2022;16:1-10
- Zhu 2023** Zhu Y, Li D, Reyes-Ortega F, Chinnery HR, Schneider-Futschik EK. Ocular development after highly effective modulator treatment early in life. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1265138

13. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 112. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 26.07.2024

#	Kwerenda	Wynik
#22	Search: #11 or #18 Filters: English, Polish, from 2024/4/1 - 2024/6/27	34
#21	Search: #11 or #18 Filters: English, Polish	490
#20	Search: #11 or #18 Filters: English	490
#19	Search: #11 or #18	492
#18	Search: #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 Filters: Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	230
#9	Search: #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1 797
#11	Search: #9 and #10	434
#10	Search: random*[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract] OR pragmatic[Title/Abstract] OR rwd[Title/Abstract] OR real world data[Title/Abstract] OR prospective[Title/Abstract] OR cross-sectional[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract]	4 441 587
#8	Search: "tezacaftor"[Supplementary Concept]	339
#7	Search: "ivacaftor"[Supplementary Concept]	921
#6	Search: "lumacaftor"[Supplementary Concept]	266
#5	Search: "elexacaftor"[Supplementary Concept]	298
#4	Search: "lumacaftor ivacaftor drug combination"[Supplementary Concept]	142
#3	Search: "tezacaftor ivacaftor drug combination"[Supplementary Concept]	38
#2	Search: "elexacaftor ivacaftor tezacaftor drug combination"[Supplementary Concept]	78
#1	Search: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor[Title/Abstract] OR tezacaftor/ivacaftor[Title/Abstract] OR lumacaftor/ivacaftor[Title/Abstract] OR Elexacaftor[Title/Abstract] OR tezacaftor[Title/Abstract] OR ivacaftor[Title/Abstract] OR lumacaftor[Title/Abstract]	1 518

Tabela 113. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 26.07.2024

#	Kwerenda	Wynik
1	(elexacaftor or tezacaftor or ivacaftor or lumacaftor).kf,kw,ti.	2 396
2	exp ivacaftor plus tezacaftor/	657
3	exp ivacaftor plus lumacaftor/	1 294
4	exp tezacaftor/	758
5	exp ivacaftor/	3 623
6	exp lumacaftor/	1 442
7	exp elexacaftor/	526
8	exp elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/	1 928
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	6 245
10	limit 9 to (randomized controlled trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	353
11	limit 9 to (meta analysis or "systematic review")	84
12	(random* or retrospective or cohort or observational or pragmatic or rwd or real world data or prospective or cross-sectional or systematic or metaanalysis or meta-analysis or register or registry).kf,kw,ti.	1 714 427
13	9 and 12	382
14	10 or 11 or 13	715
15	limit 14 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper or "conference review" or erratum))	645
16	limit 15 to dd=20240401-20240726	48

Tabela 114. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 26.07.2024

#	Kwerenda	Wynik
#1	(Elexacaftor or tezacaftor or ivacaftor or lumacaftor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	520
#2	(tezacaftor, ivacaftor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	189
#3	(lumacaftor, ivacaftor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	149
#4	(Elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	97
#5	#1 or #2 or #3 or #4 with Cochrane Library publication date Between Apr 2024 and Jul 2024	24

Załącznik B.112.**LECZENIE CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ (ICD-10: E84)**

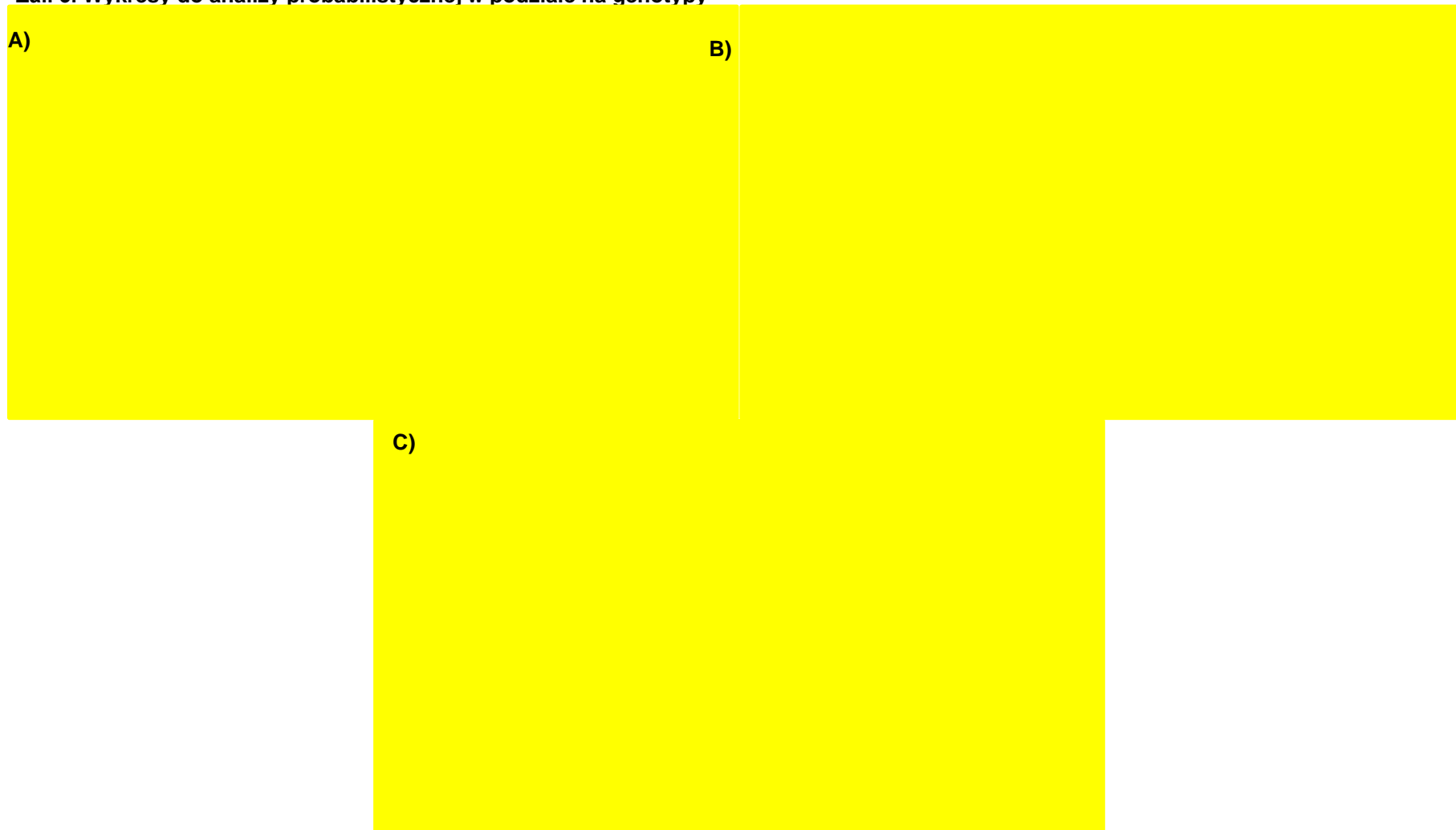
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) iwakaftorem w monoterapii, 2) lumakaftorem/ iwakaftorem, 3) tezakaftorem/ iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, 4) eleksakaftorem/ tezakaftorem/ iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>2. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.3. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy; 8) pisemna zgoda pacjenta na udział w programie; 9) zgoda na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych oraz w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy (pacjent 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. Iwakaftor w monoterapii</p> <p>1.1.1. wiek 12 miesięcy i powyżej oraz masa ciała ≥ 7 kg do < 14 kg</p> <p>Granulat zawierający 50 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz.</p> <p>1.1.2. wiek 12 miesięcy i powyżej oraz masa ciała ≥ 14 kg do < 25 kg</p> <p>Granulat zawierający 75 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz.</p> <p>1.1.3. wiek 6 lat i powyżej oraz masa ciała ≥ 25 kg</p> <p>Dawka poranna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.2. Lumakaftor/ iwakaftor</p> <p>1.2.1. wiek 2 do 5 lat oraz masa ciała < 14 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 100 mg/ iwakaftor 125 mg.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.1. W okresie do 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). <p>1.2. W okresie do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test potowy; 2) badanie spirometryczne (u chorych, u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej; 5) oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 6) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła; 7) konsultacja okulistyczna u pacjentów < 18 rż.

<p>powinien zostać włączony do rejestru mukowiscydozy nie później niż 12 miesięcy od włączenia do programu);</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p>1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.4.4. pacjentów z mukowiscydozą iwakaftorem w monoterapii</p> <p>1) wiek 12 miesięcy i powyżej;</p> <p>2) potwierdzone wystąpienie jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.</p> <p>1.4.5. pacjentów z mukowiscydożą lumakaftorem/iwakaftorem</p> <p>1) wiek 2 lata i powyżej;</p> <p>2) potwierdzone wystąpienie mutacji F508del genu CFTR na obu allelach.</p> <p>1.4.6. pacjentów z mukowiscydożą tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <p>1) wiek 6 lat i powyżej;</p> <p>2) homozygotyczność pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczność pod względem mutacji F508del i</p>	<p>Dawka wieczorna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 100 mg/ iwakaftor 125 mg.</p> <p>1.2.2. wiek 2 do 5 lat oraz masa ciała ≥ 14 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 150 mg/ iwakaftor 188 mg.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 150 mg/ iwakaftor 188 mg.</p> <p>1.3. Tezakaftor/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <p>1.3.1. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała < 30 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 tabletkę zawierająca 50 mg tezakaftoru/ 75 mg iwakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierająca 75 mg iwakaftoru.</p> <p>1.3.2. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała ≥ 30 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 tabletkę zawierająca 100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.3.3. wiek ≥ 12 lat</p> <p>Dawka poranna: 1 tabletkę zawierająca 100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4. Eleksakaftor/ tezakaftor/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <p>1.4.1. wiek 2 do < 6 lat oraz masa ciała 10 kg do < 14 kg</p>	<p>1.3. W okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:</p> <p>1) badanie obrazowe klatki piersiowej.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania wykonywane po 24 i 48 tygodniach (+/- 6 dni) po rozpoczęciu leczenia:</p> <p>a) test potowy,</p> <p>b) badanie spirometryczne (u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu),</p> <p>c) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła;</p> <p>2) badania wykonywane po 12, 24, 36 i 48 tygodniach (+/- 6 dni) po rozpoczęciu leczenia:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny;</p> <p>3) badania wykonywane co 48 tygodni (+/- 14 dni), po 48 tygodniu od rozpoczęcia leczenia:</p> <p>a) test potowy,</p> <p>b) badanie spirometryczne (u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu),</p> <p>c) badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła,</p> <p>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny,</p> <p>e) konsultacja okulistyczna u pacjentów <18rż;</p> <p>4) badania wykonywane na każdej wizycie:</p>
--	---	---

<p>obecność jednej z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.</p> <p>1.4.7. pacjentów z mukowiscydozą eleksakaftorem/tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem</p> <p>3) wiek 2 lata i powyżej;</p> <p>4) co najmniej jedna mutacja F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego, doświadczonego w leczeniu mukowiscydozy, decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności leczenia w ocenie trzyosobowego konsylium lekarskiego; 2) stan po przeszczepieniu płuc; 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 	<p>Dawka poranna: 1 saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4.2. wiek 2 do < 6 lat oraz masa ciała ≥ 14 kg</p> <p>Dawka poranna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.</p> <p>Dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4.3. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała < 30 kg</p> <p>Dawka poranna: 2 tabletki (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru).</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4.4. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała ≥ 30 kg</p> <p>Dawka poranna: 2 tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru).</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>1.4.5. wiek 12 lat i powyżej</p> <p>Dawka poranna: 2 tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru).</p> <p>Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia</p>	<p>a) pomiar ciśnienia tętniczego na każdej wizycie kontrolnej – dotyczy wyłącznie leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem.</p> <p>Po każdym 48 tygodniach leczenia powyższymi terapiami należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności w odniesieniu do parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Wskaźniki efektywności mierzone po każdym 48 tygodniach leczenia (+/- 14 dni):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena funkcji płuc na podstawie badań spirometrycznych, u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie odpowiedniego testu (np. FEV1, FVC, MMEF lub LCI 2,5%); 2) stężenie jonów chloru w pocie; 3) liczba hospitalizacji; 4) liczba zaostrzeń oskrzelowo-płucnych (leczonych dożylnie antybiotykami). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
--	---	---

<p>aktywności tych parametrów, można rozważyć powrót do leczenia, bez ponownej kwalifikacji chorego);</p> <p>4) ciężkie zaburzenia funkcjonowania wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) – dotyczy wyłącznie terapii eleksakaftorem/tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</p> <p>6) okres ciąży lub planowania ciąży lub karmienia 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) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>8) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>9) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>10) wycofanie zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych oraz w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy;</p> <p>11) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>	<p>oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazują się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ;</p> <p>4) 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>
---	--	--

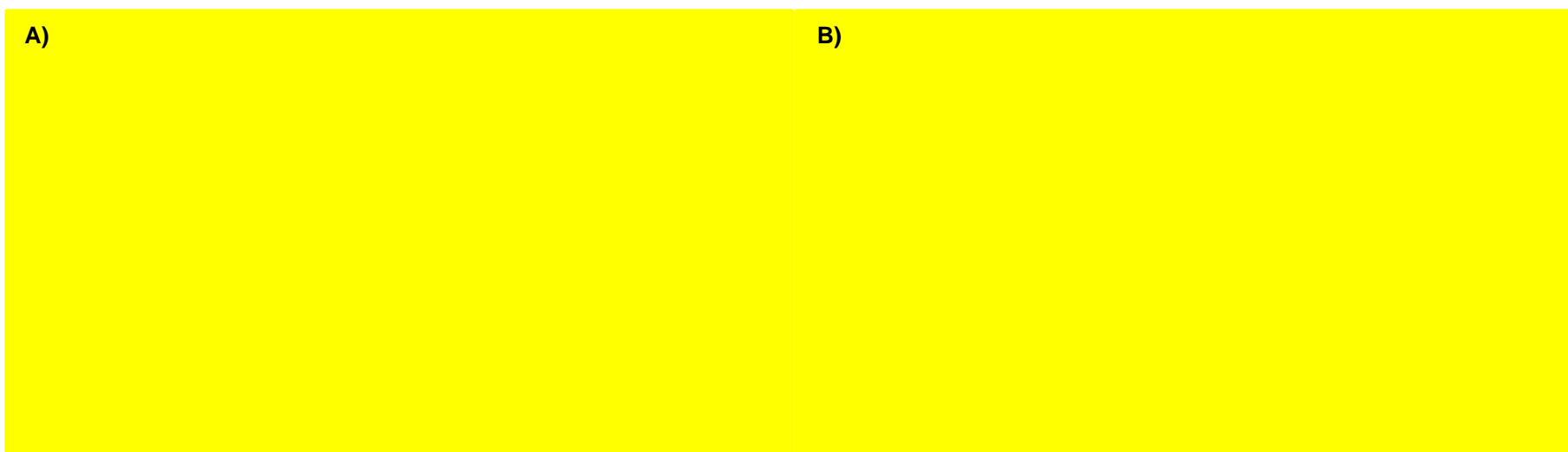
Załącznik 3. Wykresy do analizy probabilistycznej w podziale na genotypy



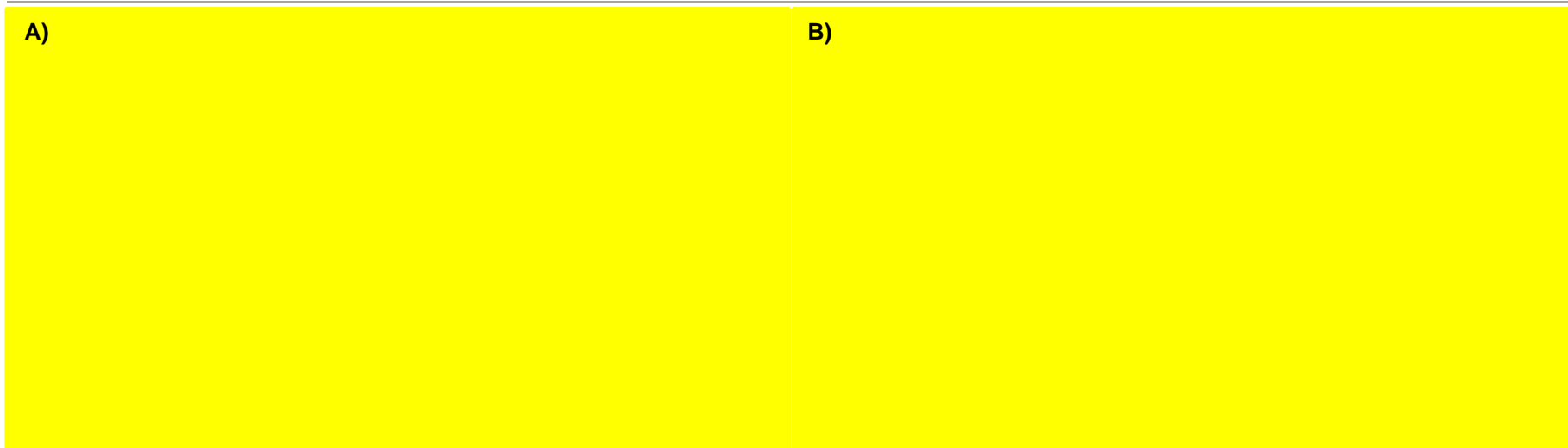
Rysunek 27. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 2-5, genotyp F/F: A) vs TEZ/IVA, B) vs LUM/IVA, C) vs BSC, (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



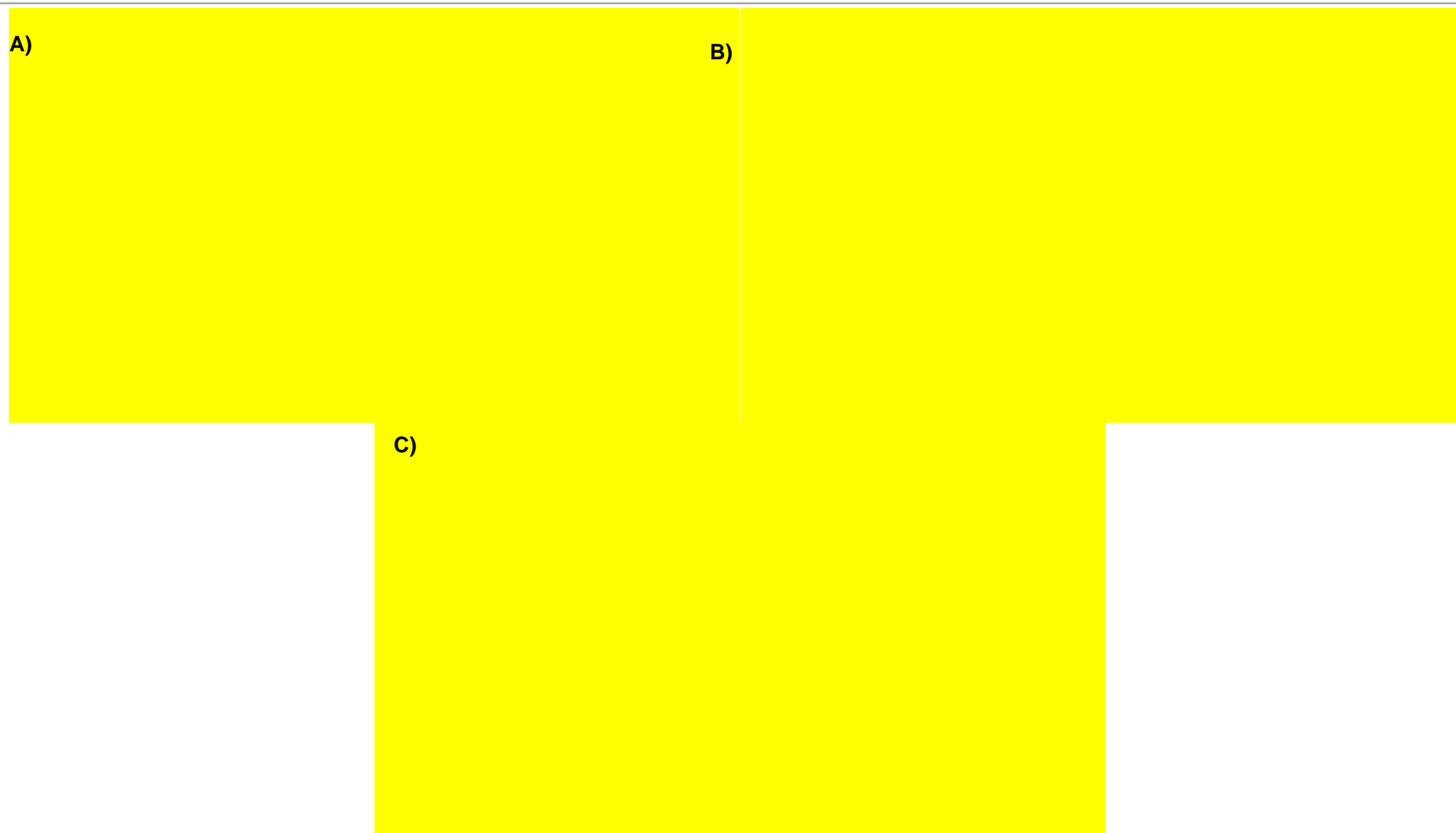
Rysunek 28. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 2-5, genotyp F/MF i F/other vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



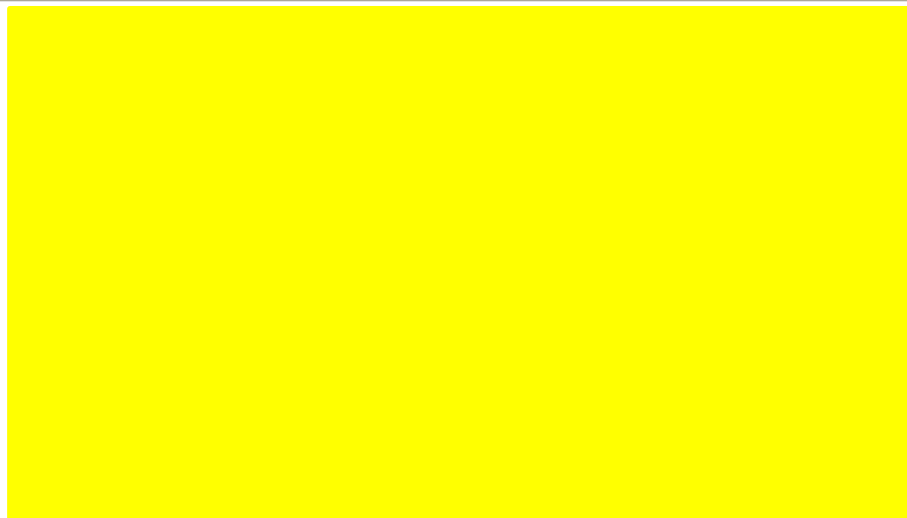
Rysunek 29. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 2-5, genotyp F/G: A) vs IVA, B) vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



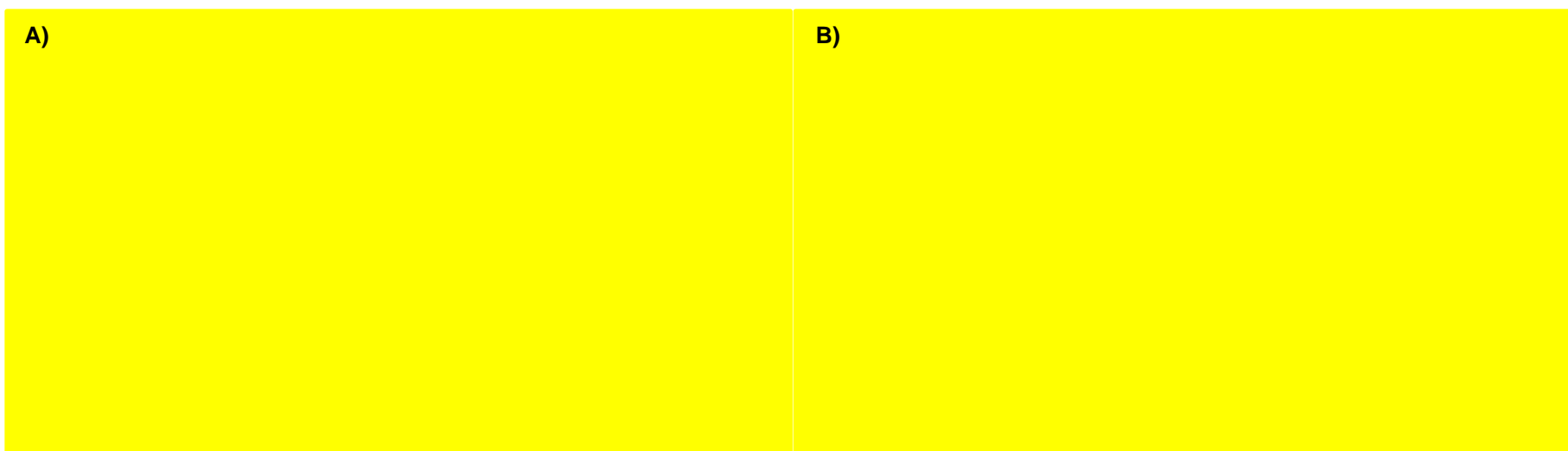
Rysunek 30. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 2-5, genotyp F/RF: A) vs TEZ/IVA, B) vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



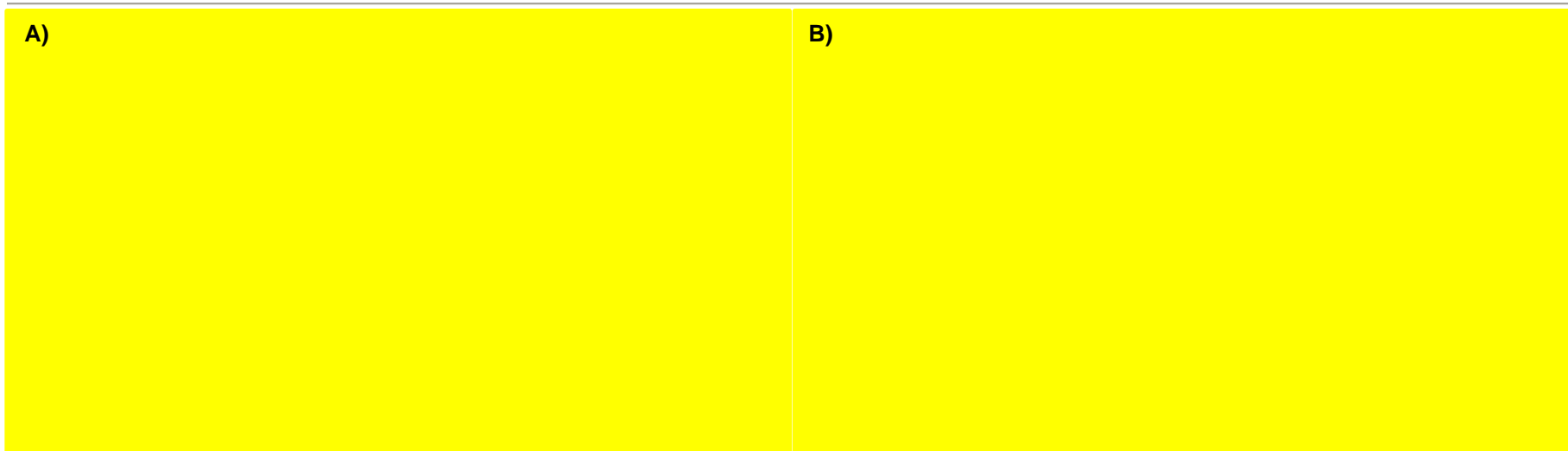
Rysunek 31. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 6-11, genotyp F/F: A) vs TEZ/IVA, B) vs LUM/IVA, C) vs BSC, (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



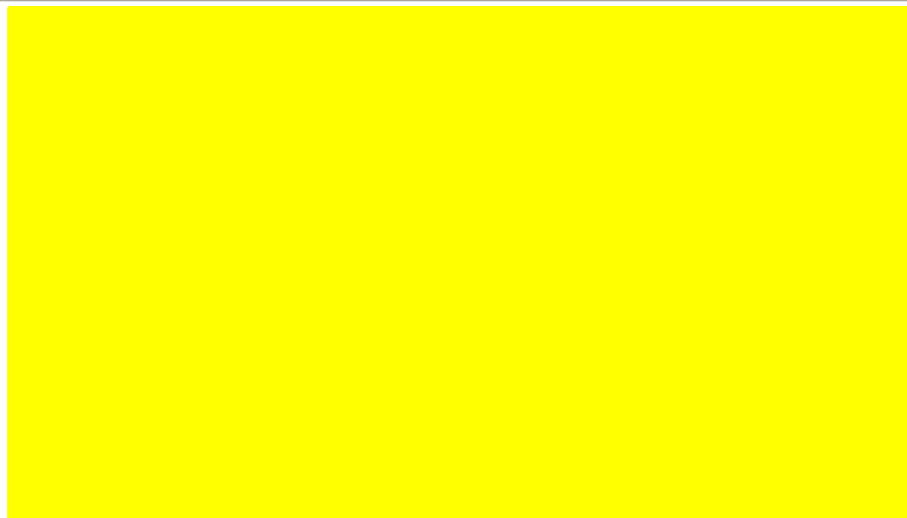
Rysunek 32. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 6-11, genotyp F/MF i F/other vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



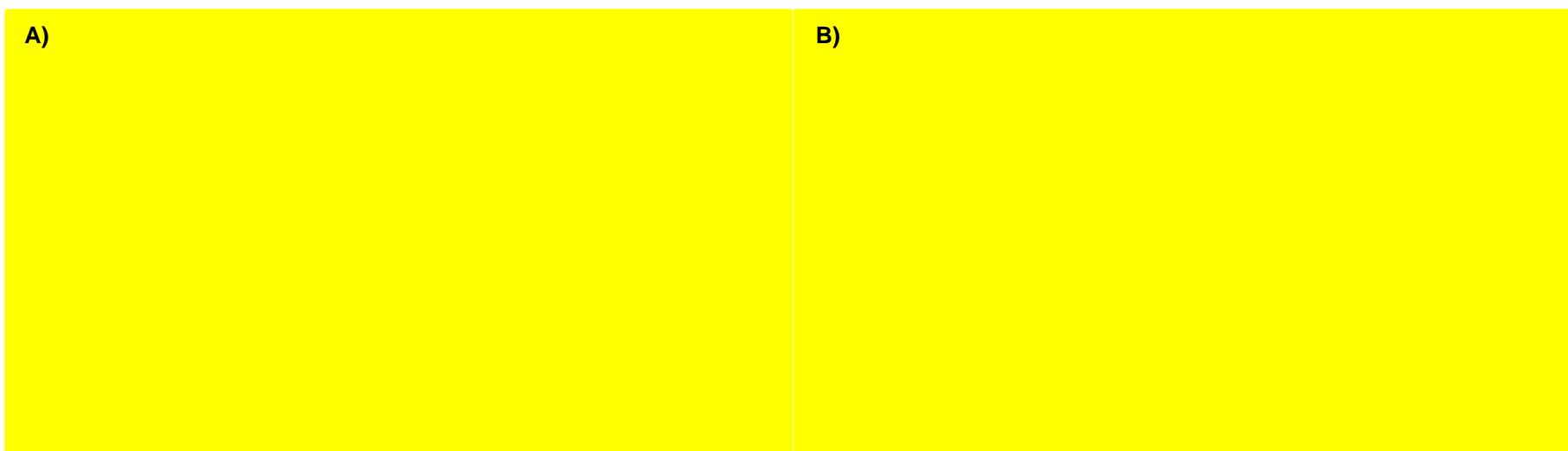
Rysunek 33. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 6-11, genotyp F/G: A) vs IVA, B) vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



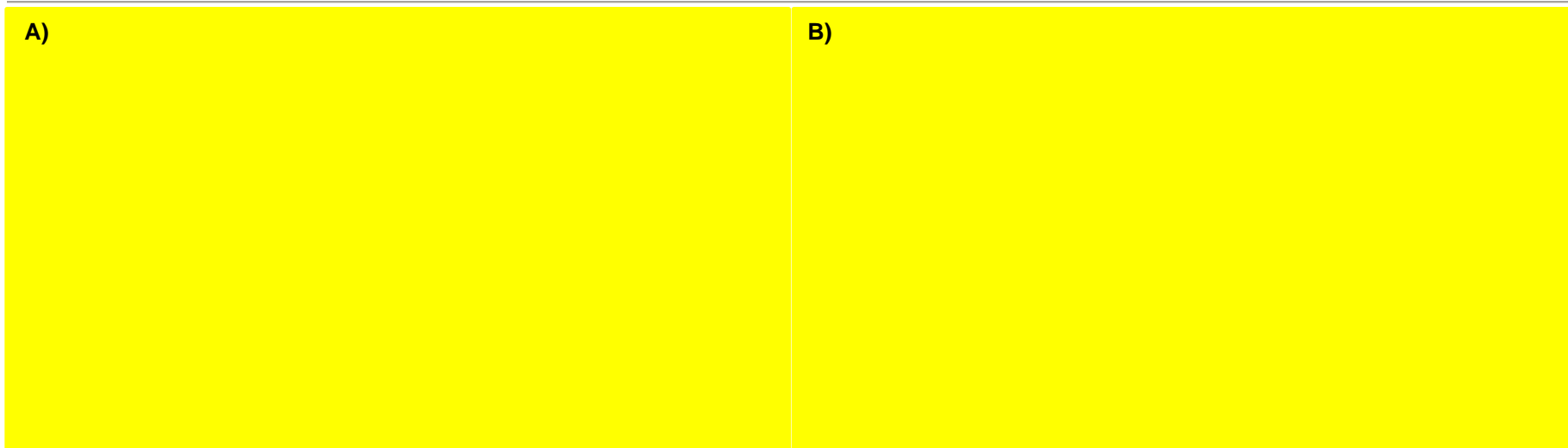
Rysunek 34. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 6-11, genotyp F/RF: A) vs TEZ/IVA, B) vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 35. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 12+, genotyp F/other vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 36. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 12+, genotyp F/G: A) vs IVA, B) vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

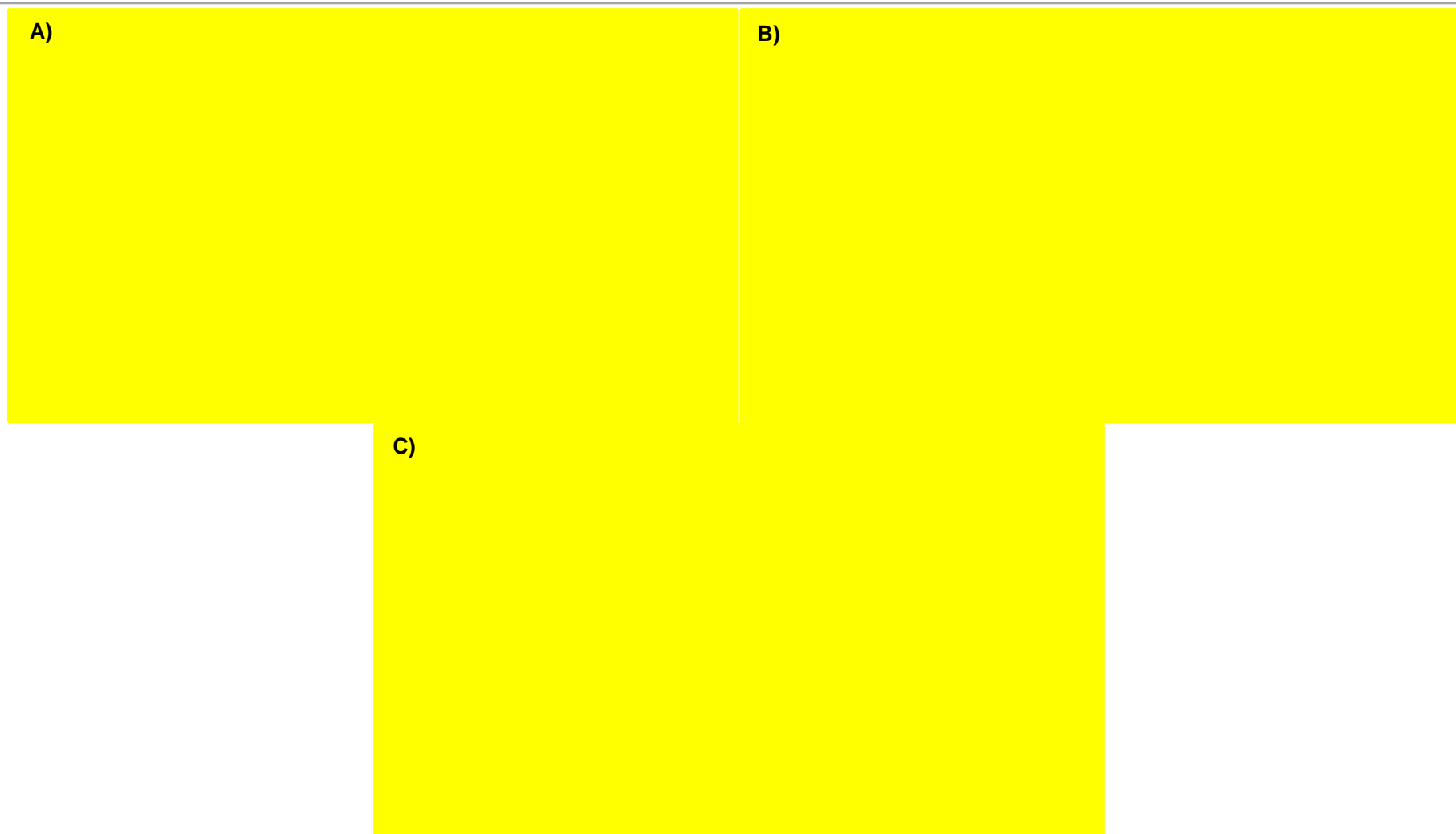


Rysunek 37. Wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności– kohorta 12+, genotyp F/RF: A) vs TEZ/IVA, B) vs BSC (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Załącznik 4. Dodatkowe wyniki scenariuszowej analizy krokowej

Tabela 115. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej - genotyp F/F populacja 2-11 lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Schemat terapii	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt [zł]	Efekt kliniczny [QALY]	ΔQALY	ICUR ELX/TEZ/IVA vs [zł/QALY]
1	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	Ref. [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6a	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6b	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	BSC LUM/IVA TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Rysunek 38. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności - 2-11 lat, genotyp F/F: A) ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA, B) ELX/TEZ/IVA vs LUM/IVA, C) ELX/TEZ/IVA vs BSC (opracowanie Agencji)

Tabela 116. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej - genotyp F/MF populacja 2-11 lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Schemat terapii	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt [zł]	Efekt kliniczny [QALY]	ΔQALY	ICUR ELX/TEZ/IVA vs [zł/QALY]
1						

2						
3						
4						
5						
6a						
6b						
7						
8						

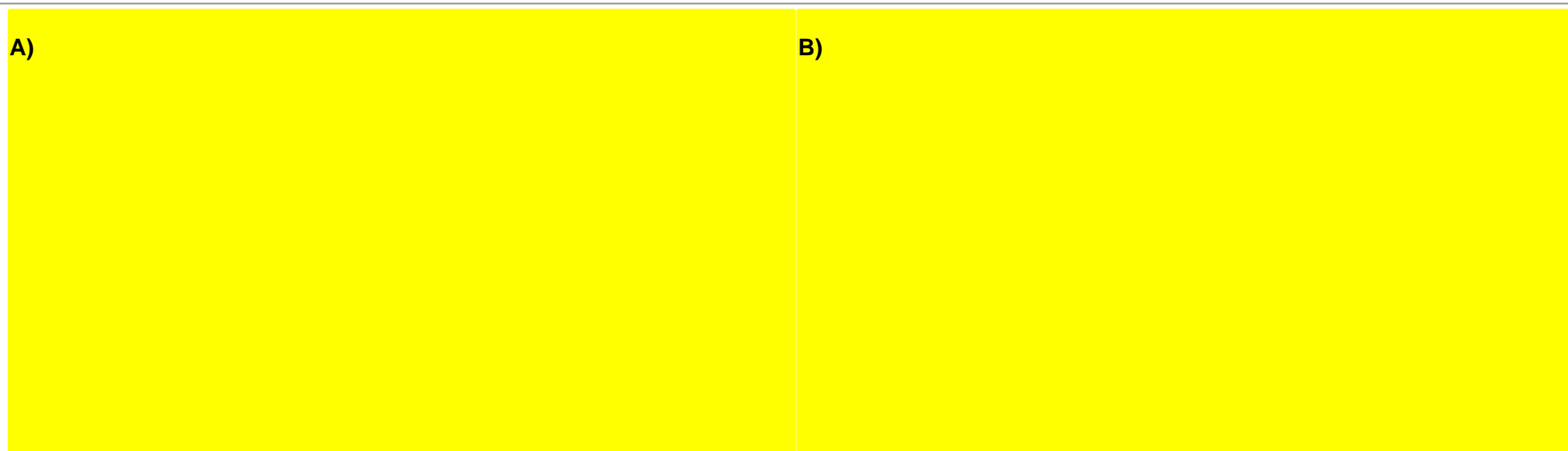


Rysunek 39. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności - 2-11 lat, genotyp F/MF: ELX/TEZ/IVA vs BSC (opracowanie Agencji)

Tabela 117. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej - genotyp F/G populacja 2-11 lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Schemat terapii	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt [zł]	Efekt kliniczny [QALY]	ΔQALY	ICUR ELX/TEZ/IVA vs [zł/QALY]
1						

2						
3						
4						
5						
6a						
6b						
7						
8						

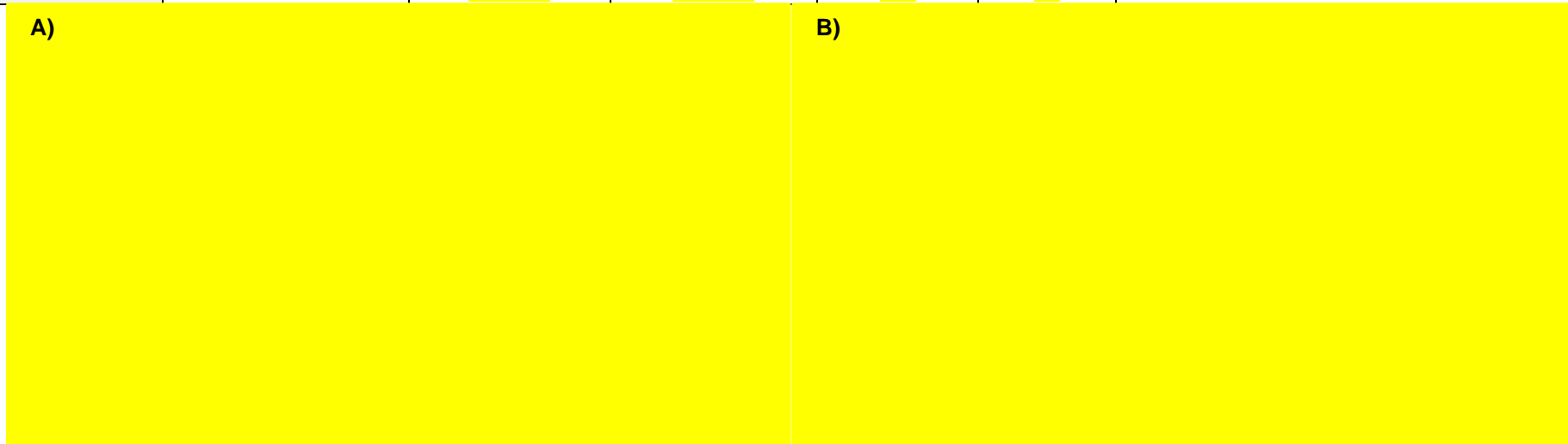


Rysunek 40. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności - 2-11 lat, genotyp F/G: A) ELX/TEZ/IVA vs IVA, B) ELX/TEZ/IVA vs BSC (opracowanie Agencji)

Tabela 118. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej - genotyp F/RF populacja 2-11 lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Schemat terapii	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt [zł]	Efekt kliniczny [QALY]	ΔQALY	ICUR ELX/TEZ/IVA vs [zł/QALY]
1	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6a	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6b	BSC TEZ/IVA+IVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	ELX/TEZ/IVA+IVA					
7	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA					
8	BSC TEZ/IVA+IVA ELX/TEZ/IVA+IVA					



Rysunek 41. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności - 2-11 lat, genotyp F/RF: A) ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA, B) ELX/TEZ/IVA vs BSC (opracowanie Agencji)

Tabela 119. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej - genotyp F/MF (other) populacja 12+ lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Schemat terapii	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt [zł]	Efekt kliniczny [QALY]	ΔQALY	ICUR ELX/TEZ/IVA vs [zł/QALY]
1						
2						
3						
4						
5						
6a						
6b						

7						
8						

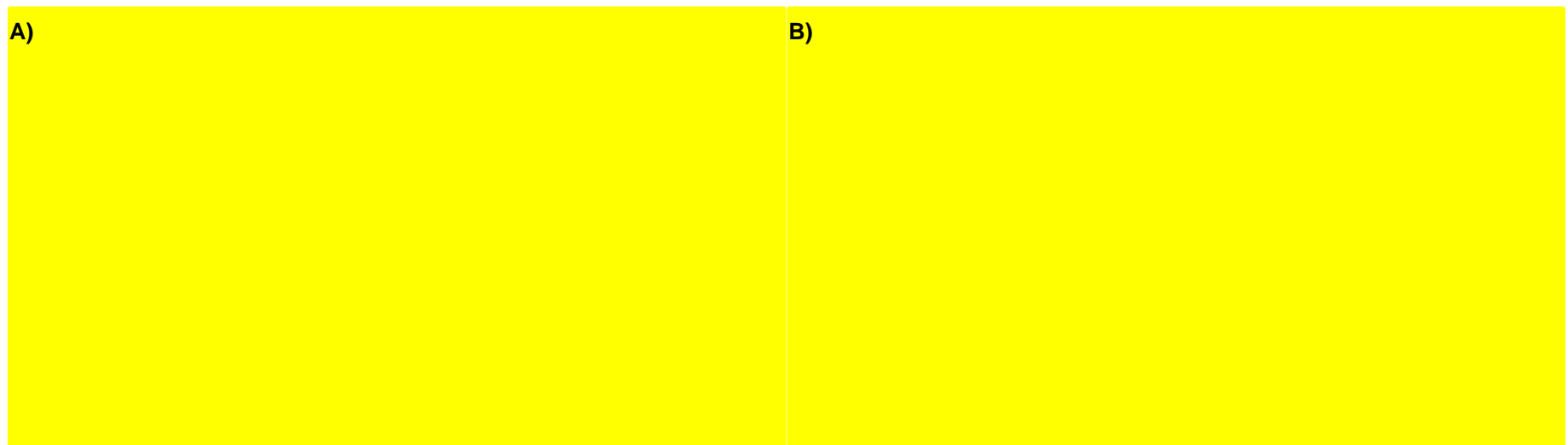


Rysunek 42. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – 12+lat, genotyp F/MF(other): ELX/TEZ/IVA vs BSC (opracowanie Agencji)

Tabela 120. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej - genotyp F/G populacja 12+ lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Schemat terapii	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt [zł]	Efekt kliniczny [QALY]	ΔQALY	ICUR ELX/TEZ/IVA vs [zł/QALY]
1						
2						
3						
4						
5						

6a						
6b						
7						
8						



Rysunek 43. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – 12+ lat, genotyp F/G: A) ELX/TEZ/IVA vs IVA, B) ELX/TEZ/IVA vs BSC (opracowanie Agencji)

Tabela 121. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej - genotyp F/RF populacja 12+ lat (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Schemat terapii	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt [zł]	Efekt kliniczny [QALY]	ΔQALY	ICUR ELX/TEZ/IVA vs [zł/QALY]
1						
2						

3						
4						
5						
6a						
6b						
7						
8						

A)

B)

Rysunek 44. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – 12+ lat, genotyp F/RF: A) ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA, B) ELX/TEZ/IVA vs BSC (opracowanie Agencji)