



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Alyftrek (deutiwakaftor, tezakaftor, wanzakaftor)
w ramach programu lekowego B.112.
„Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”
Analiza weryfikacyjna

OTAD.423.2.9.2025

Data ukończenia: 29 stycznia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o. 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 2022r., 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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 (nie dotyczy) 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	transaminaza alaninowa
AST	transaminaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
CDA-AMC	Canadian Drugs Agency
CF	mukowiscydoza (cystic fibrosis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CFFPR	CF Foundation Patient Registry
CFQ-R	kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy — poprawiony (The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)
CFRD	cukrzyca związana z mukowiscydozą (cystic fibrosis-related diabetes)
CFTR	transbłonowy regulator przewodnictwa w mukowiscydozie (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
CPH	model proporcjonalnych hazardów Coxa
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
D-IVA	deutiwakaftor
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
ELX	eleksakaftor (ang. elexacaftor)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETI	iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor
F	Mutacja F508del
F/F	F508del/F508del
F/G	F508del/mutacja bramkowania
F/MF	F508del/mutacja minimalnej funkcji
F/RF	F508del/mutacja funkcji rezydualnej
F508del	Mutacja delecja fenyloalaniny w pozycji 508
FDC	fixed dose combination
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEE	Generalized Estimating Equations
GGN / ULN	górną granicą normy
GGT	glutamylotransferaza
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotny statystycznie
IVA	iwakaftor (ang. ivacaftor)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LCI_{2.5}	zmiana wskaźnika klirensu płucnego
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów
LY	lata życia (life years)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
non-F	mutacja inna niż F508del
non-TCR	mutacja niewrażliwa na ELX/TEZ/IVA
OR	iloraz szans (odds ratio)
PEx	wskaźnik zaostrzeń płucnych
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
ppFEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. Percent Predicted Forced Expiratory Volume In One Second)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
pwCF	osoby chorujące na mukowiscydozę (people with cystic fibrosis)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	domena oddechowa (Respiratory Domain)
RoB2	ocena ryzyka błędu systematycznego (Risk of Bias 2)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SoC	terapia standardowa (standard of care)
SwCl	test stężenia chlorków w pocie (sweat chloride test)
TCR	mutacja wrażliwa na ELX/TEZ/IVA
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 (ang. tezacaftor)
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. 2025 poz. 907, z późn. zm.)
VNZ	wanzakaftor
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny.....	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	15
4. Ocena analizy klinicznej.....	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....	28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	34
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2. Wyniki analizy progowej	45
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	46
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	47
6. Ocena analizy wpływu na budżet	48
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	48
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.....	51
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	51

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	52
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	53
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	54
10.	Źródła	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.11.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2121.2025.20.SGÓ
PLR.4500.2121.2025.19.SGÓ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Alyftrek, Deutivacaftor + Tezacaftorum + Vanzacaftor, 50 + 20 + 4 mg, tabl. powł., 84 szt., GTIN: 00351167179000
 - Alyftrek, Deutivacaftor + Tezacaftorum + Vanzacaftor, 125 + 50 + 10 mg, tabl. powł., 56 szt., GTIN: 00351167178904
 - Wnioskowane wskazanie:
B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.
-

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa.
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

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
 - inne: 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.
Polska, 00-645, Warszawa,
ul. Ludwika Waryńskiego, 3A

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Alyftrek (Deutivacaftor + Tezacaftorum + Vanzacaftor) w postaci tabletek powlekanych w ramach istniejącego programu lekowego „B.112. Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Alyftrek (Deutivacaftor + Tezacaftorum + Vanzacaftor) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka obejmuje:

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie stanowią przedmiotu zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Alyftrek

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS	50 + 20 + 4 mg, tabl. powl., 84 szt., GTIN: 00351167179000	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Z RSS	125 + 50 + 10 mg, tabl. powl., 56 szt., GTIN: 00351167178904	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E84 Zwłóknienie wielotorbielowate

Źródło: <https://klasyfikacje.stat.gov.pl/lcd10> (dostęp 02.01.2026)

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.

Źródło: AWA OT.423.1.44.2024

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się także w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

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 zewnątrzwydzielniczej 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 2. 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

Źródło: AWA OT.423.1.44.2024

Epidemiologia

Dane z programu badań przesiewowych noworodków wskazują na zapalność na mukowiscydozę w Polsce na poziomie 70-80 nowych rozpoznań rocznie. Częstość urodzeń dzieci chorych na mukowiscydozę wynosi około 1:5750 urodzeń.

Według danych z rejestru Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy liczba pacjentów w Polsce ujętych w rejestrze na maj 2025 roku wynosiła [] z czego populacja powyżej 6. r.ż. wynosiła []

Ponad [] chorych posiadało co najmniej jedną mutację F508del, a homozygoty F508del stanowiły [] polskiej populacji chorych.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Zgodnie z danymi NFZ, w programie lekowym B.112 leczonych było w 2024 roku 1 163 pacjentów a w 2025 roku 1 415 pacjentów (stan na październik 2025). Należy zauważyć, że według zapisów programu lekowego lek Kalydeco (iwakaftor) można stosować zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lekiem Symkevi (tezakaftor + iwakaftor) bądź Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), stąd poniżej dane wskazują łączną liczbę pacjentów stosujących lek Kalydeco zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi schematami zgodnie z zapisami programu lekowego B.112.

Tabela 3. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie lekowym B.112.

Lek	2024	2025 (stan na październik 2025)
Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor)	838	1 370
Symkevi (tezakaftor + iwakaftor)	255	244
Orkambi (lumakaftor + iwakaftor)	95	68
Kalydeco (iwakaftor)	1 079*	1 394*

* łączna liczba pacjentów stosujących lek Kalydeco zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi schematami stosowanymi w PL B.112.

Źródło: dane NFZ

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako komparator lek Kaftrio (eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor) stosowany w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor), którym aktualnie w programie lekowym leczonych jest najwięcej pacjentów

(w 2025 roku było to 1 370 (96,8%) pacjentów spośród 1 415 leczonych w programie). Wybór połączenia Kaftrio z Kalydeco jako komparatora należy uznać za zasadny.

W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono natomiast pozostałych leków dostępnych w programie lekowym B.112. tj. Kalydeco (iwakaftor) stosowany w monoterapii oraz Symkevi (tezakaftor/ iwakaftor). Pominięcie iwakaftoru stosowanego w monoterapii wnioskodawca uzasadnił jego ograniczonym stosowaniem w obecnej praktyce klinicznej, a pominięcie terapii tezakaftorem/ iwakaftorem węższym wskazaniem oraz jednoczesnym stałym spadkiem jej wykorzystania na rzecz terapii z zastosowaniem eleksakaftoru + tezakaftoru + iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego Agencji, technologią opcjonalną względem leku Alyftrek jest połączenie Kaftrio oraz Kalydeco (jeśli pacjent ma mutację F508del).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie jednego eksperta klinicznego. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert kliniczny Agencji, jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazał fakt, iż refundacja w programie lekowym Kaftrio +Kalydeco jest obecnie dostępna wyłącznie dla pacjentów z mutacją F508del, natomiast pacjenci, którzy nie mają żadnej mutacji F508del nie mogą być leczeni. Natomiast według aktualnej rejestracji EMA lek Kaftrio+ Kalydeco jest skuteczny także w grupie pacjentów w wieku ≥ 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR i wcale nie musi to być mutacja F508del.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z opisanym powyżej przedmiotem ocenianego wniosku refundacyjnego, głównymi badaniami uwzględnionymi w AKL wnioskodawcy były randomizowane badanie kliniczne SKYLINE 102 oraz SKYLINE 103, dotyczące oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VNZ/TEZ/D-IVA w porównaniu do ELX/TEZ/IVA + IVA u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 12 lat i powyżej

Dla populacji pacjentów z mutacją non-F/TCR, nie kwalifikujących się obecnie do leczenia żadną z terapii refundowanych w ramach programu B.112 dokonano również porównania pośredniego stosowania VNZ/TEZ/D-IVA względem SoC.

W związku brakiem badań RCT w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat, dla tej populacji przedstawiono również wyniki z badania jednoramiennego RIDGELINE 105

Badania SKYLINE 102 i SKYLINE 103

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Zgodnie z przyjętym przedziałem ufności, oba badania wykazały, że wnioskowana interwencja nie jest gorsza od terapii ELX/TEZ/IVA + IVA stosowanej w grupie kontrolnej w zakresie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 od początku badania do 24. tygodnia.

Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupą ocenianej interwencji a grupą kontrolną, zarówno w badaniu SKLYLINE 102 [MD=0,20 (95%CI, -0,63; 1,03), p=0,6376] jak i SKYLINE 103 dla całej populacji [MD=0,20 (95%CI, -0,51; 0,91), p=0,5793] i wyróżnionych subpopulacji.

Drugorzędowe punkty końcowe

W zakresie bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia odnotowano IS różnice na korzyść wnioskowanej interwencji dla całej populacji badania SKLYLINE 102 [MD=-8,40 (95%CI, -10,62; -6,18), p<0,0001]. oraz w ogólnej populacji badania SKYLINE 103 [MD=-2,80 (95%CI, -4,74; -0,86), p=0,0048] i subpopulacji z typem mutacji F/F [MD=-3,20 (95%CI, -5,30; -1,10), p=0,0028]. Nie wykazano natomiast IS różnic w omawianym punkcie końcowym dla subpopulacji F/G, F/RF oraz TCR/nie-F.

W zakresie rocznej częstości występowania zaostrzeń płucnych (wskaźnik PEx) nie wykazano IS różnic wskaźników zarówno w badaniu SKYLINE 102, jak i badaniu SKYLINE 103.

Również w domenie jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza CFQ-R, w zakresie oceny objawów ze strony układu oddechowego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Badanie 445-124 (porównanie pośrednie)

W porównaniu pośrednim VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC, w populacji pacjentów z mutacją non-F/TCR, wykazano IS różnicę w zakresie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia, na korzyść wnioskowanej interwencji [MD=11,40 (95%CI, 7,28; 15,52), p<0,0001] oraz IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia [MD= -29,90 (95%CI, -43,30; -16,50), p<0,0001].

Badanie jednoramienne RIDGELINE 105

Poprawę wyników odnotowano w zakresie wszystkich ocenianych w badaniu parametrów, co wskazuje na potencjalną skuteczność wnioskowanej interwencji także w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat.

Analiza bezpieczeństwa

Badania SKYLINE 102 i SKYLINE 103

Oceniana interwencja posiada zbliżony ogólny profil bezpieczeństwa w porównaniu do terapii ELX/TEZ/IVA + IVA. Nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych, umiarkowanych, ciężkich oraz zagrażających życiu. Największe różnice w częstości występowania odnotowano dla łagodnych AE (34,6% w grupie badanej vs 29,5% w grupie kontrolnej) oraz dla umiarkowanych AE (49,8% w grupie badanej vs 54,8% w grupie kontrolnej).

Istotnie statystycznie różnice wykazano wyłącznie w przypadku częstości występowania jednego zdarzenia neuropsychiatrycznego – lęku oraz jednego zdarzenia z zakresu podwyższonego poziomu transaminaz i podwyższonego poziomu enzymów w testach czynności wątroby – zwiększenia poziomu ALT/AST >3×górna granica normy (ULN).

U pacjentów w grupie ocenianej interwencji ponad dwukrotnie częściej obserwowano objawy lęku [OR=2,20 (95% CI, 1,03; 4,72), p=0,0430] oraz zwiększenia poziomu ALT/AST >3×ULN [OR=2,04 (95%CI, 1,08; 3,86) p=0,0281].

Badanie jednoramienne RIDGELINE 105

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji wnioskowanej interwencji była pierwszorzędnym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu RIDGELINE 105.

Oceniana interwencja posiada zbliżony ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat biorących udział w badaniu jednoramiennym RIDGELINE 105 w porównaniu do populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat, leczonych VNZ/TEZ/D-IVA w badaniach SKYLINE 102 i SKYLINE 103.

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono następujących komparatorów: iwakaftor w monoterapii, tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VNZ/TEZ/D-IVA w miejsce ELX/TEZ/IVA + IVA, SoC lub komparatora ważonego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 521 882 zł/QALY w wariancie bez RSS, dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 1 376 788 zł/QALY w wariancie bez RSS, a dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs komparator ważony wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 918 712 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wszystkie wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY), wynosi [redacted] w wariancie z RSS i [redacted] w wariancie bez RSS dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA, [redacted] dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC, [redacted] w wariancie z RSS i [redacted] w wariancie bez RSS dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs komparator ważony. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z odnalezieniem przez wnioskodawcę badania RCT, w którym wykazano przewagę ocenianej technologii nad ELX/TEZ/IVA + IVA w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wprowadzenia finansowania leku VNZ/TEZ/D-IVA we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] płatnika publicznego wyniosą w wariantcie z RSS [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku. Z kolei w wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 68,6 mln zł oraz 120,1 mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku.

Wielkość populacji docelowej pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po jej objęciu refundacją według analizy wnioskodawcy w wariantcie podstawowym wyniesie [REDACTED] w 1 roku oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano 2 rekomendacje pozytywne: brytyjską NICE 2025, a także kanadyjską CDA-AMC 2025, w których podkreślono głównie uwarunkowania ekonomiczne refundacji. Odnaleziono także niemiecki dokument G-BA 2025, w którym ze względu na status leku sierocego dla Alyftrek uznano występowanie dodatkowej korzyści, wskazując jednocześnie na brak dowodów przewagi klinicznej nad innymi terapiami.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (subs34tancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<p>Alyftrek, (Deutivacaftor + Tezacaftorum + Vanzacaftor) tabletki powlekane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 50 + 20 + 4 mg, 84 szt., (4 blistry foliowe po 21 tabletek), blister termoformowany wykonany z folii polichlorotrifluoroetylenowej (PCTFE) laminowanej folią z polichloroku winylu (PVC) i uszczelniony pokryciem z folii blistrowej (aluminiowej), GTIN: 00351167179000 ▪ 125 + 50 + 10 mg, 56 szt. (4 blistry foliowe po 14 tabletek), blister termoformowany wykonany z folii polichlorotrifluoroetylenowej (PCTFE) laminowanej folią z polichloroku winylu (PVC) i uszczelniony pokryciem z folii blistrowej (aluminiowej), GTIN: 00351167178904
Kod ATC	R07AX33
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>VNZ i TEZ są korektorami CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne, ułatwiając przetwarzanie i transport wybranych zmutowanych form CFTR (w tym F508del-CFTR) w celu zwiększenia ilości białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. D-IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania) białka CFTR na powierzchni komórki.</p> <p>Wynikiem skojarzonego działania VNZ, TEZ i D-IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności CFTR mierzonej zarówno in vitro na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR, jak i na podstawie stężenia jonów chlorkowych w pocie u pacjentów chorych na mukowiscydozę</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy; ▪ pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna prawnego pacjenta na udział w programie; ▪ 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 powinien zostać włączony do rejestru mukowiscydozy nie później niż 12 miesięcy od włączenia do programu); ▪ brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; ▪ nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; ▪ adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 6 lat i powyżej; ▪ co najmniej jedna mutacja inna niż klasy I genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Nr EU/1/25/1943/001 Nr EU/1/25/1943/002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2025 r. (UE)</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Alyftrek w tabletkach jest wskazany w leczeniu mukowiscydozy (ang. cystic fibrosis, CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)</p>
Status leku sierocznego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> PSURs) oraz podejmowanie wymaganych działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. <i>Risk Management Plan</i>)</p> <p>Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków</p> <p>W ramach zobowiązań do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu wskazano przeprowadzenie badania skuteczności i bezpieczeństwa (ang. <i>Post-authorisation efficacy study</i>, PAES) (VX24-121-107) u osób w wieku 6 lat i starszych.</p>

Źródło: ChPL Alyftrek, Załącznik B.112. Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.01.2026 r. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji klinicznej uwzględniającej lek Alyftrek, co może wynikać z niedawnej rejestracji leku, tj. 30.06.2025 r. W związku z powyższym, w ramach niniejszego opracowania przedstawiono najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące rozpatrywanej populacji pacjentów opublikowane w latach 2024-2025. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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/>
- Guidelines International Network (GIN); <http://www.g-i-n.net/>
- Trip DataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, <https://cpicpgx.org/>

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ECFS 2024 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie dorosłych osób z mukowiscydozą (pwCF) posiadających wariant F508del oraz inny wariant reagujący na leczenie samym iwakaftorem lub tezakaftorem z iwakaftorem wykazało istotną, dalszą poprawę wyników klinicznych po rozpoczęciu terapii trójlekowej. Wspiera to uzasadnienie, że wszystkie osoby z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starsze, posiadające jeden lub dwa warianty F508del, powinny mieć dostęp do codziennej terapii eleksakaftor–tezakaftor–iwakaftor; • Osoby z mukowiscydozą posiadające warianty genu CFTR inne niż F508del powinny być rozważane pod kątem leczenia modulatorami, jeśli dane z badań in vitro lub badań klinicznych wskazują na potencjalną odpowiedź na którąkolwiek z opcji terapeutycznych: monoterapię (iwakaftor), terapię dwulekową (tezakaftor–iwakaftor lub lumakaftor–iwakaftor) lub terapię trójlekową (eleksakaftor–tezakaftor–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%. *Dopuszczenie do stosowania ETI u młodszych pacjentów miało miejsce w 2023 r.</i></p>
NICE 2025 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> • Iwakaftor–tezakaftor–eleksakaftor (IVA–TEZ–ELX) oraz sam iwakaftor (IVA) są zalecane jako opcja leczenia mukowiscydozy u niektórych osób w wieku 2 lat i starszych, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych NICE; • Tezakaftor–iwakaftor (TEZ–IVA) oraz sam iwakaftor (IVA) są zalecane jako opcja leczenia mukowiscydozy u niektórych osób w wieku 6 lat i starszych, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych NICE; • Lumakaftor–iwakaftor (LUM–IVA) jest zalecany jako opcja leczenia mukowiscydozy u niektórych osób w wieku 1 roku i starszych, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych NICE.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor (ELX/TEZ/IVA + IVA) • Terapia Standardowa (SoC) 	TAK	<p>Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA): Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Obecnie w Polsce leczenie przyczynowe mukowiscydozy jest realizowane w programie lekowym B.112, w ramach którego refundowane jest leczenie lekami z grupy modulatorów białka CFTR.</p> <p>Każda z dostępnych terapii jest stosowana jako leczenie dodane do standardowej terapii objawowej (SoC, z ang. <i>Standard of Care</i>), tj. zindywidualizowane leczenie objawowe. Chorzy niekwalifikujący się do programu lekowego leczenia są jedynie standardową terapią objawową.</p> <p>Terapia potrójna eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor (Kaftrio), ma znaczącą przewagę nad terapiami podwójnymi iwakaftor + tezakaftor (Symkevi) i pojedynczymi iwakaftor (Kalydeco) w leczeniu mukowiscydozy, szczególnie u pacjentów z mutacją F508del i innymi kombinacjami mutacji CFTR.</p> <p>W związku z tym, że 1 kwietnia 2025 r. nastąpiło rozszerzenie refundacji terapii skojarzonej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor do populacji w wieku ≥ 2 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR oraz ze względu na przewagę nad innymi terapiami, w niniejszej analizie porównano się do tej terapii jak również szeroko rozumianym standardem postępowania (SoC), który może być stosowany u wszystkich pacjentów z mukowiscydozą w zakresie odpowiadającym indywidualnym potrzebom chorych.</p>	Wybór zasadny.

Wnioskodawca wskazał jako komparator lek Kaftrio (eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor), którym aktualnie w programie lekowym leczonych jest najwięcej pacjentów (w 2025 roku schematem tym leczonych było 1 370 (96,8%) pacjentów spośród 1 415 leczonych w programie). Pominięto natomiast inne leki dostępne w programie tj. Symkevi (tezakaftor + iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor).

Należy jednocześnie zauważyć, iż pominięte przez wnioskodawcę technologie zgodnie z zapisami PL B.112. stosowane są w szczególnych populacjach pacjentów:

- iwakaftor w monoterapii - wiek 12 miesięcy i powyżej oraz 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.
- tezakaftor/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem - wiek 6 lat i powyżej oraz 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.

Populacja ocenianego leku obejmuje pacjentów w wieku 6 lat i powyżej z co najmniej jedną mutacją inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa. Wnioskowana populacje jest zdefiniowana szeroko i pokrywa się z populacjami wyżej wymienionych schematów aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego B.112.

Dodatkowo należy zauważyć, że w ramach programu lekowego PL B.112 dostępny jest również schemat lumakaftor/iwakaftor, przy czym nie stanowi on komparatora dla ocenianej technologii ze względu na fakt, iż refundacją objęte są tylko dwa opakowania leku: Orkambi, granulat, 125+100 mg oraz Orkambi, granulat, 188+150 mg, które zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Orkambi przeznaczone są do stosowania u pacjentów poniżej 6 roku życia. W związku z tym produkt ten nie stanowi komparatora dla ocenianej terapii Alyftrek, która jest zarejestrowana dla pacjentów od 6 roku życia.

W związku z powyższym analizy wnioskodawcy nie uwzględniają następujących komparatorów finansowanych w ramach programu lekowego B.112:

- iwakaftor w monoterapii

- tezakafator/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.

W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie pominięcia jako komparatory ww. schematów finansowanych w ramach B.112:

- iwakaftor w monoterapii - „Zgodnie z danymi publikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w co miesięcznych raportach refundacyjnych jest to produkt niszowy, stosowany od początku jego refundacji przez 4 pacjentów w Polsce. Co więcej, po wprowadzeniu rozszerzenia refundacji terapii eleksakaftor/tezakafator/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem możliwa jest zmiana monoterapii na terapię skojarzoną (na podstawie decyzji lekarza. Nie jest to zatem praktyka kliniczna powszechnie występująca w Polsce”
- tezakafator/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem – „Wskazanie rejestracyjne terapii jest znacząco węższe od wskazania dla ocenianego leku Alyftrek. Co więcej, zgodnie z danymi publikowanymi przez NFZ w raportach refundacyjnych, od wprowadzenia w kwietniu 2025 r. rozszerzenia refundacji terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakafator/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem obserwuje się stały, bardzo duży spadek wykorzystania terapii Symkevi przez polskich pacjentów.”

W przypadku populacji pacjentów, dla których terapia modulatorami CFTR nie jest obecnie refundowana, wnioskodawca dokonał również porównania wnioskowanej interwencji z leczeniem standardowym (SoC). W ramach SoC pacjenci chorujący na mukowiscydozę leczeni są objawowo refundowanymi antybiotykami doustnymi (azytromycyna) i wziewnymi (kolistyna, tobramycyna, lewofloksacyna); lekami mukolitycznymi (dornaza alfa); lekami wziewnymi rozszerzającymi oskrzela (bromek ipratropium, fenoterol + bromek ipratropium); enzymami trzustkowymi oraz kwasem ursodeoksycholowym. W ramach SoC pacjenci stosują również środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które również podlegają refundacji.

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 AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku deutiwakaftor + tezakaftor + wanzakaftoru (Alyftrek) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR i spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci chorzy na mukowiscydozę: w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Brak definicji wskazania. Badania na zdrowych ochotnikach.	-
Interwencja	Potrójna terapia skojarzona wanzakaftor/tezakaftor/deutiwakaftor stosowana w następujących dawkach: <ul style="list-style-type: none"> <40 kg: 3 tabletki VNZ 4 mg/TEZ 20 mg/D-IVA 50 mg; ≥40 kg: 2 tabletki VNZ 10 mg/TEZ 50 mg/D-IVA 125 mg. 	Potrójna terapia skojarzona wanzakaftor/tezakaftor/deutiwakaftor podawana w innych dawkach niż zarejestrowane.	-
Komparatory	Potrójna terapia skojarzona eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w przypadku pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR; Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <30 kg: dawka poranna: 2 tabletki ELX 50 mg/TEZ 25 mg/IVA 37,5 mg + dawka wieczorna: 1 tabletki IVA 75 mg; ≥30 kg: dawka poranna: 2 tabletki ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg + dawka wieczorna: 1 tabletki IVA 150 mg. Terapia standardowa (SoC): <ul style="list-style-type: none"> jako podstawowa terapia dla pozostałych grup pacjentów, którzy obecnie nie kwalifikują się do terapii objętych refundacją w programie B.112 (tj. pacjenci nie posiadający mutacji F508del, z co najmniej jedną mutacją zidentyfikowaną jako wrażliwa na VNZ/TEZ/D-IVA); jako terapia dodana do terapii modulatorami genu CFTR. 	Potrójna terapia skojarzona eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor podawana w innych dawkach niż zarejestrowane. Komparator stosowany w populacji z inną mutacją niż wskazana.	-
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia chlorków w pocie; zmiana procentu przewidywanej FEV₁; obserwowany wskaźnik PEx; zmiana BMI, masy ciała, wzrostu; zmiana LC_{12.5}; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane; 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> wynik domeny oddechowej CFQ-R. 		
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne, jeśli brak badań z grupą kontrolną. Analizy post-hoc, które dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy post hoc, które nie dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji/analizy post-hoc badań niewłączonych do przeglądu/analizy post-hoc subpopulacji, które nie odpowiadają wnioskowanej populacji.	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania pierwotne:

- SKYLINE 102: randomizowane badanie kliniczne fazy III, z podwójnie ślełą próbą, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VNZ/TEZ/D-IVA w porównaniu z ELX/TEZ/IVA + IVA u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, heterozygotycznych dla F508del i mutacji o minimalnej funkcji, zdefiniowanej jako mutacja, która albo nie powoduje translacji białka CFTR, albo nie reaguje na tezakaftor, iwakaftor lub tezakaftor/iwakaftor
- SKYLINE 103: randomizowane badanie kliniczne fazy III, z podwójnie ślełą próbą, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VNZ/TEZ/D-IVA w porównaniu z ELX/TEZ/IVA + IVA u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, posiadających jeden z następujących genotypów: homozygotyczny dla F508del, heterozygotyczny dla F508del i mutacji bramkującej lub mutacji funkcji resztkowej, pozytywna reakcja na leczenie ELX/TEZ/IVA + IVA przy braku mutacji F508del w genie CFTR
- RIDGELINE 105: jednoramienne, dwuczęściowe, badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VNZ/TEZ/D-IVA u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, z co najmniej 1 mutacją TCR (w tym F508del) w genie CFTR
- Badanie 445-124: randomizowane badanie kliniczne fazy III, z podwójnie ślełą próbą, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ELX/TEZ/IVA + IVA w porównaniu do placebo, w celu dokonania porównania pośredniego stosowania VNZ/TEZ/D-IVA z SoC

Do analizy wnioskodawcy włączono także 1 spełniający kryteria populacji i interwencji przegląd systematyczny

- Iftikhar 2025: przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym zbadano porównawczą skuteczność modulatorów regulatora przewodnictwa transbłonowego mukowiscydozy (CFTR) w populacji uczestników badań, u których zdiagnozowano mukowiscydozę, w wieku ≥ 12 lat, posiadających jeden lub dwa allele F508del.

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>SKYLINE 102 NCT05033080 (Keating 2025)</p> <p>Źródło finansowania: Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie III fazy, podwójnie zaślepione, w układzie grup równoległych, z randomizacją ze stratyfikacją ze względu na wiek (podczas badania przesiewowego: <18 lat vs ≥18 lat), przewidywalną wartości FEV₁ (%; w dniu 14: <70 punktów procentowych vs ≥70 punktów procentowych), stężenie chlorków w pocie (w dniu 14: <30 mmol/l vs ≥30 mmol/l), wcześniejsze stosowanie modulatorów CFTR (tak vs nie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ hipotezy: non-inferiority (względem pierwszorzędowego punktu końcowego), superiority (względem kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – zmiana SwCl) • Okres obserwacji: 52 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Okres wstępny: W 4-tygodniowym okresie wstępnym wszyscy uczestnicy otrzymywali ELX (200 mg raz na dobę), TEZ (100 mg raz na dobę) i (IVA 150 mg dwa razy na dobę). ○ Po okresie wstępnym uczestnicy zostali losowo przydzieleni (1:1): <ul style="list-style-type: none"> - grupa interwencji: VNZ (20 mg raz na dobę), TEZ (100 mg raz na dobę) i D-IVA (250 mg raz na dobę) jako dwie tabletki rano - grupa kontrolna: ELX (200 mg raz na dobę), TEZ (100 mg raz na dobę) i IVA (150 mg dwa razy na dobę) jako dwie tabletki rano i jedna tabletką IVA wieczorem ○ Po jego zakończeniu 52-tygodniowego okresu leczenia, uczestnicy mieli możliwość uczestnictwa w otwartym badaniu przedłużonym, w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali otwarcie VNZ/TEZ/D-IVA, niezależnie od pierwotnego przydziału leczenia w badaniu. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥12 lat, • potwierdzona diagnoza mukowiscydozy, • heterozygotyczny dla F508del i mutacji o minimalnej funkcji, zdefiniowanej jako mutacja, która albo nie powoduje translacji białka CFTR, albo nie reaguje na tezacaftor, ivacaftor lub tezacaftor/ivacaftor w oparciu o testy in vitro (genotypy F508del-minimalna funkcja) • dla uczestników, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA + IVA, wartość FEV₁ ≥40% i ≤90% przewidywanej średniej dla wieku, płci i wzrostu podczas wizyty przesiewowej, • wartość FEV₁ ≥40% i ≤80% przewidywanej średniej dla uczestników, którzy nie otrzymywali ELX/TEZ/IVA + IVA <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia jakichkolwiek chorób współistniejących, które w opinii badacza mogły mieć wpływ na wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko związane z podawaniem uczestnikowi badanych leków, • nietolerancja badanego leku w wywiadzie, która stanowiłaby dodatkowe ryzyko dla uczestnika, • którakolwiek z poniższych nieprawidłowych wartości laboratoryjnych w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoglobina poniżej 10 g/dL, ○ bilirubina całkowita większa lub równa 2xGGN, ○ AST, ALT, GGT lub ALP większe lub równe 3xGGN, ○ nieprawidłowa czynność nerek, • ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie objawów płucnych lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby zatokowo-płucnej w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką ELX/TEZ/IVA + IVA w okresie wstępnym, • zakażenie płuc organizmami związanymi z szybszym pogarszaniem się stanu płuc, • ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką ELX/TEZ/IVA + IVA, • kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana ppFEV1 <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana SwCl • Odsetek uczestników z SwCl <60 mmol/l • Odsetek uczestników z SwCl <30 mmol/l • Obserwowany wskaźnik PEx rocznie • Zmiana wskaźnika BMI • Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku • Zmiana masy ciała • Parametry farmakokinetyczne • Jakość życia • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>Liczba pacjentów N = 398</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana: n = 196 Grupa kontrolna: n = 202 <p>Utrata pacjentów z badania Przerwanie leczenie ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie badanej: <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane: 4 (2%) odmowa dalszego dawkowania (nie z powodu AE): 5 (2,6%) niestosowanie się do zaleceń: 2 (1%) ciąża: 3 (1,5%) decyzja lekarza: 1 (0,5%) w grupie kontrolnej: <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane: 10 (5%) odmowa dalszego dawkowania (nie z powodu AE): 2 (1%) utrata z obserwacji: 1 (0,5%) ciąża: 1 (0,5%) decyzja lekarza: 1 (0,5%) inne: 2 (1%) 	
<p>SKYLINE 103 NCT05076149 (Keating 2025)</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych, z randomizacją ze stratyfikacją ze względu na wiek (podczas badania przesiewowego: <18 lat vs ≥18 lat), przewidywalną wartości FEV₁ (%; w dniu 14: <70 punktów procentowych vs ≥70 punktów procentowych), stężenie chlorków w pocie (w dniu 14: <30 mmol/l vs ≥30 mmol/l), wcześniejsze stosowanie modulatorów CFTR (tak vs nie), według grupy genotypowej (F/F vs F/G vs F/Rf vs non-F/TCR)</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ hipotezy: non-inferiority (względem pierwszorzędownego punktu końcowego), superiority (względem kluczowego 	<ul style="list-style-type: none"> Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> Okres wstępny: W 4-tygodniowym okresie wstępnym wszyscy uczestnicy otrzymywali ELX (200 mg raz na dobę), TEZ (100 mg raz na dobę) i (IVA 150 mg dwa razy na dobę). Po okresie wstępnym uczestnicy zostali losowo przydzieleni (1:1): <ul style="list-style-type: none"> grupa interwencji: VNZ (20 mg raz na dobę), TEZ (100 mg raz na dobę) i D-IVA (250 mg raz na dobę) jako dwie tabletki rano grupa kontrolna: ELX (200 mg raz na dobę), TEZ (100 mg raz na dobę) i IVA (150 mg dwa razy na dobę) jako dwie tabletki rano i jedna tabletką IVA wieczorem Po jego zakończeniu 52-tygodniowego okresu leczenia, uczestnicy mieli możliwość uczestnictwa w otwartym badaniu przedłużonym, w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali otwarcie 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥12 lat, potwierdzona diagnoza mukowiscydozy, posiadanie jednego z następujących genotypów: <ul style="list-style-type: none"> homozygotyczny dla F508del, heterozygotyczny dla F508del i mutacji bramkującej, heterozygotyczny dla F508del i mutacji funkcji resztkowej, pozytywna reakcja na leczenie ELX/TEZ/IVA + IVA przy braku mutacji F508del w genie CFTRf, dla uczestników, którzy otrzymywali terapię modulatorem CFTR firmy Vertex, wartość FEV₁ ≥40% i ≤90% przewidywanej średniej dla wieku, płci i wzrostu podczas wizyty przesiewowej, wartość FEV₁ ≥40% i ≤80% przewidywanej średniej dla uczestników, którzy nie otrzymywali terapii modulatorem Vertex CFTR, stabilna choroba CF. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Pierwszorzędowny:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana ppFEV₁ <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana SwCl Odsetek uczestników z SwCl <60 mmol/l Odsetek uczestników z SwCl <30 mmol/l Obserwowany wskaźnik PEx rocznie Zmiana wskaźnika BMI Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku Zmiana masy ciała Parametry farmakokinetyczne Jakość życia Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>drugorzędowego punktu końcowego – zmiana SwCl) Okres obserwacji: 52 tygodnie</p>	<p>VNZ/TEZ/D-IVA, niezależnie od pierwotnego przydziału leczenia w badaniu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • historia jakichkolwiek chorób współistniejących, które w opinii badacza mogły mieć wpływ na wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko związane z podawaniem uczestnikowi badanych leków, • nietolerancja badanego leku w wywiadzie, która stanowiłaby dodatkowe ryzyko dla uczestnika, • którakolwiek z poniższych nieprawidłowych wartości laboratoryjnych w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoglobina poniżej 10 g/dL, ○ bilirubina całkowita większa lub równa 2xGGN, ○ AST, ALT, GGT lub ALP większe lub równe 3xGGN, ○ nieprawidłowa czynność nerek, • ostra infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie objawów płucnych lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby zatokowo-płucnej w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką ELX/TEZ/IVA + IVA w okresie wstępnym, • zakażenie płuc organizmami związanymi z szybszym pogarszaniem się stanu płuc, • ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką ELX/TEZ/IVA + IVA, • kobiety w ciąży lub karmiące piersią. <p>Liczba pacjentów N = 573</p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa badana: n = 284 • grupa kontrolna: n = 289 <p>Utrata pacjentów z badania Przerwanie leczenie ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie badanej: <ul style="list-style-type: none"> ○ działania niepożądane: 14 (4,9%) ○ odmowa dalszego dawkowania (nie z powodu AE): 2 (0,7%) ○ utrata z obserwacji: 1 (0,4%) ○ niestosowanie się do zaleceń: 1 (0,4%) ○ ciąża: 4 (1,4%) ○ decyzja lekarza: b.d ○ inne: 4 (1,4%) • w grupie kontrolnej: 	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> ○ działania niepożądane: 9 (3,1%) ○ odmowa dalszego dawkowania (nie z powodu AE): 1 (0,3%) ○ niestosowanie się do zaleceń: 1 (0,3%) ○ ciąża: 3 (1,0%) ○ decyzja lekarza: b.d ○ inne: 2 (0,7%) 	
<p>RIDGELINE 105 NCT05422222 (Hoppe 2025)</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, dwuczęściowe badanie III fazy, jednoramienne</p> <p>Okres obserwacji: Część A – 22 dni Część B – 24 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencja <ul style="list-style-type: none"> ○ Dzieci o masie ciała < 40 kg: VNZ 12 mg, TEZ 60 mg i D-IVA 150 mg raz na dobę. ○ Dzieci o masie ciała ≥ 40 kg: VNZ 20 mg, TEZ 100 mg i D-IVA 250 mg doustnie raz na dobę. 	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 6 do 11 lat*, • masa ciała w przedziale od 5. do 95. percentyla, • potwierdzona diagnoza CF, • co najmniej 1 mutacja TCR (w tym F508del) w genie CFTR, • wymuszona objętość wydechu w ciągu 1 sekundy (FEV1) ≥60% przewidywanej normy dla wieku, płci i wzrostu, • stabilna choroba CF na początku okresu leczenia, • uczestnik, który chce pozostać na stabilnym schemacie leczenia mukowiscydozy (innym niż modulatory CFTR) do 24. tygodnia lub do wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa, • ujemny wynik testu ciążowego w surowicy, • spełnione wymagania dotyczące antykoncepcji (dla uczestników aktywnych seksualnie), <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia jakiegokolwiek choroby lub jakiegokolwiek stanu klinicznego, który w opinii badacza mógłby wpłynąć na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu uczestnikowi badanego leku, • klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócić ocenę badania lub stanowić nadmierne ryzyko dla uczestnika, • nietolerancja badanego leku w wywiadzie, która w opinii badacza stanowiłaby dodatkowe ryzyko dla uczestnika (np. uczestnicy z podwyższonymi wynikami testów czynności wątroby [LFT] w wywiadzie, wymagający przerwania lub zaprzestania leczenia, alergia lub nadwrażliwość na badany lek), 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Tolerancja <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana SwCl • Zmiana ppFEV₁ • Liczba hospitalizacji związanych z PEx • Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R • Odsetek uczestników z SwCl <60 mmol/l • Odsetek uczestników z SwCl <30 mmol/l • Zmiana wskaźnika BMI • Zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wieku • Zmiana masy ciała • Zmiana masy ciała w stosunku do wieku • Zmiana wzrostu • Zmiana wzrostu w stosunku do wieku

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • którakolwiek z poniższych nieprawidłowych wartości laboratoryjnych w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoglobina <10 g/dL, ○ bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN, ○ transaminaza asparaginianowa (AST), transaminaza alaninowa (ALT), glutamylotransferaza (GGT) lub fosfataza alkaliczna (ALP) $\geq 3 \times$ GGN, ○ nieprawidłowa czynność nerek^b • ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie choroby płuc (PEx) lub zmiany w leczeniu (w tym antybiotykami) choroby płuc w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku, • zakażenie płuc organizmami związanymi z szybszym pogarszaniem się stanu płuc, • ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką VNZ/TEZ/D-IVA. <p>Liczba pacjentów N=78</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część A: N=17 • Część B: N=78 <p>Utrata pacjentów z badania Przerwanie leczenia ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane: 1 (1,3%) 	
<p>Badanie 445-124 NCT05274269 (Castellani 2024)</p> <p><i>Źródło finansowania</i> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych, z randomizacją (2:1)</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Okres obserwacji: 28 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> – Uczestnicy w wieku od 6 do <12 lat i o masie ciała <30 kg w dniu 1.: ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg w postaci tabletek FDC (fixed dose combination) rano i IVA w postaci pojedynczej tabletki wieczorem, uczestnicy o masie ciała ≥ 30 kg w dniu 1.: ELX 200 mg/TEZ 100 mg/IVA 150 mg w postaci tabletek FDC rano i IVA w postaci pojedynczej tabletki wieczorem przez 24 tygodnie. – Uczestnicy w wieku ≥ 12 lat w dniu 1. otrzymywali ELX 200 mg/TEZ 	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • uczestnicy (mężczyźni lub kobiety) w wieku 6 lat i starsi w dniu wyrażenia świadomej zgody, • pacjenci z kwalifikującą się mutacją CFTR reagującą na ELX/TEZ/IVA + IVA i żadną z wykluczających mutacji, • pacjent ma stabilną chorobę CF, zgodnie z oceną badacza, przed randomizacją, <ul style="list-style-type: none"> ○ wymuszona objętość wydechu w ciągu 1 sekundy (FEV₁) $\geq 40\%$ i $\leq 100\%$ przewidywanej średniej dla wieku, płci i wzrostu (równania <i>Global Lung Function Initiative</i> [GLI]) podczas wizyty przesiewowej (pomiaru spirometryczne muszą spełniać kryteria <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i> dotyczące akceptowalności i powtarzalności). 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana ppFEV₁ <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana SwCl • Zmiana wskaźnika BMI • Zmiana masy ciała • Liczba PEx • Jakość życia • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>100 mg/IVA 150 mg w postaci tabletek FDC rano i IVA w postaci pojedynczej tabletki wieczorem.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupa kontrolna: placebo dopasowane do ELX/TEZ/IVA FDC rano i placebo dopasowane do IVA wieczorem. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia jakiegokolwiek choroby lub stanu klinicznego, który może zafałszować wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko w podawaniu leków badanych uczestnikowi, • jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne podczas wizyty przesiewowej, które mogłyby zakłócić ocenę badania lub stanowić nadmierne ryzyko dla uczestnika (zgodnie z oceną badacza), • jakiegokolwiek z następujących nieprawidłowych wyników laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoglobina <10 g/dL ○ bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ górna granica normy (ULN) ○ AST, ALT, gamma-glutamylotransferaza (GGT) lub fosfataza alkaliczna (ALP) $\geq 3 \times$ ULN ○ nieprawidłowa funkcja nerek określona jako współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤ 50 mL/min/1,73 m² (obliczony za pomocą równania <i>Modification of Diet in Renal Disease Study Equation</i>) dla uczestników ≥ 18 lat i ≤ 45 mL/min/1,73 m² (obliczony za pomocą równania <i>Counahana-Barratta</i>) dla uczestników <18 lat, • ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie choroby płucnej lub zmiana terapii (w tym antybiotyki) w leczeniu chorób nosa i zatok w ciągu 28 dni przed dniem 1 (pierwsza dawka badanego leku), • zakażenie płucne organizmami związanymi z szybszym spadkiem stanu zdrowia płuc (w tym, ale nie ograniczając się do, Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa i Mycobacterium abscessus), • ostra choroba niezwiązana z mukowiscydozą (np. zapalenie żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku (dzień 1), • kobiety w ciąży i karmiące piersią. Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego podczas wizyty przesiewowej i wizyty w dniu 1, 	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków objętych ograniczeniami w określonym czasie przed pierwszą dawką leku badanego. <p>Liczba pacjentów N = 307</p> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja: n = 205 Komparator: n = 102 	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksach 5-9 do AKL wnioskodawcy.

Poniżej zamieszczono również opis wybranych punktów końcowych ocenianych w ramach badań włączonych do analizy wnioskodawcy.

Tabela 9. Opis wybranych ocenianych punktów końcowych wraz z określeniem wartości MCID (minimalna różnica istotna klinicznie)

Punkt końcowy	Opis Źródło: APD wnioskodawcy, AKL wnioskodawcy
Zmiana ppFEV ₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa)	Zmiana procentowa wymuszonej objętości wydechowej w pierwszej sekundzie (ppFEV ₁) - wskaźnik funkcji płuc, stosowany w badaniach nad mukowiscydozą. Poprawa ppFEV ₁ oznacza lepszą drożność dróg oddechowych i sprawniejszą wymianę gazową.
Zmiana stężenia chlorku w pocie (SwCl)	Test stężenia chlorków w pocie jest testem do pomiaru funkcji CFTR i diagnozowania mukowiscydozy. Stężenie SwCl >60 mmol/l potwierdza rozpoznanie mukowiscydozy. Zmiany w poziomach SwCl mają charakter informacyjny w ilościowym określaniu poprawy funkcji CFTR u osób z mukowiscydozą otrzymujących modulatory CFTR.
Zmiana w punktacji domeny oddechowej CFQ-R	Oceniana jest w ramach oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza jakości życia przeznaczony dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców — zmienionego (CFQ-R, ang. The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised). Kwestionariusz obejmuje dwanaście obszarów, z których każdy jest oceniany w skali od 0 do 100 — wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia lub mniejsze nasilenie objawów z perspektywy pacjenta. Domena oddechowa skupia się tylko na objawach ze strony układu oddechowego (RD, ang. Respiratory Domain) takich jak: budzenie się z powodu kaszlu, świszczący oddech, kaszel, uczucie zatkania, trudności w oddychaniu i produkcja śluzu

4.1.1.2. Ocena badań

Systematyczne wyszukiwanie

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 02/03.09.2025 r. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- raportów HTA,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 30.12.2025 r.

W wyniku wyszukiwania własnego nie zidentyfikowano publikacji nie uwzględnionych w analizach wnioskodawcy.

Ocena jakości

Badania RCT

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawca zastosował procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias version 2, RoB2). zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność.

Wnioskodawca w ramach oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględnił następujące punkty końcowe:

- stężenie chlorków w pocie (SwCl);
- procent przewidywanej natężonej objętości wydechowej (ppFEV1);
- ocena jakości życia za pomocą domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R;
- zaostrzenie choroby płuc (PEx);
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane.

Poniżej przedstawiono podsumowanie oceny wnioskodawcy dla badań SKYLINE 102 i SKYLINE 103 (badania dla ocenianej interwencji) oraz badania 445-124 (dla komparatora).

Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w aneksie 10 do AKL wnioskodawcy.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ogólny błąd	
SKYLINE 102	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	SwCl	1	+	+	+	+	+	+	+
SKYLINE 103	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	SwCl	1	+	+	+	+	+	+	+
SKYLINE 102	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	ppFEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
SKYLINE 103	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	ppFEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
SKYLINE 102	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	CFQ-R	1	+	+	+	+	+	+	D1
SKYLINE 103	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	CFQ-R	1	+	+	+	+	+	+	D2
SKYLINE 102	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	PEX	1	+	+	+	+	+	+	D3
SKYLINE103	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	PEX	1	+	+	+	+	+	+	D4
SKYLINE 102	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	Poważne zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	D5
SKYLINE 103	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	Poważne zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	
SKYLINE 102	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	Zdarzenia niepożądane ogółem	1	+	+	+	+	+	+	
SKYLINE 103	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA	Zdarzenia niepożądane ogółem	1	+	+	+	+	+	+	

Rysunek 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wnioskodawcy wg narzędzia RoB2 Cochrane – badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo – badania dla ocenianej interwencji

ID-badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ogólny błąd	
Badanie 445-124	ELX/TEZ/IVA	Placebo	SwCl	1	!	+	+	+	+	!	+
Badanie 445-124	ELX/TEZ/IVA	Placebo	ppFEV1	1	!	+	+	+	+	!	!

Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wnioskodawcy wg narzędzia RoB2 Cochrane – badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo – badania dla komparatora

Badania jednoramienne

Badanie jednoramienne RIDGELINE 105 zostało ocenione przez wnioskodawcę za pomocą skali NICE. W wyniku przeprowadzonej oceny uzyskało 7 na 8 punktów, co oznacza umiarkowaną jakość badania. Jeden punkt został odjęty za brak stwierdzenia czy pacjenci byli włączani do badania kolejno.

Szczegółową ocenę badania przedstawiono w aneksie 11 do AKL wnioskodawcy.

Opracowania wtórne

Opracowania wtórne zostały ocenione przez wnioskodawcę za pomocą skali AMSTAR 2. Metaanalizę Iftikhar 2025 oceniono jako umiarkowanej jakości. Ocena ta wynikała z obniżenia punktacji w 3 niekrytycznych domenach, tj. brak opisu czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały wykonane przez kilku niezależnych recenzentów oraz brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. Przegląd NICE 2025 oceniono jako niskiej jakości. Niska ocena wynika z obniżenia punktacji w dwóch krytycznych domenach tj. brak informacji o protokole, według którego wykonano przegląd systematyczny oraz brak listy badań wykluczonych z przeglądu

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny podsumowano w aneksie 12 do AKL wnioskodawcy.

Oceny zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i zostały przeprowadzone prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W przypadku części punktów końcowych, ze względu na sposób raportowania wyników niemożliwe było policzenie własnych statystyk. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy uwzględniono statystyki podane przez autorów publikacji.”
- „W kontekście danych dotyczących analizy bezpieczeństwa z badań SKYLINE 102 i SKYLINE 103, należy podkreślić, że 75,5% wszystkich uczestników z obu badań otrzymało ELX/TEZ/IVA + IVA przed przystąpieniem do badania, z medianą ekspozycji wynoszącą około 2 lata, a wszyscy uczestnicy badania otrzymywali ELX/TEZ/IVA + IVA przez 4 tygodnie w okresie przed rozpoczęciem właściwego leczenia.

Dodatkowo, uczestnicy, którzy mieli wcześniejszą historię nietolerancji ELX/TEZ/IVA + IVA, nie byli kwalifikowani do włączenia do badania, a uczestnicy, którzy rozwinęli nietolerancję na ELX/TEZ/IVA + IVA podczas okresu przed leczeniem, zostali wykluczeni z badania.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Mimo iż w populacji leczonych VNZ/TEZ/D-IVA w badaniach SKYLINE 102 i 103 wykazano IS różnicę w zakresie bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24 tygodnia, istnieje wątpliwość co do istotności klinicznej tych wyników. Kanadyjska Agencja CDA-AMC w swojej rekomendacji dla leku Alyftrek zaznacza, że kliniczne znaczenie obniżenia SwCl wykraczającego poza to, które wcześniej obserwowano w badaniach ELX-TEZ-IVA + IVA, nie zostało jednoznacznie udowodnione. Konsultowani przez kanadyjską Agencję eksperci kliniczni twierdzili również, że SwCl nie jest rutynowo oznaczane w praktyce klinicznej.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak danych klinicznych dla części wnioskowanej populacji, tj. nie zidentyfikowano żadnych badań RCT/badań jednoramiennych, w których oceniano wnioskowaną interwencję w przypadku następujących populacji:
 - pacjentów z mutacją F/non-TCR w wieku ≥ 12 lat oraz pacjentów z mutacją F/TCR w wieku ≥ 12 lat [...];
 - pacjentów z mutacją non-F/non-TCR reagującą na VNZ/TEZ/D-IVA”
- „Brak badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji vs SoC. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedynie dwa badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego w populacji pacjentów z mutacją non-F/TCR”
- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania RCT dla porównania wnioskowanej interwencji vs ELX/TEZ/IVA + IVA czy też SoC w populacji w wieku 6-11 lat”
- „W przypadku badania zidentyfikowanego dla SoC — badanie 445-124 nie dysponowano pełną publikacją. Wyniki tego badania zostały przedstawione jedynie w abstrakcie konferencyjnym oraz raportowane na stronie rejestru badań klinicznych.”
- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu efektywności praktycznej”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Brak danych klinicznych w postaci wyników badania RCT porównującego bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem ELX/TEZ/IVA + IVA w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie VNZ/TEZ/D-IVA z ELX/TEZ/IVA + IVA oraz porównanie pośrednie VNZ/TEZ/D-IVA z SoC.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

Porównanie bezpośrednio VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA (badania SKYLINE 102 i 103)**Populacja w wieku ≥ 12 lat**Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁

W zakresie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia, nie wykazano IS różnic pomiędzy grupą ocenianą interwencji a grupą kontrolną, zarówno w badaniu SKYLINE 102 [MD=0,20 (95%CI, -0,63; 1,03), p=0,6376] jak i SKYLINE 103 dla całej populacji [MD=0,20 (95%CI, -0,51; 0,91), p=0,5793]. Nie wykazano również IS różnic dla omawianego punktu końcowego wśród wyróżnionych subpopulacji badania SKYLINE 103.

Należy zauważyć, iż testowaną hipotezą w badaniach SKYLINE 102 i SKYLINE 103 dla bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia była hipoteza non-inferiority. Uwzględniając z góry określony margines hipotezy non-inferiority (dolna granica 95% przedziału ufności była większa niż -3,0 punkty), oba badania wykazały, że wnioskowana interwencja nie jest gorsza od terapii ELX/TEZ/IVA + IVA stosowanej w grupie kontrolnej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia (punkty procentowe)

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA			ELX/TEZ/IVA + IVA			Różnica efektu	
	N	średnia	SD	N	średnia	SD	MD (95% CI)	wartość p
Badanie SKYLINE 102								
Cała populacja (F/MF)	196	0,50	4,20	202	0,30	4,26	0,20 (-0,63; 1,03)	0,6376
Badanie SKYLINE 103								
Cała populacja	284	0,20	5,06	289	0,00	3,40	0,20 (-0,51; 0,91)	0,5793
• F/F*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	-0,10 (-0,80; 0,70)	b.d.
• F/G*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,00 (-0,40; 4,40)	b.d.
• F/RF*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	-0,10 (-2,10; 2,00)	b.d.
• TCR/ nie-F**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,1 (-1,5; 5,7)	b.d.
* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025								
**Dane uwzględniono dodatkowo przez analityków AOTMIT, raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025								

W obu badaniach nie wykazano również IS różnic pomiędzy grupą ocenianą interwencji a grupą kontrolną w zakresie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ od początku badania do 52 tygodnia.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ od początku badania do 52. tygodnia (punkty procentowe)

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA			ELX/TEZ/IVA + IVA			Różnica efektu	
	N	średnia	SD	N	średnia	SD	MD (95% CI)	wartość p
Badanie SKYLINE 102								
Cała populacja (F/MF)	196	0,50	4,20	202	0,40	4,26	0,10 (-0,73; 0,93)	0,8138
Badanie SKYLINE 103								
Cała populacja*	284	0,30	3,37	289	0,00	3,40	0,30 (-0,25; 0,85)	0,2893
* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025.								

Zmiana stężenia chlorków w pocie

W zakresie bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia odnotowano IS różnice na korzyść wnioskowanej interwencji dla całej populacji badania SKYLINE 102 [MD=-8,40 (95%CI, -10,62; -6,18), p<0,0001]. oraz w ogólnej populacji badania SKYLINE 103 [MD=-2,80 (95%CI, -4,74; -0,86), p=0,0048] i subpopulacji z typem mutacji F/F [MD=-3,20 (95%CI, -5,30; -1,10), p=0,0028]. Nie wykazano natomiast IS różnic w omawianym punkcie końcowym dla subpopulacji F/G, F/RF oraz TCR/nie-F.

Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24 tygodnia stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniach SKYLINE 102 i SKYLINE 103, a testowaną hipotezą dla tego punktu końcowego była hipoteza superiority.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia (mmol/l).

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA			ELX/TEZ/IVA + IVA			Różnica efektu	
	N	średnia	SD	N	średnia	SD	MD (95% CI)	wartość p
Badanie SKYLINE 102								
Cała populacja (F/MF)	196	-7,50	11,20	202	0,90	11,37	-8,40 (-10,62; -6,18)	<0,0001
Badanie SKYLINE 103								
Cała populacja	284	-5,10	11,80	289	-2,30	11,90	-2,80 (-4,74; -0,86)	0,0048
• F/F*	b.d.	-5,70	0,8***	b.d.	-2,50	0,8***	-3,20 (-5,30; -1,10)	0,0028
• F/G*	b.d.	3,60	2,8***	b.d.	-2,40	2,6***	5,90 (-1,90; 13,70)	0,1382
• F/RF*	b.d.	-4,40	1,8***	b.d.	-1,00	1,8***	-3,40 (-8,50; 1,60)	0,1870
• TCR/nie-F**	b.d.	-3,7	4,5***	b.d.	-2,1	4,1***	-1,60 (-14,50; 11,20)	b.d

* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025
**Dane uwzględniono dodatkowo przez analityków AOTMIT, raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025
***SE – ang. standard error

Również w zakresie bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 52. Tygodnia, w obu badaniach, odnotowano IS różnicę na korzyść wnioskowanej interwencji. Różnica efektu była zbliżona do różnicy wykazanej od początku badania do 24 tygodnia.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie od początku badania do 52. tygodnia (mmol/l).

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA			ELX/TEZ/IVA + IVA			Różnica efektu	
	N	średnia	SD	N	średnia	SD	MD (95% CI)	wartość p
Badanie SKYLINE 102								
Cała populacja (F/MF)*	196	-7,50	9,80	202	0,50	9,95	-8,00 (-9,94; -6,06)	<0,0001
Badanie SKYLINE 103								
Cała populacja*	284	-5,00	10,11	289	-2,20	10,20	-2,80 (-4,46; -1,14)	0,0010

* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025.

Roczna częstość występowania zaostrzeń płucnych (wskaźnik PEx)

W zakresie rocznej częstości występowania zaostrzeń płucnych nie wykazano IS różnicy wskaźników zarówno w badaniu SKYLINE 102, jak i badaniu SKYLINE 103.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: Roczna częstość występowania zaostrzeń płucnych.

Parametr typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA	ELX/TEZ/IVA + IVA
Badanie SKYLINE 102 (cała populacja F/MF)*		
N	196	202
Wskaźnik częstości zaostrzeń płucnych/rok	0,32	0,42
Różnica wskaźników (95% CI)	-0,10 (-0,24; 0,04)	
Badanie SKYLINE 103 (cała populacja)*		
N	284	289
Wskaźnik częstości zaostrzeń płucnych/rok	0,29	0,26
Różnica wskaźników (95% CI)	0,03 (-0,07; 0,13)	

* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025.

Liczba osób z określonym stężeniem chlorków w pocie

Dla punktu końcowego, jakim była liczba osób ze stężeniem chlorków w pocie <60 mmol/l od momentu rozpoczęcia badania do 24 tygodnia IS różnicę między grupą ocenianą interwencji a grupą kontrolną wykazano wyłącznie w populacji badania SKYLINE 102.

W badaniu SKLYLINE 102 pacjenci z grupy ocenianej interwencji mieli 3-krotnie większe szanse [OR=3,0 (95%CI,1,90; 4,72), p<0,0001] na osiągnięcie poziomu SwCl <60 mmol/l według wyliczeń własnych

wnioskodawcy oraz ponad 4-krotnie wyższe szanse [OR=4,28 (95%CI, 2,57; 7,11), p=b.d.] według wyliczeń autorów publikacji Keating 2025 z zastosowaniem modelu GEE (ang. Generalized Estimating Equations).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: Liczba osób ze stężeniem chlorków w pocie <60 mmol/l od momentu rozpoczęcia badania do 24. tygodnia.

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	wartość p	RD (95% CI)	wartość p	
Wyliczenia własne wnioskodawcy							
Badanie SKYLINE 102							
Cała populacja (F/MF)*	159/196 (81,1%)	119/202 (58,9%)	3,00 (1,90; 4,72)	<0,0001	0,22 (0,13; 0,31)	<0,0001	4,50 NNTB (3,23; 7,41) NNTB
Badanie SKYLINE 103							
Cała populacja*	256/284 (90,1%)	257/289 (88,9%)	1,14 (0,67; 1,95)	0,6354	0,01 (-0,04; 0,06)	0,6350	-
Statystyki raportowane przez autorów publikacji Keating 2025, model GEE							
Badanie SKYLINE 102							
Cała populacja (F/MF)*	81%	59%	4,28 (2,57; 7,11)	-	-	-	-
Badanie SKYLINE 103							
Cała populacja*	90%	89%	1,10 (0,65; 1,87)	-	-	-	-
* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025.							

Według wyliczeń własnych wnioskodawcy IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie liczby osób ze stężeniem chlorków w pocie <30 mmol/l od momentu rozpoczęcia badania do 24 tygodnia wykazano wyłącznie w populacji badania SKYLINE 102. Pacjenci w grupie leczonej VNZ/TEZ/D-IVA w tym badaniu mieli 3,34-razy większe szanse na osiągnięcie stężenia chlorków w pocie <30 mmol/l w porównaniu do grupy kontrolnej [OR=3,34 (95%CI, 1,75; 6,37), p=0,0003].

Natomiast, według wyliczeń autorów publikacji Keating 2025 z zastosowaniem modelu GEE, IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w tym punkcie końcowym wykazano zarówno w populacji badania SKYLINE 102, jak i SKYLINE 103. Wyniki uzyskane przy użyciu tej metody wskazują na 7,19-razy większą szansę uzyskania stężenia chlorków w pocie <30 mmol/l w grupie leczonej VNZ/TEZ/D-IVA, w populacji badania SKYLINE 102 [OR=7,19 (95%CI, 3,54; 14,6), p=b.d.] oraz 2,09- większą szansę uzyskania stężenia chlorków w pocie <30 mmol/l w grupie leczonej VNZ/TEZ/D-IVA, w populacji badania SKLYLINE 103 [OR=2,06 (95%CI, 1,33; 3,18), p=b.d.], w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: Liczba osób ze stężeniem chlorków w pocie <30 mmol/l od momentu rozpoczęcia badania do 24. tygodnia.

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wyliczenia własne wnioskodawcy							
Badanie SKYLINE 102							
F/MF*	39/196 (19,9%)	14/202 (6,9%)	3,34 (1,75; 6,37)	0,0003	0,13 (0,06; 0,20)	0,0001	7,71 NNTB (5,11; 15,70) NNTB
Badanie SKYLINE 103							
Cała populacja*	108/284 (38,0%)	98/289 (33,9%)	1,20 (0,85; 1,68)	0,3046	0,04 (-0,04; 0,12)	0,3040	-
Statystyki raportowane przez autorów publikacji Keating 2025, model GEE							
Badanie SKYLINE 102							
F/MF*	20%	7%	7,19 (3,54; 14,6)	-	-	-	-

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Badanie SKYLINE 103							
Cała populacja*	38%	34%	2,06 (1,33; 3,18)	-	-	-	-

* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025.

Jakość życia

Oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniach SKYLINE 102 oraz SKYLINE 103 dokonano z wykorzystaniem kwestionariusza jakości życia przeznaczonego dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców (CFQ-R, ang. The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised). W ramach badań SKYLINE 102 i 103 raportowano wyniki wyłącznie w domenie skupiającej się na objawach oddechowych (RD, ang. Respiratory Domain) spośród dostępnych 12 domen tego kwestionariusza. Nie wykazano jednak w tym zakresie IS statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 24. (punkty).

Analizowany typ mutacji	VNZ/TEZ/D-IVA			ELX/TEZ/IVA + IVA			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Badanie SKYLINE 102								
F/MF*	196	0,50	15,40	202	-1,70	14,21	2,20 (-0,71; 5,11)	0,1397
Badanie SKYLINE 103								
Cała populacja*	284	-1,20	13,48	289	-1,20	13,60	0,00 (-2,22; 2,22)	1,0000

* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025.

Porównanie pośrednie VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC (badanie 445-124)

Populacja w wieku ≥ 12 lat

Porównanie VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC dotyczyło pacjentów, którzy obecnie nie kwalifikują się do terapii objętych refundacją w programie B.112 (tj. pacjenci nie posiadający mutacji F508del, z co najmniej jedną mutacją zidentyfikowaną jako wrażliwa na VNZ/TEZ/D-IVA).

Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁

W porównaniu pośrednim VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC, w populacji pacjentów z mutacją non-F/TCR, wykazano IS różnicę w zakresie bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia, na korzyść wnioskowanej interwencji [MD=11,40 (95%CI, 7,28; 15,52), p<0,0001].

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia (punkty procentowe).

Analizowany typ mutacji	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Badanie SKYLINE 103*, VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA								
non-F/TCR	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,10 (-1,50; 5,70)	b.d.
Badanie 445-124**, SoC vs ELX/TEZ/IVA + IVA								
non-F/TCR	98	-0,40	8,33	192	8,90	8,13	-9,30 (-11,31; -7,29)	<0,0001
Porównanie pośrednie metodą Buchera, VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC								
Wynik porównania pośredniego							11,40 (7,28; 15,52)	<0,0001

* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025,
** Dane raportowane na clinicaltrials.gov

Zmiana stężenia chlorków w pocie

W porównaniu pośrednim VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC, w populacji pacjentów z mutacją non-F/TCR, wykazano również IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia [MD=-29,90 (95%CI, -43,30; -16,50), p<0,0001].

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia (mmol/l).

Analizowany typ mutacji	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Badanie SKYLINE 103*, VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA								
non-F/TCR	b.d.	-3,70***	4,5	b.d.	-2,10***	4,1	-1,60 (-14,50; 11,20)	0,8072
Badanie 445-124**, SoC vs ELX/TEZ/IVA + IVA								
non-F/TCR	100	0,50	15,82	200	-27,80	15,87	28,30 (24,50; 32,10)	<0,0001
Porównanie pośrednie metodą Buchera, VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC								
Wynik porównania pośredniego							-29,90 (-43,30; -16,50)	<0,0001
* Dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025								
** Dane raportowane na <i>clinicaltrials.gov</i>								
*** SE (ang. standard error).								

Analiza skuteczności VNZ/TEZ/D-IVA – badanie jednoramienne (RIDGELINE 105)**Populacja pacjentów w wieku 6-11 lat**Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1

W populacji pacjentów w wieku 6-11 lat, biorących udział w badaniu RIDGELINE 105 nie wykazano zmiany wartości ppFEV1 od początku badania do 24. tygodnia, co wskazuje na utrzymanie średniego poziomu funkcji płuc z początku badania u tych pacjentów (ppFEV₁ z początku badania na poziomie 99,7).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 od początku badania do 24. tygodnia (punkty procentowe).

Badanie	VNZ/TEZ/D-IVA	
	N	LSM (95% CI)
RIDGELINE 105	74	0,0 (-2,0; 1,9)

Zmiana stężenia chlorków w pocie

W analizowanej populacji pacjentów, biorących udział w badaniu RIDGELINE 105, średnia najmniejszych kwadratów dla bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia wyniosła -8,6 mmol/l.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia (mmol/l).

Badanie	VNZ/TEZ/D-IVA	
	N	LSM (95% CI)
RIDGELINE 105	77	-8,6 (-11,0; -6,3)

Liczba osób z określonym stężeniem chlorków w pocie

Do 24 tygodnia, 94,9% pacjentów z analizowanej populacji badania RIDGELINE 105 osiągnęło stężenie SwCl poniżej progu diagnostycznego (<60 mmol/L), a 53% osiągnęło normalne stężenie SwCl (<30 mmol/L)

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: Liczba osób ze stężeniem chlorków w pocie <60 mmol/l lub <30 mmol/l od momentu rozpoczęcia badania do 24. tygodnia.

Badanie	Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA	
		n(%)*	N
RIDGELINE 105	<60 mmol/l	74 (94,9%)	78
	<30 mmol/l	41 (52,6%)	78

*Wartości oszacowane poprzez uśrednienie danych z wizyt w 16. i 24. tygodniu

Roczna częstość występowania zaostrzeń płucnych (wskaźnik PEx)

Wskaźnik częstości zaostrzeń płucnych (PEx) odnotowany wśród pacjentów z analizowanej populacji badania RIDGELINE wyniósł 0,15/rok.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności: Roczna częstość występowania zaostrzeń płucnych.

Badanie	VNZ/TEZ/D-IVA		
	n (%), liczba pacjentów ze zdarzeniem	Liczba zdarzeń	Obserwowany wskaźnik zdarzeń na rok (95% CI)
RIDGELINE 105	6 (7,7%)	6	0,15 (0,07; 0,34)

Jakość życia

Oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu RIDGELINE 105 dokonano z wykorzystaniem kwestionariusza jakości życia przeznaczonego dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców (CFQ-R, ang. The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).

Dla wnioskowanej interwencji wykazano poprawę na poziomie 3,9 punktu w domenie oddechowej (komentarz analityka Agencji: minimalna różnica istotna klinicznie to 4 punkty, źródło: Hoppe 2025), 3,7 punktu w zakresie funkcjonowania emocjonalnego i 7,2 punktu w zakresie funkcjonowania społecznego.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 24. (punkty).

Badanie	VNZ/TEZ/D-IVA		
	n (%), liczba pacjentów ze zdarzeniem	Liczba zdarzeń	Obserwowany wskaźnik zdarzeń na rok (95% CI)
RIDGELINE 105	Domena skupiająca się na objawach oddechowych*	75	3,9 (1,5; 6,3)
	Emocje**	b.d.	3,7 (1,0; -6,3)
	Funkcje społeczne**	b.d.	7,2 (3,8; 10,5)

* Dane z publikacji Hoppe 2025;
** Dane z abstraktu konferencyjnego Wainwright 2025

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**Porównanie bezpośrednio VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA (badania SKYLINE 102 i 103)****Populacja w wieku ≥12 lat**

Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przez wnioskodawcę przedstawione łącznie dla populacji badań SKYLINE 102 i SKYLINE 103. Bezpieczeństwo oceniano w horyzoncie 52 tygodni.

Oceniana interwencja posiadana zbliżony ogólny profil bezpieczeństwa w porównaniu do terapii ELX/TEZ/IVA + IVA. Nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych, umiarkowanych, ciężkich oraz zagrażających życiu. Największe różnice w częstości występowania odnotowano dla łagodnych AE (34,6% w grupie badanej vs 29,5% w grupie kontrolnej) oraz dla umiarkowanych AE (49,8% w grupie badanej vs 54,8% w grupie kontrolnej).

Zarówno w populacji leczonej VNZ/TEZ/D-IVA, jak i leczonej ELX/TEZ/IVA + IVA nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Odsetek pacjentów w obu grupach badań SKLYLINE, u których wystąpiły AE prowadzące do zakończenia lub przerwania leczenia nie przekroczył 5%. Natomiast, odsetek pacjentów, u których wystąpiły AE prowadzące do przerwania leczenia był wyższy w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (4,2% vs 2,4%).

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa w badaniach SKLYLINE 102 i SKYLINE 103

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA	
			OR (95% CI)	RD (95% CI)
AE's ogółem	459/480 (95,6%)	469/491 (95,5%)	1,03 (0,56; 1,89)	0,00 (-0,02; 0,03)
AE łagodne	166/480 (34,6%)	145/491 (29,5%)	1,26 (0,96; 1,65)	0,05 (-0,01; 0,11)
AE umiarkowane	239/480 (49,8%)	269/491 (54,8%)	0,82 (0,64; 1,05)	-0,05 (-0,11; 0,01)

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA	
			OR (95% CI)	RD (95% CI)
AE ciężkie	54/480 (11,3%)	54/491 (11,0%)	1,03 (0,69; 1,53)	0,00 (-0,04; 0,04)
AE zagrażające życiu	0/480 (0,0%)	1/491 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,37)	0,00 (-0,01; 0,00)
AE prowadzące do zakończenia leczenia w badaniu	18/480 (3,8%)	18/491 (3,7%)	1,02 (0,53; 1,99)	0,00 (-0,02; 0,02)
AE prowadzące do przerwania leczenia w badaniu	20/480 (4,2%)	12/491 (2,4%)	1,74 (0,84; 3,59)	0,02 (-0,01; 0,04)
AE prowadzące do śmierci	0/480 (0,0%)	0**/491 (0,0%)	-	0,00 (0,00; 0,00)

** Dwoch uczestników w grupie ELX/TEZ/IVA w badaniu SKYLINE 103 zmarło po okresie leczenia, a w obu przypadkach oceniono, że zgon nie był związany z ze stosowanym leczeniem.

Nie wykazano IS różnic w częstości występowania SAE ogółem w grupie ocenianej interwencji względem grupy kontrolnej. Najczęściej występującym SAE było infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy, odnotowane u 6,0% pacjentów z grupy leczonej VNZ/TEZ/D-IVA i 7,1% pacjentów z grupy leczonej ELX/TEZ/IVA + IVA.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane ogółem w badaniach SKLYLINE 102 i SKYLINE 103 oraz poważne zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 uczestników w jakiegokolwiek grupie leczenia (dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025)

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA	
			OR (95% CI)	RD (95% CI)
SAE ogółem	68/480 (14,2%)	81/491 (16,5%)	0,84 (0,59; 1,19)	-0,02 (-0,07; 0,02)
Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy	29/480 (6,0%)	35/491 (7,1%)	0,84 (0,50; 1,39)	-0,01 (-0,04; 0,02)
Grypa	7/480 (1,5%)	3/491 (0,6%)	2,41 (0,62; 9,36)	0,01 (0,00; 0,02)
Krwoplucie	3/480 (0,6%)	3/491 (0,6%)	1,02 (0,21; 5,09)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zapalenie płuc	4/480 (0,8%)	6/491 (1,2%)	0,68 (0,19; 2,42)	0,00 (-0,02; 0,01)
Myśli samobójcze	2/480 (0,4%)	2/491 (0,4%)	1,02 (0,14; 7,29)	0,00 (-0,01; 0,01)
Omdlenia	2/480 (0,4%)	0/491 (0,0%)	5,14 (0,25; 107,26)	0,00 (0,00; 0,01)
COVID-19	2/480 (0,4%)	4/491 (0,8%)	0,51 (0,09; 2,79)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zespół niedrożności dystalnego jelita	2/480 (0,4%)	3/491 (0,6%)	0,68 (0,11; 4,09)	0,00 (-0,01; 0,01)
Wzrost ALT	2/480 (0,4%)	2/491 (0,4%)	1,02 (0,14; 7,29)	0,00 (-0,01; 0,01)
Wzrost AST	2/480 (0,4%)	1/491 (0,2%)	2,05 (0,19; 22,69)	0,00 (0,00; 0,01)
Depresja	2/480 (0,4%)	0/491 (0,0%)	5,14 (0,25; 107,26)	0,00 (0,00; 0,01)
Wzrost GGT	2/480 (0,4%)	1/491 (0,2%)	2,05 (0,19; 22,69)	0,00 (0,00; 0,01)
Kamica żółciowa	0/480 (0,0%)	3/491 (0,6%)	0,15 (0,01; 2,82)	-0,01 (-0,01; 0,00)
Zaparcia	0/480 (0,0%)	3/491 (0,6%)	0,15 (0,01; 2,82)	-0,01 (-0,01; 0,00)
Kamica nerkowa	0/480 (0,0%)	2/491 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,26)	0,00 (-0,01; 0,00)

Wśród AE, które wystąpiły u $\geq 10\%$ uczestników w jakiegokolwiek grupie leczenia w badaniach SKLYLINE 102 oraz SKYLINE 103, najczęstszymi były infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy (27,7% vs 32,2%), kaszel (22,5% vs 20,6%) oraz COVID-19 (22,3% vs 25,9%). Również w tej grupie AE nie wykazano IS różnic pomiędzy grupą ocenianej interwencji a grupą kontrolną.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ uczestników w jakiegokolwiek grupie leczenia w badaniach SKLYLINE 102 oraz SKYLINE 103

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA	
			OR (95% CI)	RD (95% CI)
Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy	133/480 (27,7%)	158/491 (32,2%)	0,81 (0,61; 1,06)	-0,04 (-0,10; 0,01)
Kaszel	108/480 (22,5%)	101/491 (20,6%)	1,12 (0,83; 1,52)	0,02 (-0,03; 0,07)
COVID-19	107/480 (22,3%)	127/491 (25,9%)	0,82 (0,61; 1,10)	-0,04 (-0,09; 0,02)

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA	
			OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zapalenie nosogardła	102/480 (21,3%)	95/491 (19,3%)	1,12 (0,82; 1,54)	0,02 (-0,03; 0,07)
Ból głowy	76/480 (15,8%)	63/491 (12,8%)	1,28 (0,89; 1,83)	0,03 (-0,01; 0,07)
Infekcja górnych dróg oddechowych	72/480 (15,0%)	67/491 (13,6%)	1,12 (0,78; 1,60)	0,01 (-0,03; 0,06)
Ból gardła	69/480 (14,4%)	60/491 (12,2%)	1,21 (0,83; 1,75)	0,02 (-0,02; 0,06)
Biegunka	58/480 (12,1%)	59/491 (12,0%)	1,01 (0,68; 1,48)	0,00 (-0,04; 0,04)
Grypa	52/480 (10,8%)	26/491 (5,3%)	2,17 (1,33; 3,54)	0,06 (0,02; 0,09)
Gorączka	52/480 (10,8%)	50/491 (10,2%)	1,07 (0,71; 1,62)	0,01 (-0,03; 0,05)
Zmęczenie	51/480 (10,6%)	46/491 (9,4%)	1,15 (0,76; 1,75)	0,01 (-0,03; 0,05)
Zatkany nos	48/480 (10,0%)	47/491 (9,6%)	1,05 (0,69; 1,60)	0,00 (-0,03; 0,04)
Zwiększone wydzielanie płwociny	45/480 (9,4%)	50/491 (10,2%)	0,91 (0,60; 1,39)	-0,01 (-0,05; 0,03)

W ramach analizy bezpieczeństwa stosowania leczenia VNZ/TEZ/D-IVA względem grupy kontrolnej, w badaniach SKYLINE 102 i 103, wnioskodawca omówił również wyniki z odnotowanej częstości występowania szczególnych grup zdarzeń niepożądanych. Wyróżnione zostały grupy AE z zakresu wysypki, wzrostu CK (kinazy kreatynowej), AE neuropsychiatryczne oraz z zakresu podwyższonego poziomu transaminaz i podwyższonego poziomu enzymów w testach czynności wątroby.

IS różnice wykazano w przypadku jednego zdarzenia neuropsychiatrycznego – lęku oraz jednego zdarzenia z zakresu podwyższonego poziomu transaminaz i podwyższonego poziomu enzymów w testach czynności wątroby – zwiększenia poziomu ALT/AST >3×górną granicę normy (ULN).

U pacjentów w grupie ocenianej interwencji ponad dwukrotnie częściej obserwowano objawy lęku [OR=2,20 (95% CI, 1,03; 4,72), p=0,0430] oraz zwiększenia poziomu ALT/AST >3×ULN [OR=2,04 (95%CI, 1,08; 3,86) p=0,0281].

Skrótowe podsumowanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych z wyróżnionych grup przedstawiono w tabeli poniższej. Szczegółowe informacji na temat częstości występowania poszczególnych AE w tych grupach opisano w rozdziale 4.1.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Zdarzenia niepożądane z zakresu wysypki, wzrostu CK, AE neuropsychiatryczne oraz z zakresu podwyższonego poziomu transaminaz i podwyższonego poziomu enzymów w testach czynności wątroby w badaniach SKLYLINE 102 oraz SKYLINE 103 (dane raportowane w suplemencie dołączonym do publikacji Keating 2025)

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)	ELX/TEZ/IVA + IVA n/N (%)	VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA	
			OR (95% CI)	RD (95% CI)
AE z zakresu wysypki	53/480 (11,0%)	38/491 (7,7%)	1,48 (0,96; 2,29)	0,03 (0,00; 0,07)
AE z zakresu wzrostu kinazy kreatynowej (CK)	43/480 (9,0%)	41/491 (8,4%)	1,08 (0,69; 1,69)	0,01 (-0,03; 0,04)
AE neuropsychiatryczne	55/480 (11,5%)	59/491 (12,0%)	0,95 (0,64; 1,40)	-0,01 (-0,05; 0,03)
AE z zakresu podwyższonego poziomu transaminaz i podwyższonego poziomu enzymów w testach czynności wątroby	43/480 (9,0%)	35/491 (7,1%)	1,28 (0,81; 2,04)	0,02 (-0,02; 0,05)

Profil bezpieczeństwa VNZ/TEZ/D-IVA w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat – badanie jednoramienne (RIDGELINE 105)

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji wnioskowanej interwencji była pierwszorzędnym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu RIDGELINE 105. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w horyzoncie 24 tygodni.

Oceniana interwencja posiadała zbliżony ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat biorących udział w badaniu jednoramiennym RIDGELINE 105 porównaniu do populacji pacjentów w wieku 12 lat, leczonych VNZ/TEZ/D-IVA w badaniach SKYLINE 102 i SKYLINE 103.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa VNZ/TEZ/D-IVA w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat w badaniu RIDGELINE 105

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n (%) N=78
AE's ogółem	75 (96%)
AE łagodne	39 (50%)
AE umiarkowane	36 (46%)
AE ciężkie	0
AE zagrażające życiu	0
AE prowadzące do zakończenia leczenia w badaniu	1 (1%)
AE prowadzące do przerwania leczenia w badaniu	1 (1%)
AE prowadzące do śmierci	0

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat w badaniu RIDGELINE 105

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n (%) N=78
Ogółem	6 (8%)
Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy	2 (3%)
Zakażenie adenowirusem	1 (1%)
Kaszel	1 (1%)
Brak rozwoju	1 (1%)
Obniżenie wyników badania czynności płuc	1 (1%)
Zaparcia	1 (1%)
AE prowadzące do śmierci	0

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥10% uczestników badania RIDGELINE 105 w wieku 6-11 lat.

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n (%) N=78
Kaszel	36 (46%)
Gorączka	16 (21%)
Ból głowy	14 (18%)
Infekcyjne zaostrzenie objawów płucnych mukowiscydozy	13 (17%)
Ból gardła i jamy ustnej	13 (17%)
Ból brzucha	9 (12%)
Zatkany nos	9 (12%)
Nieżyt nosa	9 (12%)
Wymioty	8 (10%)

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa: Zdarzenia niepożądane z zakresu wysypki, AE neuropsychiatryczne oraz z zakresu podwyższonego poziomu transaminaz i podwyższonego poziomu enzymów w testach czynności wątroby raportowane w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat w badaniu RIDGELINE 105.

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVA n/N (%)
AE z zakresu wysypki	4 (5,1%)
AE neuropsychiatryczne	4 (5,1%)

Punkt końcowy	VNZ/TEZ/D-IVAn/N (%)
AE z zakresu podwyższonego poziomu transaminaz i podwyższonego poziomu enzymów w testach czynności wątroby	4 (5,1%)

Wnioskodawca przeprowadził również poszerzoną analizę bezpieczeństwa w ramach której poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Alyftrek. W tym celu przeszukano bazy danych:

- European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports
- VigiAccess (WHO Uppsala Monitoring Centre)

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w ramach którego przeszukano stronę internetową Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Nie odnaleziono jednak komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Alyftrek.

Tabela 33. Poszerzona analiza bezpieczeństwa: Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	5
Choroby układu odpornościowego	1
Infekcje i choroby pasożytnicze	3
Odchylenia w parametrach badań	5
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Choroby układu nerwowego	4
Choroby psychiczne	1
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Choroby skóry i tkanki podskórnej	9
Zaburzenia społeczne	1

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie stosowania VNZ/TEZ/D-IVA (wanzakaftor/tezakaftor/deutiwakaftor) z następującymi komparatorami:

- terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA + IVA (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) oraz
- terapia standardowa (ang. Standard of Care, SoC).

Dodatkowo przeprowadzono porównanie z teoretycznym ważonym komparatorem, w którym 91,83% udziału stanowi terapia ELX/TEZ/IVA + IVA, a 8,17% SoC.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku ≥ 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

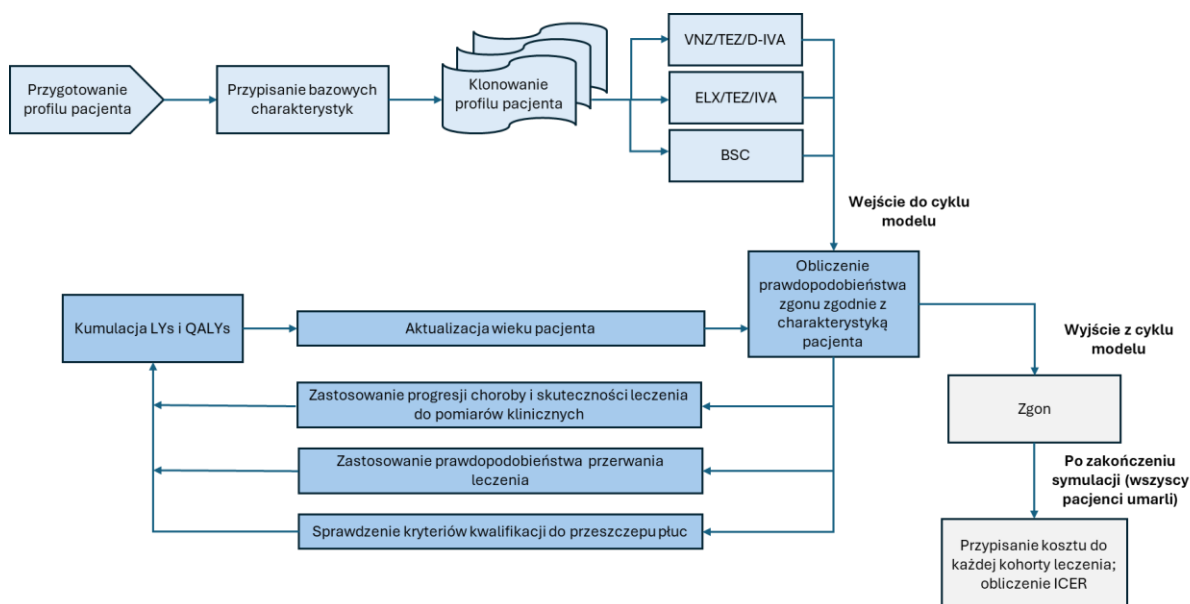
Horyzont czasowy

AE przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego (100 lat). W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano horyzont 40-letni. Dodatkowo testowano horyzont 10-letni w celu wykazania krótkoterminowych korzyści związanych ze stosowaniem VNZ/TEZ/D-IVA.

Model

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym. Indywidualny model symulacyjny przejścia pacjenta między stanami zdrowia (mikrosymulacja) opracowano w programie Excel i uwzględnia on heterogeniczność choroby, oraz śledzi zależne od czasu cechy pacjentów i efekty leczenia wpływające na przeżycie. W symulacji uwzględniono trzy kohorty o tej samej charakterystyce wyjściowej pacjentów: otrzymujących VNZ/TEZ/D-IVA, ELX/TEZ/IVA + IVA i SoC. Dane wejściowe oparto na wynikach badań klinicznych modulatorów CFTR, a w każdej kohorcie generowano 1000 profili przez powielanie zaobserwowanych profili pacjentów.

Prognozy dotyczące przeżycia poszczególnych pacjentów generowano łącząc krzywą przeżycia, opisującą przebieg mukowiscydozy w populacji brytyjskiej nieleczonych modulatorami CFTR z modelem proporcjonalnych hazardów Coxa (CPH), który łączy przeżycie chorych na mukowiscydozę z dziewięcioma czynnikami ryzyka, opracowanym przy użyciu danych z rejestru pacjentów amerykańskiej Fundacji Mukowiscydozy (CFFPR). Model ten uwzględnia dziewięć predyktorów przeżycia: wiek, płeć, natężona objętość wydechowowa pierwszosekundowa (ppFEV1), roczna liczba zaostrzeń płucnych (PEX), infekcje dróg oddechowych (*Staphylococcus aureus* i *Burkholderia cepacia*), cukrzyca związana z mukowiscydozą (CFRD), wskaźnik masy ciała do wieku (z-score) i stan wydolności trzustki.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy

Różnice w przeżywalności między kohortami leczonymi wynikają z różnic w ppFEV1, rocznej liczbie PEX i z-score masy ciała dla wieku (na te cechy wpływa leczenie modulatorem CFTR), a dane dotyczące skuteczności leczenia dla tych cech klinicznych pochodzą z badań klinicznych fazy 3 modulatora CFTR i długoterminowych otwartych badań przedłużonych.

Symulacja przebiega w cyklach 4-tygodniowych przez pierwsze dwa lata, a następnie w cyklach rocznych. W każdym cyklu aktualizowane są: wiek pacjentów, ppFEV1, wskaźnik masy ciała do wieku, wskaźnik PEX, kwalifikacja i wystąpienie przeszczepu płuc, rozwój CFRD i przerwanie leczenia. Po zakończeniu mikrosymulacji dla wszystkich pacjentów wyniki kliniczne agregowane są na poziomie kohorty, a następnie przypisywane są koszty.

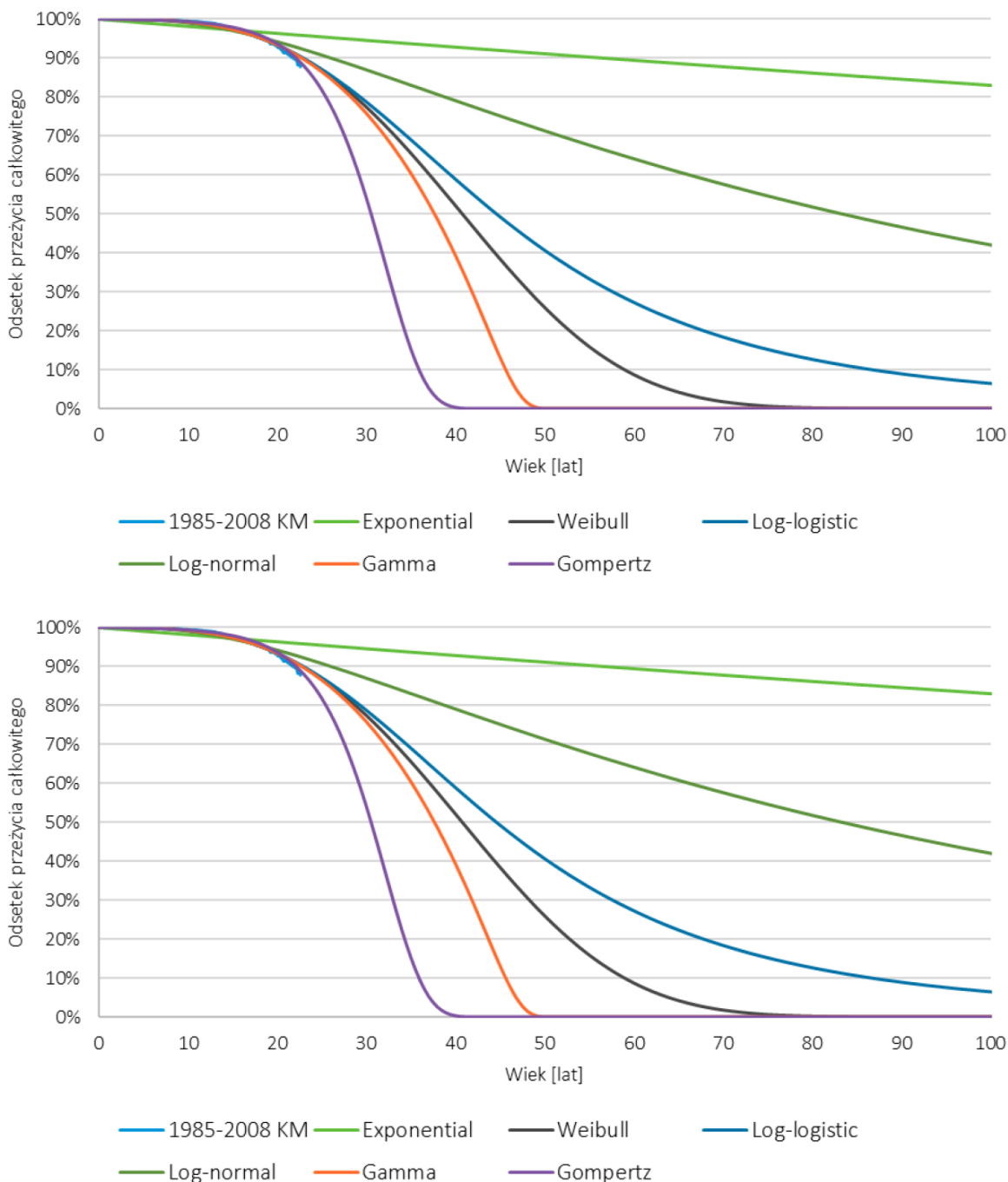
Model generuje wartości LY, QALY oraz koszty dla każdej kohorty, a także inkrementalne wyniki i wskaźnik ICER.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Przeżywalność populacji chorych na mukowiscydozę przy braku stosowania modulatorów CFTR oparto na danych opublikowanych w brytyjskim rejestrze CF z 2008 r. W związku z brakiem pełnych danych dot. przeżywalności pacjentów wyprowadzono funkcję prognozującą przeżycie poprzez dopasowanie równań parametrycznych do obserwowanych danych dotyczących przeżycia z rejestru.

Na podstawie zdigitalizowanej krzywej wygenerowano symulowane dane Kaplana-Meiera, a liczba pacjentów w każdej kohorcie urodzeniowej została wyprowadzona przy użyciu metod z publikacji Ishak 2013 i Tierney 2007. Rozważono dwie możliwe grupy: 1990-2008 i 1985-2008. Przetestowano funkcje parametryczne i jako najlepiej dopasowaną przyjęto Weibulla do kohort urodzeniowych z lat 1985-2008.



Rysunek 4. Zestawienie dopasowanych modeli parametrycznych do krzywej przeżycia całkowitego dla kohort z lat 1985-2008

Po wyjściu ze stanu wyjściowego ryzyko zgonu pacjenta obliczano ponownie w każdym cyklu modelu poprzez dostosowanie do zmian w charakterystyce klinicznej przy użyciu modelu CPH opisanego w publikacji Liou 2001, obejmującego dane zebrane w latach 1993-1998 przez rejestr CFFPR. Jako predyktory śmiertelności pacjentów w modelu CHP przyjęto: wiek, płeć, ppFEV1, wartość wskaźnika z-score, wydolność trzustki, występowanie cukrzycy, zakażeń *S. aureus*, *B. cepacia* i liczba ostrych PEx rocznie.

Obliczano współczynnik ryzyka w odniesieniu do własnych wartości tego pacjenta z poprzedniego cyklu modelu, a następnie obliczony HR stosowano do korekty ryzyka zgonu pacjenta z poprzedniego cyklu w celu wyliczenia ryzyka zgonu w bieżącym cyklu. Oszacowano roczne ryzyko zgonu pacjentów z danym początkowym profilem czynników ryzyka w czasie poprzez powtórzenie procesu na wielu etapach. Metodologię tę zastosowano dla wszystkich interwencji. Założono, że ryzyko zgonu dla pacjentów z mukowiscydozą oszacowane w modelu nie

jest niższe niż w populacji ogólnej (wykorzystano dane z tablic trwania życia w Polsce za 2024 r. opublikowane przez GUS).

W celu obliczenia krzywej przeżycia całej populacji obliczano liczbę pacjentów zagrożonych zgonem dla każdego wieku i liczbę zgonów w każdym wieku, a następnie obliczano przeżycie w każdym punkcie czasowym przy użyciu wzoru Kaplana-Meiera.

Wartości dla predyktorów (wiek, płeć, ppFEV1 i wskaźnik masy ciała do wieku) zostały uzyskane na podstawie danych wyjściowych na poziomie indywidualnego pacjenta. Indywidualne dane wyjściowe pacjentów leczonych VNZ/TEZ/D-IVA i ELX/TEZ/IVA + IVA przyjęto na podstawie:

- 898 profili z badań dla ELX/TEZ/IVA + IVA (Study 445-106, Study 445-102, Study 445-116, Study 445-124),
- 884 profili z badań dla TEZ/IVA (VX14-661-106, VX15-661-113, VX16-661-115, VX14-661-108, VX15-661-113 i VX15-661-115),
- 1 354 profili z badań dla LUM/IVA (VX12-809-103, VX12-809-104, VX13-809-011 i VX14-809-109),
- 321 profili z badań dla IVA (VX08-770-102, VX08-770-103, VX12-770-111 i VX11-770-110).

Opracowano ważoną populację badawczą poprzez dostosowanie danych pacjentów z badań klinicznych do rozkładu wieku pacjentów z rejestru mukowiscydozy w Wielkiej Brytanii z 2018 r.

Wskaźnik PEx wymagający dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji występujący w roku poprzedzającym start analizy oszacowano na podstawie ppFEV₁ i wieku przy użyciu zależności wyprowadzonej w publikacji Whitinga 2014 z danych US CFFPR z 2004 r. Status CFRD przypisano zgodnie z danymi z brytyjskiego rejestru CF z 2019 r. na podstawie wieku. Wartości ppFEV₁, PEx, wskaźnik z-score i status CFRD aktualizowano w czasie przechodzenia pacjentów przez model, a wydolność trzustki i stan infekcji układu oddechowego pozostaje bez zmian.

Charakterystykę każdego symulowanego pacjenta przewidującą jego przeżycie aktualizowano na początku każdego cyklu modelu (wiek, ppFEV₁, PEx, wskaźnik z-score i status CFRD). W każdym cyklu rejestrowano również wystąpienie zdarzeń takich jak przerwanie leczenia, przeszczepienie płuc (szczegółowy opis w rozdz. 2.3.3.2, 2.3.3.3 i 2.3.3.4 AE wnioskodawcy). Efekty leczenia dla VNZ/TEZ/D-IVA określono na podstawie wyników badań klinicznych fazy 3. Przeprowadzono porównanie pośrednie leczenia, aby uzyskać skorygowane o placebo szacunki skuteczności VNZ/TEZ/D-IVA dla modelu, w którym wykazano istotne statystycznie różnice względem ELX/TEZ/IVA + IVA. W wariacie danych, w którym VNZ/TEZ/D-IVA wykazał non-inferiority wobec ELX/TEZ/IVA + IVA, model przyjmuje równą skuteczność obu terapii i wykorzystuje skorygowane o placebo szacunki dla ELX/TEZ/IVA + IVA jako dane wejściowe. W rozdz. 2.3.3.1 AE wnioskodawcy opisano wyprowadzenie poszczególnych wartości wejściowych modelu.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegółowe informacje w rozdz. 2.5 AE wnioskodawcy):

- nabycie leków,
- opiekę zdrowotną nad pacjentami z mukowiscydozą nie związaną z epizodami PEx,
- leczenie epizodów PEx,
- przeszczep płuc,
- zdarzenia niepożądane,
- monitorowanie leczenia.

W analizach wnioskodawcy wariant z RSS uwzględnia zarówno RSS dla ocenianego leku oraz RSS dla komparatora ELX/TEZ/IVA + IVA.

Użyteczności stanów zdrowia

W badaniach ELX/TEZ/IVA + IVA i VNZ/TEZ/D-IVA jakość życia oceniano za pomocą CFQ-R, który nie stanowi bezpośredniej miary użyteczności. Wykorzystano algorytm oparty na preferencjach punktacji dla CFQ-R w celu wygenerowania wartości użyteczności specyficznych dla CF z uwzględnieniem wrażliwości na nasilenie choroby, jednak ze względu na małą liczbę pacjentów z ppFEV₁ <40% nie wykorzystano go do pełnej estymacji użyteczności. W modelu zastosowano wartości użyteczności stratyfikowane według ppFEV₁ z badania Acaster 2015 (od -0,35 do 1,0). Dodatkowo uwzględniono dane z publikacji Altabee 2024 jako scenariusz jednokierunkowej analizy wrażliwości (średnia wartość użyteczności dla ppFEV₁ ≥ 70% to 0,76, dla ppFEV₁ 40-69%: 0,74, a dla ppFEV₁ <40%: 0,73).

W modelu przyjęto dekrement użyteczności wynoszący 0,07 dla wystąpienia PEx wymagającego leczenia antybiotykami dożylnymi i/lub hospitalizacji w oparciu o spadek użyteczności EQ-5D w badaniu STRIVE.

W publikacji Altabee 2024 średnia wartość użyteczności przy braku PEx wyniosła 0,76, a w przypadku wystąpienia PEx (1 lub więcej) 0,72. Dekrement użyteczności związany z PEx wyniósł 0,04. Wprowadzono również specyficzny dla terapii przyrost użyteczności oparty na analizach post-hoc, w których zastosowano algorytm CFQ-R-8D.

Na podstawie badania SKYLINE 102 oszacowano, że VNZ/TEZ/D-IVA zapewnia dodatkowy wzrost użyteczności o 0,032 względem ELX/TEZ/IVA + IVA. Na podstawie porównania pośredniego (w oparciu o badanie Study 445-102) oszacowano efekt leczenia ELX/TEZ/IVA na poziomie 0,085. Przyjęto, że pacjenci leczeni VNZ/TEZ/D-IVA oraz ELX/TEZ/IVA + IVA będą mieli wynik użyteczności o odpowiednio 0,117 oraz 0,085 jednostki wyższy niż pacjenci o tej samej wartości ppFEV1, którzy otrzymują jedynie Soc.

Dla pacjentów w wieku 6–11 lat zastosowano takie przyrosty użyteczności co u starszych pacjentów. Użyteczność po przeszczepie płuc przyjęto na poziomie 0,81, a jako scenariusz analizy wrażliwości wykorzystano 0,90.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

vs ELX/TEZ/IVA + IVA

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej, VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA

Kategoria	Alyftrek	ELX/TEZ/IVA + IVA	Różnica
Efekty (QALY)	17,4	16,6	0,8
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym			
Koszty nabycia leków			
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx			
Koszty leczenia epizodów PEx			
Koszty przeszczepu płuc			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	521 882
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym			
Koszty nabycia leków			
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx			
Koszty leczenia epizodów PEx			
Koszty przeszczepu płuc			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
ICUR [PLN/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VNZ/TEZ/D-IVA w miejsce ELX/TEZ/IVA + IVA jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA wyniósł [redacted] w wariantcie z RSS i 521 882 zł/QALY w wariantcie bez RSS. Wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

vs SoC

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej, VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC

Kategoria	Alyftrek	SoC	Różnica
Efekty (QALY)	17,4	9,6	7,8
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym			
Koszty nabycia leków			
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx			
Koszty leczenia epizodów PEx			
Koszty przeszczepu płuc			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	1 376 788
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym			
Koszty nabycia leków			
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx			
Koszty leczenia epizodów PEx			
Koszty przeszczepu płuc			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
ICUR [PLN/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VNZ/TEZ/D-IVA w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 1 376 788 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

vs komparator ważony

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej, VNZ/TEZ/D-IVA vs komparator ważony

Kategoria	Alyftrek	Ważony komparator	Różnica
Efekty (QALY)	17,4	16,1	1,4
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym			
Koszty nabycia leków			
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx			
Koszty leczenia epizodów PEx			
Koszty przeszczepu płuc			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	918 712
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym			
Koszty nabycia leków			
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx			
Koszty leczenia epizodów PEx			

Kategoria	Alyftrek	Ważony komparator	Różnica
Koszty przeszczepu płuc			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
ICUR [PLN/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VNZ/TEZ/D-IVA w miejsce komparatora ważonego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs komparator ważony wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 918 712 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

- dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA: [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS,
- dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC: [redacted] (z/bez RSS),
- dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs komparator ważony: [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z odnalezieniem przez wnioskodawcę badania RCT, w którym wykazano przewagę ocenianej technologii nad ELX/TEZ/IVA + IVA w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonano scenariuszową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 3.1 - 3.3. AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki z RSS.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 17 scenariuszy. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wykazały:

- dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA:
 - horyzont czasowy 10 lat: [redacted],
 - dyskontowanie wyłącznie kosztów: [redacted] – wartość ICUR poniżej progu opłacalności,
 - brak dyskontowania: [redacted],
 - minimalna wartość compliance w fazie wydłużonej leczenia [redacted] [redacted];
- dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC:
 - horyzont czasowy 10 lat: [redacted],
 - dyskontowanie wyłącznie kosztów: [redacted] – wartość ICUR poniżej progu opłacalności,
 - horyzont czasowy 40 lat: [redacted],

³ 244 821 zł/QALY

- minimalna wartość compliance w fazie wydłużonej leczenia [redacted];
- dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs komparator ważony:
 - horyzont czasowy 10 lat: [redacted],
 - dyskontowanie wyłącznie kosztów: [redacted] – wartość ICUR poniżej progu opłacalności,
 - brak dyskontowania: [redacted],
 - minimalna wartość compliance w fazie wydłużonej leczenia [redacted].

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi [redacted] dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs ELX/TEZ/IVA + IVA, oraz [redacted] dla porównania VNZ/TEZ/D-IVA vs SoC. Dla porównania z komparatorem ważonym nie przeprowadzono analizy probabilistycznej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. 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?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono następujących komparatorów: iwakaftor w monoterapii, tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, opierając się na istotnych statystycznie wynikach z analizy klinicznej. W opinii analityków Agencji zastosowano prawidłowy typ analizy, jednak ze względu

na różnice w jakości badań dla poszczególnych grup wiekowych zasadne byłoby przeprowadzenie analizy z podziałem na kategorie wiekowe, tj. 6-11 lat, ≥ 12 lat.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla ocenianej technologii przyjęto schemat ELX/TEZ/IVA + IVA oraz SoC. Dodatkowo przeprowadzono porównanie z komparatorem ważonym. W opinii analityków Agencji pominięto następujące komparatory: iwakaftor w monoterapii, tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem

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

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

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu zostały zaktualizowane o obowiązujące na dzień złożenia wniosku obwieszczenie MZ, komunikaty DGL oraz właściwe uchwały. Wnioskodawca nie uwzględnił najnowszej wyceny punktów, jednak różnica ta nie wpływa znacząco na wyniki analizy.

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i ocenę konwergencji. Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej w związku z brakiem badań z zakresu efektywności praktycznej dla ocenianej technologii.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych parametrów na wartości zerowe oraz zrównanie wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono raport NICE, w którym uznano terapię VNZ/TEZ/D-IVA za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS, i które prowadzi do podobnych lub niższych całkowitych kosztów dla NHS, przy jednoczesnym zapewnieniu podobnych lub większych ogólnych korzyści zdrowotnych w porównaniu z ELX/TEZ/IVA + IVA.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane są prawidłowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

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

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego terapii Alyftrek tj VNZ/TEZ/D-IVA (wanzakaftor/tezakaftr/deutiwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR).

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Horyzont czasowy

Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu NFZ.

W scenariuszu nowym założono, iż technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu CFTR. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w ramach nowej grupy limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) dla VNZ/TEZ/D-IVA a także ELX/TEZ/IVA + IVA

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie danych z rejestru ECFS (ang. *European Cystic Fibrosis Society*), według którego w maju 2025 w Polsce było szacunkowo 1 875 chorych na mukowiscydozę.

Prognozowana liczebność pacjentów z mukowiscydozą wynosi [] w 2026 roku oraz [] w 2027 roku. Wyniki te uzyskano, uwzględniając liczbę pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, przejście osób w wieku 2–5 lat do grupy 6+ oraz zgonów w kolejnych latach. Rozkład pacjentów w grupie wiekowej 2–5 ustalono na podstawie danych populacyjnych GUS z lat 2023–2024 i prognozy GUS na 2025 rok. []

Udziały w rynku

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowana terapia VNZ/TEZ/D-IVA, a jedynie stosowane jest leczenie

ELX/TEZ/IVA + IVA oraz standardowe leczenie (SoC). Natomiast w scenariuszu nowym uwzględniono zmienność parametrów:

- docelowy procent przejścia rynku ELX/TEZ/IVA + IVA przez wnioskowaną terapię ([redacted])
- docelowy procent przejścia rynku SoC przez wnioskowaną terapię [redacted]
- tempo przejścia rynku ELX/TEZ/IVA + IVA przez wnioskowaną terapię [redacted]
- tempo przejścia rynku SoC przez wnioskowaną terapię [redacted]

Uwzględnione koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe, różnicujące porównywane technologie:

- koszty preparatu VNZ/TEZ/D-IVA;
- koszt pozostałych leków (ELX/TEZ/IVA + IVA i SoC);
- koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx (zaostrzenia płucne *ang. pulmonary exacerbation*);
- koszty leczenia epizodów PEx;
- koszty przeszczepu płuc;
- koszty zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania.

W analizach wnioskodawcy wariant z RSS uwzględnia zarówno RSS dla ocenianego leku oraz RSS dla komparatora ELX/TEZ/IVA + IVA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku (VNZ/TEZ/D-IVA)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatora (ELX/TEZ/IVA + IVA)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku (VNZ/TEZ/D-IVA)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatora (ELX/TEZ/IVA + IVA)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku (VNZ/TEZ/D-IVA)				
Koszty komparatora (ELX/TEZ/IVA + IVA)				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	68 641 899 zł	120 139 781 zł		

Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym w wariantcie z RSS wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym w wariantcie z RSS wydatki całkowite dla płatnika publicznego wyniosą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku.

W przypadku wprowadzenia finansowania ocenianego leku VNZ/TEZ/D-IVA we wnioskowanym wskazaniu [redacted] płatnika publicznego w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono m.in. oszacowania dla wariantów skrajnych, tj. minimalny i maksymalny. W wariantcie minimalnym liczba pacjentów leczonych wnioskowaną technologią wyniesie [redacted] chorych i [redacted] chorych odpowiednio w I i II roku. Natomiast, w wariantcie maksymalnym liczba pacjentów leczonych VNZ/TEZ/D-IVA będzie wynosić [redacted] osób w I roku i [redacted] w II roku. Testowany w analizie wrażliwości docelowy udział w rynku dla VNZ/TEZ/D-IVA wynosi [redacted] w wariantcie minimalnym oraz [redacted] w wariantcie maksymalnym.

Dla wariantu minimalnego z RSS całkowite koszty inkrementalne refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Dla wariantu maksymalnego z RSS całkowite koszty inkrementalne refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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	Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane z GUS oraz z rejestru ECFS za rok 2023 i 2025.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Analizy zawierają aktualne dane na dzień złożenia wniosku z wyjątkiem wycen punktów w zakresie świadczeń 03.0000.412.02 (wyceny punktów mają marginalne znaczenie).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W AWB przyjęto, że VNZ/TEZ/D-IVA będzie przejmować rynek (ELX/TEZ/IVA + IVA) we wnioskowanej populacji do poziomu [redacted] docelowo w 13 miesiącu. W analizie scenariuszowej testowano przejęcie rynku w zakresie [redacted] (wariant minimalny - [redacted] wariant maksymalny - [redacted]). Ponadto, VNZ/TEZ/D-IVA zastąpi SoC [redacted].
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	NIE	W scenariuszu istniejącym, wariantcie najbardziej prawdopodobnym z RSS dane w zakresie kosztów leku ELX/TEZ/IVA + IVA w 1. oraz 2. roku wynoszą odpowiednio [redacted]. Dane te są niespójne z danymi refundacyjnymi za lata 2023-2025, gdzie dane refundacyjne spadają z wartości 338 mln zł w 2023 roku do wartości 283 mln zł w 2024 roku, a następnie do wartości 238 mln w 2025 roku (dane za 2025 rok są niepełne – stan na październik 2025). Liczba pacjentów leczona ELX/TEZ/IVA + IVA w 2023 wyniosła 776, a w 2024 roku wyniosła 838 pacjentów, natomiast w 2025 (stan na październik 2025) liczba chorych wzrosła do 1370. W modelu BIA w 2026 roku liczba pacjentów wyniosła [redacted], a w 2027 roku [redacted].
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Dane nie są spójne z wnioskiem, ponieważ deklaracje złożone z wnioskiem refundacyjnym w II roku są niższe niż przedstawione zużycie opakowań w modelu BIA ([redacted]).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizowano tylko jeden parametr w ramach analizy scenariuszowej tj. przejęcie rynku ELX/TEZ/IVA + IVA przez VNZ/TEZ/D-IVA.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Założenia dotyczące populacji docelowej przyjęto w analizach wnioskodawcy na podstawie danych z GUS oraz ECFS. Wielkość docelowej populacji pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją wskazana przez eksperta klinicznego Agencji jest zbliżona do wielkości populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę w ramach wariantu maksymalnego.

Założenia dotyczące tempa przejmowania rynku w przypadku objęcia refundacją w AWB przyjęto arbitralnie. Założono, że VNZ/TEZ/D-IVA będzie przejmować rynek ELX/TEZ/IVA + IVA we wnioskowanej populacji do poziomu [redacted] docelowo w 13 miesiącu. Należy jednocześnie zaznaczyć, że w analizie scenariuszowej testowano przejęcie rynku w zakresie [redacted] (wariant minimalny [redacted] wariant maksymalny - [redacted]). Wnioskodawca w odniesieniu do SoC założył przejęcie rynku przez VNZ/TEZ/D-IVA w [redacted].

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, [redacted]

Założenia dotyczące grupy limitowej (stworzenie nowej), poziomu odpłatności (bezpłatnie dla pacjenta) i sposobu finansowania (w ramach programu lekowego), są prawidłowe.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Odstąpiono od dokonywania obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Brak uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Alyftrek (deutiwakaftor, tezakaftor, wanzakaftor) w leczeniu chorych na mukowiscydozę przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- 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>







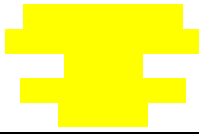

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Alyftrek, deutiwakaftor, tezakaftor, wanzakaftor. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NICE 2025, CDA-AMC 2025) oraz dokument G-BA 2025, którym ze względu na status leku sierocego dla Alyftrek uznano występowanie dodatkowej korzyści. Populacja w wymienionych rekomendacjach jest zgodna z populacją w ocenianym wskazaniu. W rekomendacji brytyjskiej NICE oraz kanadyjskiej CDA-AMC zwraca się uwagę głównie na warunki ekonomiczne refundacji leku. W niemieckim dokumencie G-BA uznano występowanie dodatkowej korzyści, jednocześnie zwracając uwagę na brak dowodów na przewagę kliniczną nad innymi terapiami. Odnaleziono również dokument AWMSG 2025, w której wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla Alyftrek / deutiwakaftor/tezakaftor/wanzakaftor

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025a (Wielka Brytania)	Leczenie CF pacjentów ≥ 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR	Rekomendacja pozytywna-warunkowa Tezakaftor, wanzakaftor, tezakaftor, deutiwakaftor, (Vnz-Tez-Diva; Alyftrek, Vertex) jest wskazany do „leczenia mukowiscydozy (CF) u osób w wieku 6 lat i starszych, które mają co najmniej jedną mutację F508del lub inną mutację odpowiadającą na leczenie w genie regulatora przewodnictwa przez błonowego mukowiscydozy (CFTR)”. Należy stosować najtańszą opcję spośród odpowiednich terapii (w tym Vnz-Tez-Diva oraz iwakaftor–tezakaftor–eleksakaftor [Iva-Tez-Elx]), po omówieniu z osobą chorującą zalet i wad dostępnych metod leczenia. Stosowanie Vnz-Tez-Diva jest możliwe pod warunkiem, że firma udostępni je zgodnie z obowiązującym porozumieniem handlowym.
AWMSG 2025 (Walia)	-	Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE.
CDA-AMC 2025 (Kanada)	Leczenie CF pacjentów ≥ 6 lat z co najmniej jedną mutacją F508del lub inną mutację reagującą w genie CFTR	Rekomendacja pozytywna-warunkowa Kanadyjski Komitet ds. Leków Eksperymentalnych (CDEC) zaleca, aby wanzakaftor–tezakaftor–deutiwakaftor (VNZ–TEZ–D–IVA) był refundowany w leczeniu mukowiscydozy (CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del lub inną mutację reagującą w genie CFTR, tylko jeśli spełnione są następujące warunki: koszt terapii Alyftrekiem nie przekracza łącznego kosztu innych trójskładnikowych modulatorów CFTR (np. ELX-TEZ-IVA). Alyftrek nie powinien być refundowany w skojarzeniu z innymi modulatorami CFTR.
G-BA 2025* (Niemcy)	Leczenie mukowiscydozy (CF) u pacjentów w wieku od 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I w genie CFTR	Uznano występowanie dodatkowej korzyści (lek sierocy). Brak dowodów na przewagę kliniczną Alyftrek nad komparatorem (iwakaftor/tezakaftor/elexakaftor) w istotnych klinicznie punktach końcowych (chorobowość, parametry wzrastania, funkcja płuc). Ekstrapolacja wyników na młodsze dzieci (6–11 lat) oraz na rzadkie genotypy niewystępujące w badaniach – niezaakceptowana. Alyftrek jest alternatywną opcją terapeutyczną w zarejestrowanym wskazaniu, ale bez wykazanej wyższości klinicznej nad komparatorem.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	Tak	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Tak	Tak	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Tak	Leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Alyftrek jest finansowany w 4 krajach (Austria, Dania, Irlandia, Niemcy) UE i EFTA (na 31 wskazanych) we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny (stan na 23.09.2025 r.). Instrumenty podziału ryzyka nie są stosowane w powyżej wymienionych krajach. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, Alyftrek (wanzakaftor/tezakaftor/deutiwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR, Warszawa, styczeń 2026
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Alyftrek (wanzakaftor/tezakaftor/deutiwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR, Warszawa, styczeń 2026
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Alyftrek (wanzakaftor/tezakaftor/deutiwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR, Warszawa, styczeń 2026
Analiza wpływu na budżet	Alyftrek (wanzakaftor/tezakaftor/deutiwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa, Warszawa, styczeń 2026
Odpowiedzi na minimalne	Odpowiedź na uwagi dot. analiz HTA dla leku Alyftrek, pismo z dnia 19.01.2026 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Castellani 2024	WS06.03 Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis and ELX/TEZ/IVA-responsive, non-F508del genotypes: a phase 3, randomised, placebo-controlled trial; Castellani, C. et al.; Journal of Cystic Fibrosis, Volume 23, S11 (2024)
Iftikhar 2025	Iftikhar I.H., Rao S.T., Nadama R., Janahi I., BaHamam A.S.. Comparative Efficacy of CFTR Modulators: A Network Meta-analysis. Lung. 2025;203(1):49. Published 2025 Mar 18. doi:10.1007/s00408-025-00802-w
Hoppe 2025	Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E., Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2025 Mar;13(3):244-255. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7. Epub 2025 Jan 2. Erratum in: Lancet Respir Med. 2025 Mar;13(3):e19.(2025)
Keating 2025	Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F., i in., Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2025 Mar;13(3):256-271. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9. Epub 2025 Jan 2. Erratum in: Lancet Respir Med. 2025 Mar;13(3):e19 (2025)
Wainwright 2025	Wainwright C.E., Thorat T., Lam A., i in., Quality of life with VNZ/TEZ/D-IVA versus ELX/TEZ/IVA in people with cystic fibrosis aged ≥6 years: post hoc analyses from phase 3 randomized, controlled and open label extension trials. J Cyst Fibros. 2025;24(Suppl 1):S34-S35. (2025)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2025	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor/ [data dostępu 28.01.2026 r.]
CDA-AMC 2025	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Recommendation, Vanzacaftor-Tezacaftor-Deutivacaftor (Alyftrek), Canadian Journal of Health Technologies, volume 5, issue 12, 2025
ECFS 2024	Southern K. W., Castellani C., Lammertyn E., i in. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis; Journal of Cystic Fibrosis; Volume 22, Issue 1, 2023, Pages 17-30, ISSN 1569-1993, https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.002 .
G-BA 2025	Gemeinsame Bundesausschuss. Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, version 1.0, 2025
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis: diagnosis and management, NICE guideline 2017 (updated 2025)
NICE 2025a	National Institute for Health and Care Excellence. AWMSG, for treating cystic fibrosis with 1 or more F508del mutations in the CFTR gene in people 6 years and over, Technology appraisal guidance, 2025
Pozostałe publikacje	

- Acaster 2015** Acaster, S., Pinder, B., Mukuria, C., & Copans, A. (2015, Mar 12). Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*, 13, 33
- Altabee 2024** Altabee R, Carr SB, Abbott J, Cameron R, Office D, Simmonds NJ, Whitty JA, Turner D, Barton G. Evaluating the correspondence between the EQ-5D-5L and disease severity and quality of life in adults and adolescents with cystic fibrosis. *Respir Med Res*. 2024 Nov;86:101137
- ChPL Alyftrek** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alyftrek (19.01.2026 r.)
- EMA 2025** EMA. Assessment report. Alyftrek International non-proprietary name: deutivacaftor / tezacaftor / vanzacaftor. Procedure No. EMEA/H/C/006382/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alyftrek-epar-public-assessment-report_en.pdf (19.01.2026 r.)
- Ishak 2013** Ishak, K. J., Kreif, N., Benedict, A., & Muszbek, N. (2013, Aug). Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*, 31(8), 663-675
- NCT05033080** clinicaltrials.gov NCT05033080 A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080> (19.01.2026)
- NCT05076149** clinicaltrials.gov NCT05076149 A Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149> (19.01.2026)
- NCT05274269** clinicaltrials.gov NCT05274269 Evaluation of Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects Without an F508del Mutation. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269> (19.01.2026)
- NCT05422222** clinicaltrials.gov NCT05422222 Evaluation of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Participants 1 Through 11 Years of Age. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05422222> (19.01.2026)
- Tierney 2007** Tierney, J. F., Stewart, L. A., Ghersi, D., Burdett, S., & Sydes, M. R. (2007, Jun 7). Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*, 8, 16.