



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor) we wskazaniu:

do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

1 Spis treści

1	Spis treści	2
2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	3
3	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	4
3.7	PODSUMOWANIE	5
4	PRZEDMIOT ANALIZY	5
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	5
4.2	Dodatkowe informacje	6
5	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	6
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
5.3	Technologie alternatywne	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA	10
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	12
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	12
6.	OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	12
7.	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	13
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	13
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	13
8.	OCENA SIŁY INTERWENCJI	13
9.	SZACOWANIE LYG	16
10.	ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	16
11.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	19
12.	DODATKOWE INFORMACJE	20
13.	PIŚMIENNICTWO	20

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Kafrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor) we wskazaniu: do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).

3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

· Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 200,6 (145,3 - 267,9);
- Kobiety: 287,2 (386,8 - 205,1);
- Mężczyźni: 108,3 (161,8 - 78,8);

3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 2500 pacjentów.

3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Ocenę siły interwencji przedstawiono w rozdziale 8.

3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badania rejestracyjnego 445-102 oraz 445-103 (wieloośrodkowe, randomizowane badania z grupą kontrolną III fazy, podwójnie zaślepienie oceniono według narzędzia Cochrane Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Kafrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor) we wskazaniu: do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. Dla badania 445-102:
 - Wybór placebo jako komparatora został zaakceptowany przez EMA z uwagi na brak zaakceptowanego leczenia u pacjentów z mutacją F508del w jednym allelu oraz mutacją MF w drugim allelu.
 - W badaniu przyjęto nietypową definicję mutacji MF, jednakże EMA powołuje się na fakt, iż 78% uczestników badania miało mutację F508del, a wyniki tej podgrupy były zbieżne z wynikami dla całkowitej populacji.
2. Dla badania 445-103:
 - 4-tygodniowy okres leczenia jest niezgodny z zaleceniami i nie da się wyciągnąć na tej podstawie wiarygodnych wniosków dotyczących długotrwałej skuteczności terapii trójlekowej (parametry skuteczności klinicznej takie jak zaostżenia i BMI, zdaniem EMA nie mogą być wiarygodnie zmierzone w badaniu trwającym 4 tygodni).
 - Część pacjentów włączonych do badania mogła być w trakcie leczenia przed randomizacją do poszczególnej grupy. Pacjenci nieleczeni wcześniej modulatorem CFTR mieli niższą średnią wyjściową

wartość ppFEV1. EMA wskazuje, 4-tygodniowy okres skringowy mógł być zbyt krótki, aby pacjenci czerpali pełną korzyść z terapii modulatorem CFTR. W związku z tym uważa się, że wielkość efektu leczenia w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w całej populacji badania może być zawyżona.

3.7 PODSUMOWANIE

Lek nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI.

4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Kaftrio
Substancja czynna	iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor
Kod ATC	R07AX
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2020-08-21
Zarejestrowane wskazanie	Do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).
Oceniane wskazanie	Do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).
Podmiot odpowiedzialny	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Droga podania	doustna
Dawkowanie	Zalecana dawka to dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletką zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach.
Schemat leczenia	nie dotyczy
Czas leczenia	Terapia ciągła
Szczegółowe warunki stosowania	Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności co najmniej jednej mutacji F508del. Do podania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem, ponieważ obecnie nie ma danych klinicznych potwierdzających inne sposoby podawania. Nie należy żuć ani kruszyć tabletek. Tabletki produktu

	lecniczego Kaftrio należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Przykładowe posiłki i przekąski zawierające tłuszcze to takie, które przygotowano z wykorzystaniem masła, oleju lub zawierają jajka, ser, orzechy, pełnotłuste mleko lub mięso. W trakcie leczenia produktem leczniczym Kaftrio należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty
Badania diagnostyczne	jak poniżej
Badania przy kwalifikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności co najmniej jednej mutacji F508del, • wywiad w kierunku aktualnie prowadzonej terapii umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), • badanie w kierunku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek. <p>Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) jest zalecana u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie.</p>
Badania przy monitorowaniu	Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) jest zalecana u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Kaftrio]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	TAK
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

Produkt leczniczy Kaftrio nie jest obecnie refundowany.

Był przedmiotem oceny Agencji. Zlecenie Ministra Zdrowia nr 67/2021 dotyczyło wniosku o objęcie refundacją leku Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.

Stanowisko RP nr 68/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku negatywne (w uzasadnieniu powołano się m.in. na brak danych dot. wpływu interwencji na przeżywalność chorych, bardzo wysoką cenę, a także wątpliwości dot. skuteczności leku w odniesieniu do potrójnej terapii modyfikującej CFTR). Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2021 z dnia 10 czerwca 2021 r. negatywna (koszt znacznie powyżej progu opłacalności, dane na temat efektywności klinicznej z perspektywy krótkookresowej, przedstawiające głównie zastępcze punkty końcowe, bez możliwości oceny wpływu stosowania technologii na przeżycie i wyleczenie oraz komparator w badaniach, będący standardowym leczeniem objawowym (SoC), które w istotny sposób różni się między krajami).

5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: E84

Obszar terapeutyczny:

Opis problemu zdrowotnego

Definicja

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis – CF) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia, dotyczącą głównie układów oddechowego i pokarmowego. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), który stanowi integralną strukturę błonową i jest kanałem chlorkowym komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panegzokrynopatia). Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym. Zmiany w układzie oddechowym: zwiększone wydzielanie śluzu, przewlekłe zakażenia bakteryjne (gęsta i lepka wydzielina zalegająca w oskrzelach stanowi dobrą pożywkę dla bakterii i innych patogenów) → niedodma segmentowa, powstanie rozstrzeni torbieli (podopłucnowe są częstą przyczyną odmy). Rozwijają się także przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z obecnością polipów. Zmiany w układzie pokarmowym dotyczą głównie trzustki: zastój soku trzustkowego i spadek jego pH → aktywacja enzymów proteolitycznych → stan zapalny → poszerzenie przewodów → włóknienie → niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, po kilkunastu latach cukrzyca. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczenie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów). Mukowiscydoza prowadzi również do zmian w wątrobie, przeważnie do rozwoju ognisk stłuszczenia, lecz może dojść także do marskości żółciowej. U dorosłych chorych lepka wydzielina w jelicie cienkim jest przyczyną bólu brzucha. Zmiany w innych narządach: zablokowanie światła i zatrzymanie rozwoju nasieniowodów; zaburzenie zwrotnego wchłaniania chloru i wtórnie sodu w przewodach gruczołów potowych zwiększa zawartość NaCl w pocie.

Epidemiologia

Mukowiscydoza to najczęściej występująca u osób rasy kaukaskiej choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 353 urodzeń (Irlandia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allele zmutowanego genu stanowią 2-5% osób rasy białej. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Środkowej i Północno-Zachodniej. W Polsce szacuje się, że co 35. osoba jest nosicielem uszkodzonego genu, odpowiedzialnego za występowanie mukowiscydozy, jednak choroba ujawnia się wyłącznie u osób, które odziedziczyły nieprawidłowe geny od obojga rodziców. Na podstawie danych wynikających z programu CF NBS przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków w Polsce od 2009 roku oraz wyniki badań ankietowych i opinii ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. Na podstawie danych GUS przedstawiono liczbę zgonów w Polsce na mukowiscydozę w latach 2000-2016. Z danych wynika, że średnia roczna liczba zgonów oscyluje między 15 (2003, 2004, 2007, 2009) a 26 osób rocznie (2013). Liczba ta zmienia się z roku na rok, przy czym nie zauważa się żadnego systematycznego trendu.

Rokowanie

Mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową, co prowadzi do szeregu objawów, komplikacji i chorób współistniejących, które są konsekwencjami choroby podstawowej. O długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę decydują przede wszystkim dysfunkcje w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju.

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

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Kaftrio stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii E84.

W Polsce w 2019 roku wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 4 834,4 (4 361,9 - 5 364,5) na 100 tys. ludności.

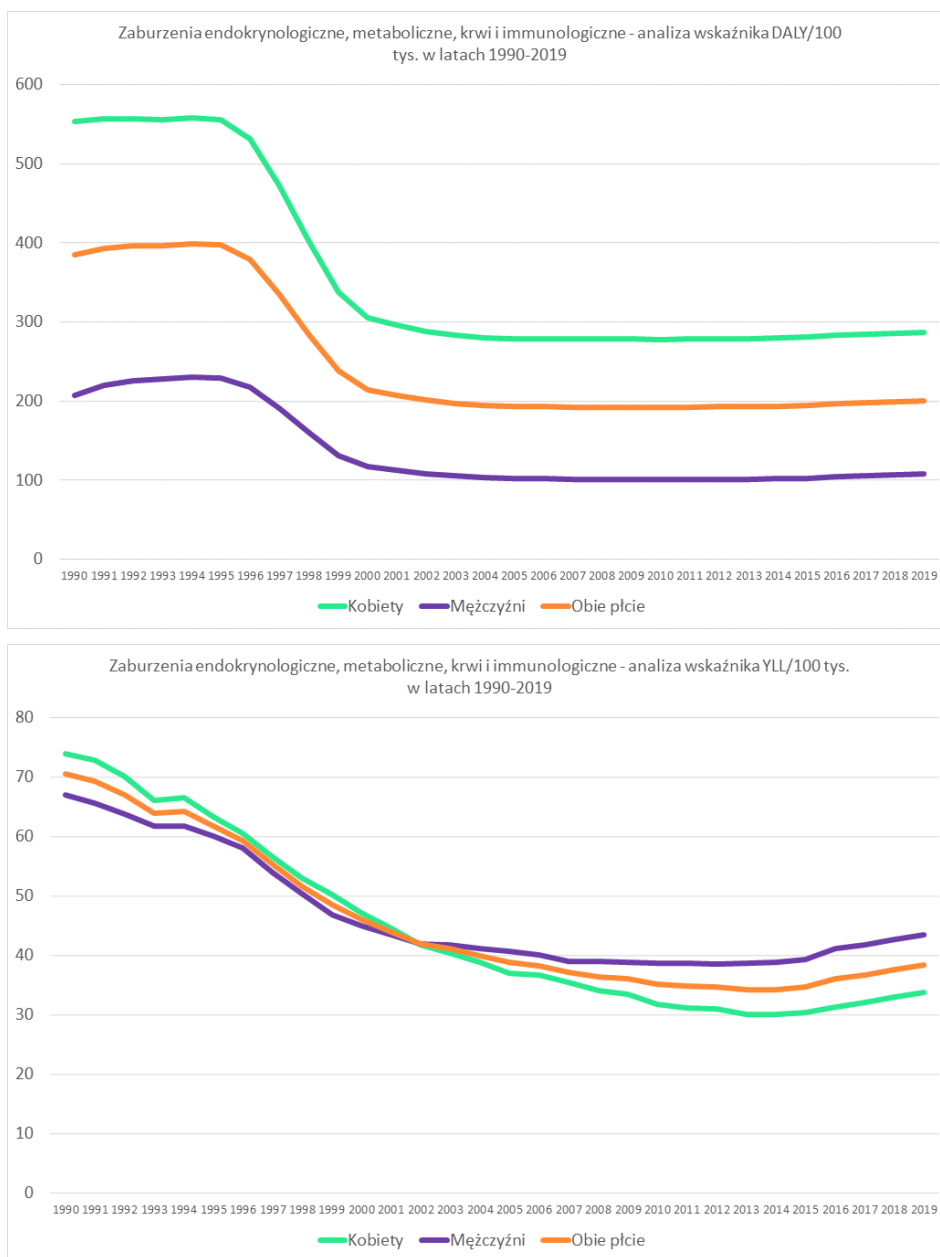
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 200,6 (145,3 - 267,9);
 - Kobiety: 287,2 (386,8 - 205,1);
 - Mężczyźni: 108,3 (161,8 - 78,8);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 38,4 (29,5 - 70,4);
 - Kobiety: 33,8 (60,1 - 25,8);
 - Mężczyźni: 43,4 (94,2 - 29,7);

Wykres trendu dla DALY i YLL:



<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	9 691,4 (11 925,2 - 5 121,0)	11 074,2 (17 531,5 - 5 533,4)	14 765,6 (11 322,8 - 27 069,0)
DALY	56 944,2 (76 693,7 - 40 665,8)	20 144,0 (30 103,8 - 14 664,1)	77 088,2 (55 832,4 - 102 948,0)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Opcje terapeutyczne w mukowiscydozie to:

- 1) Leczenie objawowe - suplementy diety, antybiotyki i mukolityki;
- 2) Leczenie „celowane” - modulatory CFTR (tj. korektory i wzmacniacze):
 - a. korektory: tezakaftor, lumakaftor
 - b. wzmacniacze: iwakaftor

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii: korektory (tezakaftor, elexacaftor), potencjatory CFTR (iwakaftor), Kaftrio w schemacie skojarzonym z iwakaftorem 150 mg, Kalydeco (iwakaftor), Orkambi (lumakaftor/iwakaftor), Symkevi (tezakaftor/iwakaftor), Kaftrio (elexacaftor/tezakaftor/iwakaftor)

5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 4 wytyczne RBH 2020, PTM 2017, ECFS 2018 i CFF 2017 odnoszące się do leczenia mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji, które wskazują w szczególności na leczenie objawowe u pacjentów z mukowiscydozą tj. stosowanie leków przeciwzapalnych, antybiotyków doustnych, antybiotyków wziewnych, leków przeciwgrzybiczych, leków mukolitycznych i rozszerzających oskrzela. Wytyczne polskie nie odnoszą się do leczenia modulatorami CFTR. Natomiast wytyczne RBH 2020, ECFS 2018 i CFF 2017 wskazują na możliwość stosowania terapii modulujących CFTR: iwakaftoru i lumakaftoru. Wytyczne europejskie wskazują, że terapia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem powinna być dostępna dla pacjentów z mukowiscydozą z mutacją 508del/508del. Natomiast wytyczne RBH 2020 wymieniają również jako alternatywę do lumakaftoru z iwakaftorem terapię tezakaftorem z iwakaftorem oraz na potencjał terapii tróskładnikowej eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
Royal Brompton Hospital, RBH 2020, Wielka Brytania https://www.rbht.nhs.uk/childrencf	Wyróżniono następujące terapie modulatorami CFTR: Kalydeco (iwakaftor), Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), Symkevi (tezakaftor+iwakaftor) oraz Trikafta (eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor). 1. Terapia tezakaftor + iwakaftor prezentuje podobną skuteczność do lumakaftoru + iwakaftoru, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa. NHS England wydało pozytywną decyzję refundacyjną w październiku 2019 r., wobec pacjentów w wieku co najmniej 12 lat – u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G lub 3849+10kbC→T (RBH 2020). 2. Terapia tróskładnikowa eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor

	posiada korzystne wyniki badań III fazy (u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR).
Cystic Fibrosis Foundation, CFF 2017, USA https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.201707-539OT	<p>1. Leki na mukowiscydozę obejmują modulatory CFTR i suplementy enzymatyczne, mukolityki, antybiotyki i witaminy. Leczenie ma na celu zmniejszenie objawów i zapobieganie ewentualnym długotrwałym szkodliwym skutkom ubocznym spowodowanym długotrwałym stanem zapalnym i infekcjami. Większość terapii jest objawowa, ale modulatory CFTR mogą poprawić funkcję CFTR. Czy leczenie skojarzone lumakaftorem i iwakaftorem w porównaniu z brakiem modulatora CFTR powinno być stosowane u osób z dwiema kopiami mutacji F508del?</p> <p>1. Warunkowo rekomenduje się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u dzieci w wieku 6-11 lat z przewidywaną wartością natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) 40%.</p> <p>2. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u dzieci w wieku 6-11 lat z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) 40% wartości przewidywanej.</p> <p>3. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u dzieci w wieku 6-11 lat z przewidywaną FEV1 wynoszącą 40%-90% lub >90%.</p> <p>4. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u osób w wieku 12-17 lat z przewidywaną FEV1 40% lub 40%-90%.</p> <p>5. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u osób w wieku 18 lat lub starszych z przewidywaną FEV1 40% lub 40%-90% lub >90%.</p>
European Cystic Fibrosis Society, ECFS 2018, Europa https://www.cysticfibrosisjournal.com/action/showPdf?pii=S1569-1993%2818%2930029-8	<p>1. początkowe lub nowe zakażenia P. aeruginosa: antybiotykoterapia (doustna, wziewna i/ lub dożylna);</p> <p>2. przewlekłe zakażenia P. aeruginosa: antybiotykoterapia, dietoterapie;</p> <p>3. przewlekła terapia podtrzymująca w innych zakażeniach bakteryjnych - wytyczne wskazują, iż obecnie jest niewiele dowodów wskazujących na zasadność stosowania przewlekłej antybiotykoterapii podtrzymującej;</p> <p>4. leczenie profilaktyczne w zakażeniach bakteryjnych – wskazano, że profilaktyczne stosowanie flukloksacyliny w pierwszych latach życia w celu zapobiegania zakażeniom S. aureus jest kontrowersyjne i nie ma dowodów potwierdzających skuteczność takiej terapii w celu zapobiegania zakażeniom innymi bakteriami;</p> <p>5. fizjoterapia i aktywność fizyczna;</p> <p>6. wczesne rozpoznanie i leczenie pogorszenia stanu zdrowia pacjenta: antybiotykoterapia (doustna, wziewna lub dożylna), dietoterapia, inhalacje;</p> <p>7. stosowanie terapii modulujących CFTR: iwakaftoru u pacjentów z resztkową funkcją CFTR, lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem poprawia czynność płuc i zmniejsza zaostrzenia płucne u pacjentów z homozygotyczną mutacją 508del – wytyczne wskazują, iż wstępne badania obejmowały pacjentów > 12 r.ż., ale pozytywne efekty tej terapii raportowano również u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Wytyczne wskazują, że terapia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem powinna być dostępna dla pacjentów z CF z mutacją 508del/508del.</p> <p>8. stosowanie przewlekłych terapii podtrzymujących w celu utrzymania prawidłowego funkcjonowania płuc: mukolityki (dornaza alfa), hipertoniczny roztwór chlorku sodu, mannitol, antybiotykoterapia, makrolidy (azytromycyna);</p> <p>9. leczenie zapalenia dróg oddechowych – powszechnie stosowane leki przeciwzapalne, takie jak: kortykosteroidy (układowe i wziewne) nie mają udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z CF, poza leczeniem współistniejącej astmy. U pacjentów pediatrycznych z zachowaną czynnością płuc zastosowanie wysokich dawek ibuprofenu zmniejsza pogarszanie się czynności płuc.</p>
Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, PTM 2017, Polska https://pcfs.pl/edukacja-dla-profesjonalistow/	<p>U pacjentów z mukowiscydozą w wytycznych rekomendowane jest stosowanie:</p> <p>1. leków mukolitycznych: dornaza alfa (Pulmozyme), hipertoniczny roztwór chlorku sodu;</p> <p>2. leków rozszerzających oskrzela (najczęściej beta2-mimetyki);</p> <p>3. leków przeciwzapalnych: makrolidy (azytromycyna), niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy;</p> <p>4. antybiotyków doustnych: amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, azytromycyna, ciprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna,</p>

	linezolid, metronidazol, moksyflokscyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol + trimetoprim; 5. antybiotyków wziewnych: tobramycyna w nebulizacji lub postać proszkowa, Promixin (Colistin), kolistymet – postać proszkowa, aztreonam lysine w nebulizacji (Cayston) oraz postaci leków przeznaczone do podawania pozajelitowego (stosowanie pozarejestacyjne): kolistymet sodowy, wankomycyna, gentamycyna, tobramycyna, meropenem, am kacyna, ceftazydym; 6. leków przeciwgrzybiczych: itraconazol, worikonazol, amfoterycyna.
--	---

Na podstawie wytycznych zidentyfikowano następujące technologie alternatywne wobec technologii ocenianej: tezacaftor+iwakaftor (Symkevi) w skojarzeniu z iwakaftorem oraz u pacjentów z homozygotyczną mutacją 508del lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.

Pozostałe opcje postępowania odnoszą się do leczenia objawowego.

5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Rekomendacje RBH 2020 wskazują na potencjał terapii tróskładnikowej eleksakaftor+tezacaftor+iwakaftor u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.

5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR):

- Iwakaftor - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego w zakresie: B.112 – Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84), grupa limitowa: 1216.0, Iwakaftor (Ivacaftorum)

Komentarz:

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

Szacowanie populacji – opis
Zgodnie z AWA Symkevi Nr: OT.4231.17.2021 w Polsce częstość występowania wynosi ok. 1/5000 urodzeń. Obecnie szacuje się, że w Polsce żyje 2,4 tysiąca chorych na mukowiscydozę (większą część stanowią dzieci i młodzież). Liczba pacjentów ze stwierdzoną mukowiscydozą wg danych NFZ bez wyszczególnienia typu mutacji w 2019 wyniosła 2 563 osoby.
Populacja docelowa
2500
Źródła
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/063/AWA/63_AWA_OT.4231.17.2021_Symkevi_BIP_REOPTR.pdf https://stat.gov.pl/index.php
Podsumowanie
Zgodnie z AWA Symkevi wielkość populacji docelowej oszacowano na 2500 pacjentów.

7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Cochrane Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Zastosowana skala oceny: Cochrane RoB 2.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ryzyko błędu systematycznego ocenione wg Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie, bazując na informacjach zawartych w ChPL oraz EPAR Kaftrio.

7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego 445-102 oraz 445-103 (wieloośrodkowe, randomizowane badania z grupą kontrolną III fazy, podwójnie zaślepienie oceniono według narzędzia Cochrane Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Badanie 1

Nazwa badania	445-102		
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, III faza, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe		
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo	
	Okres obserwacji	screening 28 dni + leczenie 24 tygodnie + safety follow-up 28 dni	
	Okres leczenia	24 tygodnie	
	Liczba pacjentów	403 (interwencja 200, kontrola 203)	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty			
Punkt końcowy 1	Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie (mmol/l)		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	wartość w tyg 24. w porównaniu z wartością początkową (mmol/l)	
	Opis	Wartość parametru w grupie interwencji: -42,2 (0,9) Wartość parametru w grupie komparatora: -0,4 (0,9) Różnica między terapiami: -41,8 (95%CI: -44,4; -39,3), p < 0,0001	
	wynik z ChPL		
Punkt końcowy 2	Bezwzględna zmiana wartości BMI od początku badania do tygodnia 24. (kg/m ²)		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	zmiana wartości BMI w stosunku do wartości wyjściowej (kg/m ²)	
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji: 1,13 (0,07) wartość parametru w ramieniu komparatora: 0,09 (0,07) różnica między terapiami: 1,04 (0,85; 1,23), p<0,0001 wartość parametrów z ChPL	
Punkt końcowy 3	Zmiana wartości ppFEV1		
	Pierwszorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	Różnica [p.p]	
	Wartość	14,3	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	12,7	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	15,8	
	Wartość p	0,0001	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:	13,9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	12,8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	15
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:	-0,4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:		-1,5	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		0,7	
Opis			
Punkt końcowy 4	Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc od początku badania do tygodnia 24. włącznie		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	Liczba zdarzeń	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 41	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 113	
	Opis	Estimated event rate per year (INT): 0,37 Estimated event rate per year (KOMP): 0,98 Rate ratio: 0,37 (0,25; 0,55), p<0,0001	
	Wartość pochodzi z ChPL, EPAR		
Punkt końcowy 5	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 od początku badania do tygodnia 4. (punkty procentowe)		
	Drugorzędowy		
	Opis	Wartość parametru w ramieniu interwencji: 13,5 (0,6) Wartość parametru w ramieniu komparatora: -0,2 (0,6) Różnica między terapiami: 13,7 (95% CI: 12,0; 15,3) p < 0,0001	
	Wartość pochodzi z ChPL		
Jakość życia			
Punkt końcowy 1	Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 24. włącznie (punkty)		

Drugorzędowy		
Parametr statystyczny inny 1	Różnica wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 24. łącznie (punkty)	
Wartość	20.2	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	17.5	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	23	
Wartość p	<0,0001	
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 17.5	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 15.6	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 19.5	
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -2.7	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -4.6	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -0.8	
Opis	wynik z ChPL	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Wybór placebo jako komparatora został zaakceptowany przez EMA z uwagi na brak zaakceptowanego leczenia u pacjentów z mutacją F508del w jednym allelu oraz mutacją MF w drugim allelu. W badaniu przyjęto nietypową definicję mutacji MF, jednakże EMA powołuje się na fakt, iż 78% uczestników badania miało mutację F508del, a wyniki tej podgrupy były zbliżone z wynikami dla całkowitej populacji.	
Ocena jakości badania		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niskie
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niskie
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	niskie
	Inne czynniki	niskie
Wynik oceny	Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie.	
Badanie 2		
Nazwa badania	445-103	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, III faza, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	iwakaftor/tezakaftor + iwakaftor + best supportive care
	Okres leczenia	4 tygodnie
	Liczba pacjentów	107
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. (mmol/l)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	wartość zmiany w obrębie grupy
	Opis	wartość parametru w grupie interwencji (SE): -43,4 (1,7) wartość parametru w grupie komparatora (SE): 1,7 (1,8) różnica między terapiami: -45,1 (95%CI: -50,1; -40,1), p<0,0001 [ChPL]
Punkt końcowy 2	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 od początku badania do tygodnia 4. (punkty procentowe)	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)
	Opis	wartość parametru w ramieniu interwencji (n=55): 10,4 (0,9) wartość parametru w ramieniu komparatora (n=52): 0,4 (0,9) różnica między terapiami 10,0 (95%CI: 7,4; 12,6), p<0,0001 [ChPL]
Jakość życia		
Punkt końcowy 1	Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 4. (punkty)	

Drugorzędowy	
Parametr statystyczny inny 1	Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)
Opis	wartość parametru w grupie interwencji: 16,0 (2,0) wartość parametru w grupie komparatora: -1,4 (2,0) różnica między terapiami: 17,4 (95%CI: 11,8; 23,0), p<0,0001
Ograniczenia badania	
Opis ograniczeń	4- tygodniowy okres leczenia jest niezgodny z zaleceniami i nie da się wyciągnąć na tej podstawie wiarygodnych wniosków dotyczących długotrwałej skuteczności terapii trójlekowej (parametry skuteczności klinicznej takie jak zaostrenia i BMI, zdaniem EMA nie mogą być wiarygodnie zmierzone w badaniu trwającym 4 tygodni). Część pacjentów włączonych do badania mogła być w trakcie leczenia przed randomizacją do poszczególnej grupy. Pacjenci nieleczeni wcześniej modulatorem CFTR mieli niższą średnią wyjściową wartość ppFEV1. EMA wskazuje, 4-tygodniowy okres skriningowy mógł być zbyt krótki, aby pacjenci czerpali pełną korzyść z terapii modulatorem CFTR. W związku z tym uważa się, że wielkość efektu leczenia w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w całej populacji badania może być zawyżona.

Profil bezpieczeństwa leku Kaftrio stosowanego w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli.

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

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

9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
NICE, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement	w trakcie	Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa) W komunikacji agencja NICE poinformowała,

		<p>że ocena terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor została wstrzymana, w związku z wydaniem przez NHS komunikatu, że pacjenci NHS będą wśród pierwszych w Europie beneficjentów tej terapii (tj. zostanie ona objęta refundacją, pomimo braku rekomendacji NICE). Agencja NICE będzie pracować, wraz z podmiotem odpowiedzialnym i NHS, nad dalszym gromadzeniem danych mających na celu uchwycenie dowodów, które mogą rozwiązać niepewności kliniczne i posłużyć przyszłej ocenie.</p> <p>Zawiązано umowę z firmą Vertex, dotycząca gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy lekiem Kaftrio. W okresie obowiązywania umowy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji (tj. aktualne kryteria rejestracyjne) mają nieprzerwany dostęp do terapii firmy Vertex (tj. leków Kalydeco, Orkambi, Symkevi i Kaftrio), do czasu zgromadzenia danych, które zostaną wykorzystane w przyszłej ocenie NICE</p>
<p>HAS France, Francja 2020</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-/kalydeco-kaftrio-ivacaftor/-/tezacaftor/-/elexacaftor/-/kalydeco-ivacaftor</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna Uznano, że wnioskowana technologia zapewnia istotną poprawę rzeczywistej korzyści klinicznej w porównaniu z aktualną praktyką, biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie efektywności klinicznej terapii Kaftrio + Kalydeco w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych, ze szczególnym uwzględnieniem wielkości efektu w zakresie bezwzględnej zmiany w ppFEV1 w 4. i 24. tyg. leczenia; • istotną poprawę jakości życia pacjentów w zakresie bezwzględnej zmiany w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, w 4. i 24. tyg. leczenia, ocenianej jako główny punkt końcowy w jednym z 3 badań (bezwzględna poprawa o +16 do +20 punktów, w zależności od badania) i potwierdzonej przez stowarzyszenie pacjentów; • korzyści obserwowane w zakresie innych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak liczba zaostrzeń płucnych i stężenie chlorków w pocie; • profil bezpieczeństwa terapii Kaftrio + Kalydeco, który można uznać za akceptowalny, przy tylko 1% chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w szczególności zdarzeń związanych z wątrową i skórnymi,

		raportowanych u ok. 10% pacjentów; oraz pomimo: • ograniczonego czasu obserwacji, w zakresie oceny skuteczności (24 tyg.) i bezpieczeństwa (36,5 tyg.)
Zorginstituut Nederland 2021, Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/29/gvs-advies-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-kafrtio-in-combinatie-met-ivacaftor-kalydeco	negatywna	Zorginstituut Nederland podkreślił, że zbyt mało wiadomo o długoterminowych skutkach. Opłacalność jest bardzo niekorzystna, a wysoka cena wywoławcza stanowi duże obciążenie dla całkowitego budżetu dostępnego na opiekę zdrowotną w Holandii. Oczekuje się, że dodatkowe koszty w trzecim roku po wdrożeniu wyniosą około 156,4 mln EUR. Według Zorginstituut Nederland żądana cena jest niewytłumaczalnie wysoka. Lek będzie włączony do refundacji po spełnieniu następujących warunków: obniżka ceny potrójnej terapii w skojarzeniu z monopreparatem iwakaftoru o co najmniej 75%. Zorginstituut zaleca również: renegocjację z producentem umowy cenowej na wszystkie modulatory CTFR, w tym przyszłe rozszerzenia wskazań; uzgodnienie prawidłowego stosowania ocenianej terapii w celu efektywnego wykorzystania leku; zbieranie danych długoterminowych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa Kafrio stosowanego z Kalydeco.
Gemeinsame Bundesausschuss (2021), Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG_EN.pdf	pozytywna	Niemiecka Wspólna Komisja Federalna (G-BA) podczas sesji plenarnej wydała pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Kafrio w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del opierając swoją decyzję na korzystnych wynikach z badań klinicznych dla tego leku.
The CADTH Canadian Drug Expert Committee 2021, Kanada https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor	pozytywna warunkowa	The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) zaleca refundację eleksakaftoru/tezakaftoru/iwakaftoru (ELX/TEZ/IVA) w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR w mukowiscydozie, w przypadku gdy spełnione będą warunki: 1. Kryteria włączenia: potwierdzona diagnoza CF z mutacją F508del w genie CFTR; w wieku 12 lat i więcej; ppFEV1 ≤ 90%; przeprowadzone pomiary spirometryczne FEV1 i FVC przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA; pacjenci powinni być zoptymalizowani z najlepszą opieką

	<p>wspomagającą, mieć stabilną chorobę i nie powinni mieć nieleczonych infekcji; w momencie rozpoczęcia leczenia pacjenci nie powinni doświadczać aktywnego zaostrzenia mukowiscydozy i/lub otrzymywać doustnego lub dożylnego leczenia antybiotykami ani być hospitalizowani z przyczyn związanych z mukowiscydozą. 2. Wznowienie leczenia: leczenia powinno być kontynuowane, jeśli po pierwszych sześciu miesiącach zostanie udokumentowana poprawa ppFEV1 o co najmniej 5% w porównaniu z pomiarem wyjściowym; kolejne oceny powinny odbywać się co roku; udokumentowane utrzymanie ppFEV1 powyżej 5% od wartości wyjściowej musi być dostarczone przy każdej kolejnej ocenie w celu kontynuacji refundacji leczenia. 3. Przerwanie leczenia: przeprowadzony przeszczep płuc. 4. Skierowanie na leczenie: przepisywanie terapii i monitorowanie odpowiedzi na leczenie powinno być ograniczone do specjalistów mukowiscyzowy. ELX/TEZ/IVA nie powinny być refundowane w połączeniu z innymi modulatorami CFTR. 5. Wycena: wycena powinna zostać obniżona.</p>
--	---

11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor) we wskazaniu: do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

3. Dla badania 445-102:

- Wybór placebo jako komparatora został zaakceptowany przez EMA z uwagi na brak zaakceptowanego leczenia u pacjentów z mutacją F508del w jednym allelu oraz mutacją MF w drugim allelu.
- W badaniu przyjęto nietypową definicję mutacji MF, jednakże EMA powołuje się na fakt, iż 78% uczestników badania miało mutację F508del, a wyniki tej podgrupy były zbieżne z wynikami dla całkowitej populacji.

4. Dla badania 445-103:

- 4-tygodniowy okres leczenia jest niezgodny z zaleceniami i nie da się wyciągnąć na tej podstawie wiarygodnych wniosków dotyczących długotrwałej skuteczności terapii trójlekowej (parametry skuteczności klinicznej takie jak zaostrzenia i BMI, zdaniem EMA nie mogą być wiarygodnie zmierzone w badaniu trwającym 4 tygodni).
- Część pacjentów włączonych do badania mogła być w trakcie leczenia przed randomizacją do poszczególnej grupy. Pacjenci nieleczeni wcześniej modulatorem CFTR mieli niższą średnią wyjściową wartość ppFEV1. EMA wskazuje, 4-tygodniowy okres skringowy mógł być zbyt krótki, aby pacjenci

czerpali pełną korzyść z terapii modulatorem CFTR. W związku z tym uważa się, że wielkość efektu leczenia w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w całej populacji badania może być zawyżona.

12. DODATKOWE INFORMACJE

13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych(/Bibliografia)

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio
