

Liečivá ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (Kaftrio) v kombinácii s ivakaftorom (Kalydeco) na liečbu pacientov s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

32704 - 32711

ATC skupina:

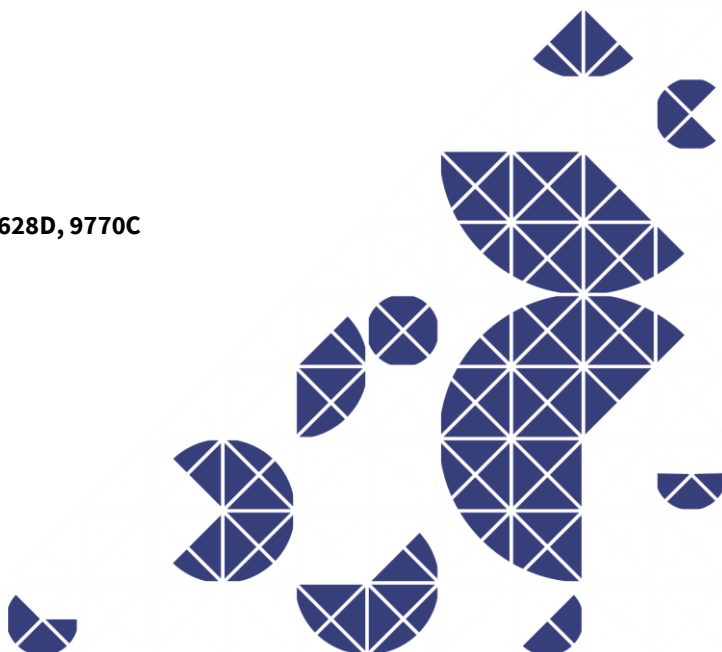
R07AX02 a R07AX32

ŠÚKL kód:

5236E, 5237E, 5487D, 5546E, 5547E, 6412D, 9628D, 9770C

Publikované dňa:

24.07.2024

Link:<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 70

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1 Výskumné otázky	12
1.2 Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	15
2.1 Výskumné podotázky	15
2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	15
2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza	16
2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	18
3.1 Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	18
3.2 Diagnostika ochorenia (A0024)	20
3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)	24
3.4 Opis intervencie (B0001)	27
3.5 Registrácia technológie (A0020)	28
3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	29
3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	29
3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	30
3.9 Relevantné komparátory (B0001)	32
3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory	33
3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002)	33
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	34
4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	34
4.2 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	35
4.3 Výsledky účinnosti	42
4.4 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	47
4.5 Výsledky bezpečnosti	48
4.6 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	51
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	56
5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti	56
5.2 Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	57
5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	68
5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	70
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	71
6.1 Zhrnutie dopadu na rozpočet	71
6.2 Základný scenár predložený DR	71
6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO	74
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	78
7.1 Etická analýza	78
7.2 Organizačné aspekty	79
7.3 Sociálno-pacientske aspekty	80
7.4 Právne aspekty	80
8. Zdroje	83
9. Apendix	87
9.1 Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	87
9.2 Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	95
9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	96
9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	100
9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie	101

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
---	----

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie	28
Tabuľka 3: DR navrhované úhrady pre nové balenia liekov Kaftrio a Kalydeco	31
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	35
Tabuľka 5: Opis relevantných klinických štúdií	37
Tabuľka 6: Východiskové charakteristiky pacientov zo štúdií	40
Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v ITC dodaných DR	41
Tabuľka 8: Čas analýzy dát.....	42
Tabuľka 9: Výsledky jednoramenných klinických štúdií v ppFEV1.....	43
Tabuľka 10: Komparatívne výsledky v ppFEV1 z nepriamych porovnaní	44
Tabuľka 11: Výsledky jednoramenných klinických štúdií vo WAS.....	45
Tabuľka 12: Komparatívne výsledky vo WAS z nepriamych porovnaní	45
Tabuľka 13: Výskyt PEx zaznamenaný v jednoramenných klinických štúdiách	45
Tabuľka 14: Zmeny voči východiskovej hodnote kvality života sledované CFQ-R dotazníkom (respiračná doména)	46
Tabuľka 15: Porovnanie zmien v kvalite života sledované CFQ-R dotazníkom (respiračná doména) v klinických štúdiách	46
Tabuľka 16: Porovnanie zmien v kvalite života sledované CFQ-R dotazníkom (respiračná doména) v nepriamych porovnaní.....	47
Tabuľka 17: Najčastejšie nežiaduce udalosti pozorované v štúdiách.....	49
Tabuľka 18: Východiskové charakteristiky všetkých pacientov, delenie podľa genotypu	58
Tabuľka 19: Ročná miera výskytu AE podľa genotypu a liečby, pacienti vo veku 2 – 5 rokov	59
Tabuľka 20: Ročná miera výskytu AE podľa genotypu a liečby, pacienti vo veku 6 – 11 rokov	59
Tabuľka 21: Ročná miera výskytu AE podľa genotypu a liečby, pacienti vo veku 12 a viac rokov	59
Tabuľka 22: Akútne zvýšenie ppFEV1 po liečbe CFTR modulátormi.....	60
Tabuľka 23: Dlhodobá miera poklesu v ppFEV1 u pacientov s CF bez liečby CFTR modulátormi	61
Tabuľka 24: Redukcia v poklese ppFEV1.....	61
Tabuľka 25: Hodnoty WAS vstupujúce do modelu	63
Tabuľka 26: Hodnoty utilít stratifikované podľa ppFEV1	64
Tabuľka 27: Ukončenie liečby	65
Tabuľka 28: Adherencia na liečbe	65
Tabuľka 29: Výsledky základného scenára podľa DR	68
Tabuľka 30: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	69
Tabuľka 31: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	70
Tabuľka 32: Počet pacientov s CF podľa CF registra a údajov z CF centier.....	71
Tabuľka 33: Predpokladaný počet pacientov liečených kombináciou Kaftrio a Kalydeco podľa DR.....	72
Tabuľka 34: Pomer komparátorov na trhu podľa DR	72
Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR.....	73
Tabuľka 36: Populácia pacientov podľa NIHO.....	74
Tabuľka 37: Miera ukončenia liečby.....	75
Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	76
Tabuľka 39: Výzva na opravu č. 1	101
Tabuľka 40: Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)	101

Obrázky

Obrázok 1: Klasifikácia CFTR mutácií.....	21
Obrázok 2: Algoritmus pre diagnózu CF podľa UpToDate.....	23
Obrázok 3: Algoritmus výberu liečby CFTR modulátormi u pacientov starších ako 2 roky podľa UpToDate	26
Obrázok 4: Mechanizmus účinku liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor	27
Obrázok 5: Porovnávacia sieť z ITC1 a ITC2	38
Obrázok 6: Komparatívne výsledky v ppFEV1 z klinických štúdií	44
Obrázok 7: Klasifikácia závažnosti nežiaducich udalostí	48
Obrázok 8: Nežiaduce udalosti pozorované v štúdiu VX19-445-116 s výskytom u viac ako 10 % pacientov.....	50

Obrázok 9: Nežiaduce udalosti pozorované v štúdiu VX18-445-104 s výskytom u viac ako 5 % pacientov	50
Obrázok 10: Schéma modelu, simulácia na úrovni jedného pacienta.....	57

Použité skratky

AE	nežiaduce udalosti (z angl. <i>adverse events</i>)
ALT	alanínaminotransferáza
AOPP	Asociácia na ochranu práv pacientov SR
AST	aspartátaminotransferáza
BIA	analýza dopadu na rozpočet (z angl. <i>budget impact analysis</i>)
BMI	index telesnej hmotnosti (z angl. <i>body mass index</i>)
BSC	najlepšia podporná liečba pre pacienta (z angl. <i>best supportive care</i>)
CADTH	kanadský HTA inštitút (z angl. <i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>)
CF	cystická fibróza
CF Centrum	Centrum cystickej fibrózy
CFFPR	Americký register pacientov s CF (z angl. <i>US CF Foundation Patient Registry</i>)
CFQ-R	dotazník kvality života u pacientov s CF (z angl. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>)
CFRD	s cystickou fibrózou asociovaný diabetes (z angl. <i>cystic fibrosis-related diabetes</i>)
CFTR	transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (z angl. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene</i>)
CI	konfidenčný interval (z angl. <i>confidence interval</i>)
Cl ⁻	chloridový anión
CP	dokumenty pre výbor (z angl. <i>committee papers</i>)
CPH	Coxovho modelu proporcionálnych rizík (z angl. <i>Cox proportional hazards model</i>)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. <i>The Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DR	držiteľ registrácie
EAG	pracovná skupina v NICE (z angl. <i>Evidence Assessment Group</i>)
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. <i>evidence-based medicine</i>)
ECFSPR	Register pacientov Európskej spoločnosti pre cystickú fibrózu (z angl. <i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i>)
ELE	elexakaftor
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-3L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 3 dimenzie
F	mutácia F508del
F/F	mutácia F508del prítomná na oboch alelách
FDA	Správa potravín a liečiv (z angl. <i>Food and Drug Administration</i>)
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
FNSP	Fakultná nemocnica s poliklinikou
G	mutácia s defektom otvárania kanálu (z angl. <i>gating mutation</i>)
GIT	gastrointestinálny trakt
HDP	hrubý domáci produkt
HRCT	počítačová tomografia s vysokou rozlišovacou schopnosťou (z angl. <i>high-resolution computed tomography</i>)
HRQoL	kvalita života spojená so zdravím (z angl. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Hodnotenie zdravotnickej technológie (z angl. <i>Health Technology Assessment</i>)
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IO	indikačné obmedzenie
IRT	imunoreaktívny trypsinogén
ITC	nepriame porovnanie (z angl. <i>indirect treatment comparison</i>)
IVA	ivakaftor
KŠ	klinická štúdia
LCI _{2,5}	počet nádychoch/výdychov potrebných na zníženie koncovej výdychovej koncentrácie inertného plynu na 2,5 % jeho vstupnej hodnoty
LF SZU	Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity

LSM	priemer zistený metódou najmenších štvorcov (<i>z angl. least-squares mean</i>)
LUMA	lumakaftor
LY	roky života (<i>z angl. life years</i>)
MEA	zmluva o podmienkach úhrady (<i>z angl. managed entry agreement</i>)
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov (<i>z angl. Medical Subject Headings</i>)
MF	mutácia s minimálnou funkciou
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MMRM	zmiešaný model pre opakované merania (<i>z angl. mixed model repeated measures</i>)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (<i>z angl. The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
NR	nereportovaný
NÚDCH	Národný ústav detských chorôb
OLE	otvorené predĺžené sledovanie (<i>z angl. open-label extension</i>)
p	p-hodnota
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PEX	pľúcna exacerbácia
PICO	populácia, intervencia, komparátor, ukazovateľ (<i>z angl. population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
ppFEV1	percento predpovedaného maximálneho objemu vzduchu, ktorý možno vydýchnuť za jednu sekundu po plnom nádychu (<i>z angl. percentage predicted Forced Expiratory Volume in 1 s</i>)
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (<i>z angl. Quality-adjusted life year</i>)
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (<i>z angl. randomized controlled trial</i>)
RF	mutácia s reziduálnou funkciou
RWE	údaje získané v podmienkach reálnej klinickej praxe (<i>z angl. Real world evidence</i>)
SAE	závažné AE (<i>z angl. severe adverse events</i>)
SAZCH	Slovenská asociácia zriedkavých chorôb
SD	štandardná odchýlka (<i>z angl. standard deviation</i>)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (<i>z angl. Summary of Product Characteristics</i>)
SPFS	Slovenská pneumologická a ftizeologická spoločnosť
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SwCl	Potný test (<i>z angl. sweat chloride test</i>)
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
TE	s liečbou súvisiace (<i>z angl. treatment-emergent</i>)
TEZA	tezakaftor
UK	Spojené kráľovstvo (<i>z angl. United Kingdom</i>)
UNB	Univerzitná nemocnica Bratislava
VZP	verejné zdravotné poistenie
WAS	z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek (<i>z angl. weight-for-age z-score</i>)
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia liekov Kaftrio a Kalydeco** na indikáciu liečby pacientov s cystickou fibrózou (CF) vo veku od 2 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) **neupraví znenie indikačného obmedzenia a požadovanú výšku úhrady** na maximálne:
 - ■ € za balenia granulátu Kaftrio, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 10 411,78 €;
 - ■ € za balenie tabliet Kaftrio, čo zodpovedá zľave vo výške ■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni vo výške 10 099,22 €;
 - ■ € a za balenia granulátu Kalydeco, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 230,19 €;
 - ■ € za balenie tabliet Kalydeco, čo zodpovedá zľave vo výške ■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni vo výške 5 451,32 €.

Uvedené výšky úhrad považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Uvedené zľavy sú výsledkom porovnania s prahovou hodnotou pre liek Kaftrio (199,8-tis. €/QALY). Pri porovnaní s prahovou hodnotou pre Kalydeco (59,9-tis. €/QALY) nespĺňa dvojkombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco podmienku nákladovej efektívnosti, ■■■■■■.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec vyššie uvedených zliav), ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame úpravu indikačného obmedzenia (podčiarknutý text pridaný, preškrtnutý text vypustený)¹:

- Hradená liečba sa môže indikovať v kombinovanom režime granulátom s obsahom ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg s granulátom s obsahom 59,5 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) sú heterozygotní nosiči mutácie F508del génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) s mutáciou s minimálnou funkciou (minimal function, MF), s mutáciou s reziduálnou funkciou (residual function, RF) alebo s mutáciou vrátkovania (gating, G).
- Hradená liečba sa môže indikovať v kombinovanom režime granulátom s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s granulátom s obsahom 75 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) sú heterozygotní nosiči mutácie F508del génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) s mutáciou s minimálnou funkciou (minimal function, MF), s mutáciou s reziduálnou funkciou (residual function, RF) alebo s mutáciou vrátkovania (gating, G).
- Hradená liečba sa môže indikovať v kombinovanom režime tabletami s obsahom ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg s tabletami s obsahom 75 mg ivakaftoru na liečbu pacientov vo veku ~~6 rokov a starším~~ od 6 rokov do menej ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) sú heterozygotní nosiči mutácie F508del génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) s mutáciou s minimálnou funkciou (minimal

¹Znenie návrhu indikačného obmedzenia pre lieky Kaftrio a Kalydeco je zhodné.

function, MF), s mutáciou s reziduálnou funkciou (residual function, RF) alebo s mutáciou vrátkovania (gating, G).

- Hradená liečba sa môže indikovať v kombinovanom režime tabletami s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s tabletami s obsahom 150 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku ~~6 rokov a starším~~, od 6 rokov do menej ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie F508del génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) s mutáciou s minimálnou funkciou (minimal function, MF), s mutáciou s reziduálnou funkciou (residual function, RF) alebo s mutáciou vrátkovania (gating, G) a pacientom vo veku 12 rokov a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).

Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc.

Hradenú liečbu môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra pre liečbu cystickej fibrózy.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ALG, TRN

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Cystická fibróza je ojedinelé, geneticky podmienené a v súčasnosti nevyliciteľné ochorenie, ktoré postupne progreduje a vedie k smrti pacienta najčastejšie spôsobenej pľúcny poškodením. Príčinou poškodenia je tvorba väzkého hlienu spôsobujúceho zápal, dlhodobé infekcie a chronickú respiračnú insuficienciu. Poškodený je aj tráviaci trakt, či pohlavné orgány. Ochorenie má výrazný dopad na rodinných príslušníkov, keďže prakticky od narodenia vzniká potreba starostlivosti o pacienta, ktorý musí dodržiavať prísny symptomatický liečebný režim. Podľa odborníkov aktuálne hradená liečba CF nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom. Kombinovaná liečba liekmi Kaftrio a Kalydeco je v súčasnosti hradená pacientom starším ako 12 rokov s genotypmi F/F (mutácia F508del prítomná na oboch alelách) alebo F/MF.
- Hodnotený kombinovaný liečebný režim:
 - **IVA/TEZA/ELE** = ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (liek Kaftrio)
 - **IVA** = ivakaftor (liek Kalydeco)
- Komparátormi sú režimy:
 - **BSC** = najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care) u pacientov s genotypom F/MF, F/RF a F/G
 - **LUMA/IVA** = lumakaftor/ivakaftor (liek Orkambi) u pacientov s genotypom F/F

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **V porovnaní s BSC (v štúdiách reprezentovaná placebom) považujeme prínos kombinovanej liečby IVA/TEZA/ELE + IVA v ukazovateľoch morbidita a kvality života v populácii pacientov s CF s genotypmi F/MF (vek 6 – 11 rokov), F/RF (vek 12+ rokov) a F/G (vek 12+ rokov) za preukázaný.** Vzhľadom na etiológiu ochorenia predpokladáme, že **klinický prínos intervencie preukázaný u starších pacientov by bol pozorovaný aj u mladších pacientov. Tento predpoklad je však spojený so značnou mierou neistoty.**
 - **Mortalita** nebola v relevantných klinických štúdiách a nepriamych porovnaní sledovaná.
 - **V ukazovateli ppFEV1**, ktorý reprezentuje zlepšenie pľúcnych funkcií, **dosiahli pacienti liečení IVA/TEZA/ELE + IVA zlepšenie o ■■■ % (genotyp F/RF, 12+ rokov), 11,0 % (genotyp F/MF, 5 – 11 rokov), resp. ■■■ % (genotyp F/G, 12+ rokov) v porovnaní s pacientmi na placebe (PLA);** U pacientov s genotypom F/RF a F/G starších ako 12 rokov ■■■■■■■■■■ zlepšenie hladiny ■■■■■■■■■■.
 - **V ukazovateli z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek** (z angl. weight-for-age z-score, WAS) liečba IVA/TEZA/ELE + IVA preukázala ■■■■■■■■■■ **oproti PLA** v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF ■■■■■■■■■■.

█ v porovnaní s PLA vo WAS bolo preukázané u pacientov s genotypom F/G vo veku 12+ rokov; █.

- **Miera výskytu pľúcnych exacerbácií (PEx)** bola u pacientov s genotypom F/MF vo veku 6 – 11 rokov meraná v rámci sledovania bezpečnosti. V ramene intervencie bola počas 24-týždňového obdobia sledovania zaznamenaná infekčná PEx u 1 (1,7 %) pacienta, v ramene PLA u 16 (26,2 %) pacientov. **Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA bola u týchto pacientov spojená s nižšou mierou výskytu nežiaducich udalostí v porovnaní s PLA** (80 % vs. 93,4 %). Ďalšie komparatívne výsledky bezpečnosti kombinovanej intervencie voči PLA nie sú dostupné.
- **Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA v porovnaní s PLA** u pacientov s genotypom F/MF vo veku 5 – 11 rokov **preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné (> 4 body) zlepšenie v kvalite života** s priemerným rozdielom medzi ramenami 5,5 bodu (1,0 – 10,0; p = 0,0174). █ významný prínos bol pozorovaný v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF █ a F/G █.
- Validitu randomizovaných kontrolovaných štúdií fázy 3 a nepriamych porovnaní dodaných DR považujeme za dostatočnú. V súlade so zahraničnými odborníkmi v Národnom inštitúte pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) a v Kanadskej liekovej agentúre (z angl. Canada's Drug Agency, CDA) považujeme prínosy dokázané u starších pacientov, za prenositeľné aj na mladších pacientov. Tento predpoklad je spojený s vysokou mierou neistoty.
- **DR nepredložil dôkaz o klinickom prínose IVA/TEZA/ELE + IVA voči komparátoru lumakaftor/ivakaftor (LUMA/IVA) u pacientov s genotypom F/F na základe klinickej štúdie alebo nepriameho porovnania.** Z dôvodu nepreukázania prínosu navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia, podľa ktorého by liečba IVA/TEZA/ELE + IVA bola hrazená pacientom s genotypmi F/MF, F/RF alebo F/G, u ktorých bol prínos preukázaný.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Dvojkombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco pri požadovaných úhradách 10 411,78 € resp. 10 099,22 € (Kaftrio) a 5 230,19 € resp. 5 451,32 € (Kalydeco) za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V dôsledku zrušenej orphan dezinácie je pre liek Kalydeco určená prahová hodnota ako 3-násobok hrubého domáceho produktu (HDP), t. j. 59,9-tis. €/QALY. Pre liek Kaftrio s platnou orphan dezináciou je prahová hodnota stanovená na 199,8-tis. €/QALY (10-násobok HDP).

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahla kombinácia IVA/TEZA/ELE + IVA voči štandardu liečby (BSC u F/MF, F/RF a F/G a LUMA/IVA u F/F populácie) vážený ICUR vo výške █ €/QALY, a teda nie je nákladovo efektívna ani pri jednej z prahových hodnôt. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Kombinácia Kaftrio a Kalydeco dosiahla v NIHO nastavení vážený ICUR voči BSC v hodnotenej populácii pacientov (vek 2 rokov a starší s genotypom F/G a F/RF a vek 2 – 11 rokov s genotypom F/MF) na úrovni **816,5-tis. €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna ani pri jednej z prahových hodnôt.

Aby bola kombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco nákladovo efektívna **pri prahovej hodnote pre Kaftrio**, môže byť maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za jedno balenie lieku:

- Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku █ €, čo predstavuje zľavu █ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 411,78 €;
- Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku █ €, čo predstavuje zľavu █ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 411,78 €;
- Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety █ €, čo predstavuje zľavu █ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 099,22 €;
- Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku █ €, čo predstavuje zľavu █ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 230,19 €;
- Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku █ €, čo predstavuje zľavu █ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 230,19 €;

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	29.02.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.02.2024
Zverejnenie projektového protokolu	17.05.2024
Prerušenie konania č. 1	12.06.2024 – 28.06.2024 (12.06.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 28.06.2024)
Vydanie odporúčania	24.07.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1 Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť kombinácie liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (liek Kaftrio) s liečivom ivakaftor (liek Kalydeco) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s CF vo veku od 2 rokov, na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
1. Spĺňa kombinácia liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (liek Kaftrio) a liečiva ivakaftor (liek Kalydeco) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
2. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady kombinácie liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (liek Kaftrio) a liečiva ivakaftor (liek Kalydeco)?

1.2 Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cystická fibróza • MKCH-10²: E84.- <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku od 2 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu F508del génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, <i>CFTR</i>). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku od 2 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF. • Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií. • Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc. • Hradenú liečbu môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra pre liečbu cystickej fibrózy. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: ALG, TRN <p>MeSH³: Cystic Fibrosis</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (IVA/TEZA/ELE) + ivakaftor (IVA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVA je CFTR modulátor pôsobiaci ako potenciátor. Väzbou na CFTR kanál v membráne epitelových buniek má zvyšovať pravdepodobnosť jeho otvárania. Tým má prispievať k normálnemu prenosu chloridových aniónov a zmierňovať klinické prejavy ochorenia. • TEZA a ELE pôsobia ako korektory CFTR. Pomáhajú pri transporte CFTR proteínu, ktorý nie je kvôli prítomnosti určitých mutácií schopný dostať sa do membrány epitelových buniek. Tým majú zvyšovať množstvo funkčného proteínu, ktorý sprostredkuje presun chloridových aniónov a tak zmierňovať klinické prejavy ochorenia. <p>IVA/TEZA/ELE (Kaftrio) a IVA (Kalydeco) sa v kombinovanom režime podávajú perorálne vo forme granulátu (pacienti vo veku 2 – 6 rokov) alebo tabliet (pacienti</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby žliaz s vnútorným vylučovaním, výživy a premeny látok \(E00-E90\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>vo veku 6 a viac rokov). IVA/TEZA/ELE sa užíva ráno, IVA večer. Odporúčaná dávka sa líši od veku pacienta a jeho hmotnosti, čomu sú prispôsobené jednotlivé balenia liekov.</p> <p>MeSH: elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Lumakaftor/ivakaftor (LUMA/IVA) u pacientov s mutáciou F508del prítomnou na oboch kópiách génu CFTR</p> <ul style="list-style-type: none"> LUMA je rovnako ako TEZA a ELE korektorom CFTR, ktorý transportuje CFTR proteín na miesto jeho určenia, čím má prispievať k normálnemu prenosu chloridových aniónov a zmiernovať klinické prejavy ochorenia. IVA bol opísaný vyššie pri intervencii. <p>Liek sa užíva ráno a večer perorálne vo forme tabliet alebo granulátu. Pacienti vo veku 2 – 6 rokov užívajú liek vo forme granulátu (1 vrečko ráno a 1 vrečko večer), pacienti starší ako 6 rokov užívajú liek vo forme tabliet (2 tablety ráno a 2 tablety večer). Odporúčaná dávka sa líši od veku pacienta a jeho hmotnosti, čomu sú prispôsobené jednotlivé balenia lieku.</p> <p>Najlepšia podporná liečba (z angl. Best supportive care, BSC) u všetkých pacientov podľa navrhovaného indikačného obmedzenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Zahrňa štandardnú respiračnú, gastrointestinálnu a nutričnú starostlivosť a manažment infekcií. <p>MeSH: ivacaftor, lumacaftor</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> Funkčnosť pľúc Rastové a nutričné parametre <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie

⁴EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁵
---	--

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

2. Metóda

2.1 Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷, CADTH⁸)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

⁶ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; v súčasnosti premenované na Canada's Drug Agency

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 13.5.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a CADTH.

S cieľom identifikovať všetky ukončené (a nezverejnené) a prebiehajúce klinické štúdie bol 26.04.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bolo identifikovaných 8 relevantných klinických štúdií.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité hodnotenie NIHO č. 38 a štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autormi (ZK, MS) a kontrolované vedúcimi (MP, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií a nepriamych porovnaní bolo prebrané z hodnotení NICE a CADTH.

2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 17.05.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli dňa 17.05.2024 oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti a klinickí odborníci. Kontaktovali sme zástupcu Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti (SPFS), hlavnú odborníčku Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre pneumológiu a ftizeológiu a hlavného odborníka MZ pre pediatrickú pneumológiu a ftizeológiu. Do hodnotenia poskytli vstup zástupca SPFS a hlavná odborníčka MZ.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 25.04.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta (AOPP), Klub cystickej fibrózy, Slovenská Asociácia Cystickej Fibrózy, občianske združenie Priatelia slaných detí). Zástupkyňa AOPP odpovedala, že žiadna z ich členských organizácií nezduružuje pacientov s touto diagnózou, rovnako odporučila kontaktovať vyššie uvedené oslovené organizácie. Do hodnotenia bol poskytnutý vstup od Slovenskej asociácie zriedkavých chorôb (SAZCH), ktorá je zastrešujúcou organizáciou pre patientske organizácie združujúce pacientov so zriedkavým ochorením vrátane troch pre cystickú fibrózu, ktoré boli kontaktované.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch, a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1 Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie

Cystická fibróza (CF; diagnózy E84.0, E84.1, E84.8, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9 podľa MKCH10) je ojedinelé, multisystémové, autozomálne recesívne⁹ ochorenie spôsobené mutáciami v géne kódujúcom transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (z angl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, *CFTR*). Proteínový produkt *CFTR* sa nachádza na povrchu epitelových buniek. Jeho fyziologickou úlohou je transport chloridových aniónov (Cl⁻) cez apikálnu membránu epitelových buniek (slúži ako chloridový kanál) [1, 2].

Dysfunkcia *CFTR* proteínu prítomná u pacientov s CF postihuje predovšetkým pľúca a tráviaci systém, no má negatívny dopad aj na pohlavné orgány a potné žľazy, ktoré vylučujú pot so zvýšeným obsahom chloridových aniónov (podľa toho sa pacienti s CF nazývajú aj „slané deti“ [3]). Príčinou ochorenia je tvorba väzkého (hustého) hlienu, čo spôsobuje zápaly, dlhodobé infekcie a chronickú respiračnú insuficienciu. Chronický zápal v horných dýchacích cestách zapríčiňuje vývoj sinusitídy a nazálnej polypózy. Väzký hlien a dehydrované tekutiny upchávajú aj vývody pankreasu a žlčové cesty, čo vedie k tvorbe cýst a k pankreatickej insuficiencii – nedostatočnej sekrécii a aj tvorbe tráviacich enzýmov. Následkom je porucha trávenia živín a hypovitaminóza najmä vitamínov rozpustných v tukoch. Hlien v gastrointestinálnom trakte negatívne ovplyvňuje vstrebávanie živín a vedie k nedostatočnému prospievaniu (znížený BMI index, znížená hmotnosť, malnutrícia). Postihnutie pohlavných orgánov sa prejavuje u mužov nepriechodnosťou semenovodov, čo spôsobuje neplodnosť. U žien je znížená fertilita spôsobená hustým cervikálnym hlienom. Prítomná môže byť aj oneskorená puberta, dysmenorea, sexuálne poruchy. Intelekt pacientov s CF nie je ochorením dotknutý [2, 4, 15].

Závažnosť poruchy jednotlivých orgánov závisí od typu prítomných mutácií a ďalších modifikujúcich génov. Rôznorodosť mutácií génu *CFTR* spôsobujúcich dysfunkciu jeho proteínového produktu na rôznych úrovniach (viac v časti 3.2 Klasifikácia cystickej fibrózy) [2] viedla k vyvinutiu nových terapeutických prístupov v liečbe [5]. Mutácia F508del (F) je jednou z najčastejšie sa vyskytujúcich mutácií v *CFTR*. V homozygotnej forme (pacient s CF má F508del

⁹ Osoba musí zdediť dve zmenené (mutované) kópie určitého génu (t. j. od každého z rodičov dostane po jednej zmenenej kópii génu) na to, aby sa choroba prejavila.

prítomnú v oboch génoch *CFTR* na oboch alelách; F/F) je táto mutácia prítomná u polovice všetkých pacientov, približne 90 % pacientov má aspoň jednu F508del na *CFTR* [6]. Podľa údajov z Registra pacientov Európskej spoločnosti pre cystickú fibrózu (z angl. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, ECFSPR) je aspoň jedna F508del na *CFTR* prítomná u 80,3 % všetkých sledovaných pacientov. V slovenskom kontexte 39,6 % pacientov s CF má F508del v *CFTR* na aspoň 1 alele, 39,3 % pacientov má prítomnú F508del na *CFTR* na oboch alelách [7].

Podľa ECFSPR bolo v roku 2021 registrovaných celkovo 54 546 pacientov zo 40 štátov Európy a Ázie s týmto ochorením s mediánom veku 20,0 roka (k 31.12.2022). Z toho 308 pacientov pochádzalo zo Slovenska s mediánovým vekom 20,9 rokov (k 31.12.2022). Podľa údajov z ECFSPR je mediánový vek v čase stanovenia diagnózy CF 3,6 mesiacov podľa údajov od všetkých zaradených pacientov [8] aj v slovenskom kontexte [7]. Odhadované pokrytie údajov o pacientoch je viac ako 90 % [8].

Rizikové faktory ochorenia

Je to autozomálne recesívne ochorenie, ktoré je zapríčinené zdedením alely s chybnou kópiou génu *CFTR* od každého z rodičov (tzn., že pacienti sú homozygoti). Prenášačmi bez klinických príznakov ochorenia sú ľudia iba s jednou alelou s defektným génom *CFTR*, pričom gén *CFTR* na druhej alele neobsahuje mutáciu, ktorá by mohla prispieť k vzniku CF (heterozygoti) [9].

Ak sú obaja rodičia prenášači, tak [9]:

- je 25 % pravdepodobnosť, že dieťa nezdedí poškodený gén a nebude choré ani prenášač,
- je 50 % pravdepodobnosť, že dieťa zdedí poškodený gén od jedného z rodičov a bude prenášač,
- je 25 % pravdepodobnosť, že dieťa zdedí poškodený gén od oboch rodičov a bude mať CF.

Ak je jeden z rodičov prenášač a druhý má CF, tak [9]:

- nie je možné, aby dieťa nebolo buď choré, alebo prenášač,
- je 25 % pravdepodobnosť, že dieťa zdedí poškodený gén od jedného z rodičov a bude prenášač,
- je 50 % pravdepodobnosť, že dieťa zdedí poškodený gén od oboch rodičov a bude mať CF.

Vzťah medzi typom mutácií a klinickou manifestáciou ochorenia nie je známy. Približne 20 % pacientov je nositeľom mutácie I. triedy (viac v časti 3.2 Klasifikácia cystickej fibrózy). Mutácia F508del (II. trieda) je najčastejšie sa vyskytujúcou aberáciou génu *CFTR* (viď 3.1 časť Ochorenie). Prítomnosť mutácií IV. a V. triedy je asociovaná s fenotypom bez prítomnej pankreatickej nedostatočnosti, a to aj v prípade kombinácie s mutáciami I. – III. triedy [6]. Vo všeobecnosti platí, že mutácie triedy I – III spôsobujú závažnejšie ochorenie, ako je tomu v prípade prítomnosti mutácií IV. a V. triedy. Klinické implikácie špecifických mutácií sú ale rôzne, pravdepodobne s ohľadom na iné faktory (gény interagujúce s funkciou *CFTR*, iné elementy s dosahom na maturáciu, transport a funkčnosť *CFTR*) [2, 6, 10].

Závažnosť a symptómy [2, 15]

CF je nevyliciteľným ochorením, ktoré postupne progreduje a vedie k smrti pacienta, najčastejšie spôsobenej pľúcnym poškodením. Typickým prejavom pľúcneho postihnutia pri CF je pretrvávajúci produktívny kašeľ, hyperinflácia (zväčšenie objemu pľúc v dôsledku abnormálneho a dlhodobého hromadenia vzduchu v pľúcnych komorách) a výsledky funkčných pľúcnych testov zodpovedajúce obštrukčnej chorobe dýchacích ciest. Pri progresii ochorenia sa u pacientov vyvinie chronický zápal priedušiek spôsobený pre CF typickými mikroorganizmami (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* a i.). Opakované infekcie a rozšírenie patogénov poškodzuje bronchiálne bunky, čo spôsobuje rozšírenie priedušiek (bronchiektáziu). Progresia ochorenia je spájaná aj s akútnymi pľúcnymi exacerbáciami, kašľom, zrýchleným a plytkým dýchaním a zvýšenou produkciou spúta, čo vedie k trvalej strate funkcie pľúc. U väčšiny pacientov je prítomné postihnutie prínosových dutín ako napr. chronický zápal nosohltanu alebo polypóza prínosových dutín. Pankreatická nedostatočnosť je prítomná u približne 85 % pacientov s CF prejavujúca sa steatoreou, nepriberaním a malabsorpciou. U zvyšných 15 % pacientov je funkcia pankreasu zachovaná, no títo pacienti majú zvýšené riziko pankreatitídy. U približne 50 % dospelých pacientov sa vyvinie intolerancia glukózy a s CF spojený diabetes I. typu. Dôvodom je poškodenie exokrinnej funkcie pankreasu. Upchávanie žľčovodov spôsobuje poruchy tvorby a sekrécie žlče a poškodenie pečene až cirhózu. Viac ako 95 % mužov s CF je neplodných kvôli nepriechodnosti semenovodov. Spermatogenéza však nie je ovplyvnená a po odobratí spermii má muž šancu stať sa biologickým otcom. Ženy s CF

sú postihnuté zníženou fertilitou najmä z dôvodu malnutrície a viskózneho cervikálneho hlienu. Znížená hustota kostí či porucha zrážania krvi je spôsobená nedostatočným vstrebávaním vitamínu D a minerálov či malnutríciou.

Prognóza pacientov s CF sa za ostatných 40 rokov zmenila. Intenzívny manažment symptomatických prejavov, inovatívna liečba či novorodenecký skrining prispeli k zlepšeniu kvality života a jeho predĺženiu. Podľa štandardného diagnostického, terapeutického postupu pre pacientov s cystickou fibrózou (ŠDTP) vypracovaného Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) je medián prežívania pacientov s CF 40 – 50 rokov.

Slovenská aliancia zriedkavých chorôb (SAZCH) uviedla, že pacient žije s ochorením od narodenia po celý život. Intelekt pacienta nie je postihnutý. Pacienti s CF majú poškodené aj iné orgány ako pľúca (pečeň, obličky, pankreas), je u nich prítomný diabetes či osteoporóza. Ochorenie si zároveň vyžaduje špeciálnu diétu a rehabilitácie. SAZCH uviedla, že priemerné prežívanie pacientov bez liečby CFTR modulátormi je 22 rokov.

3.2 Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia cystickej fibrózy [6, 10]

V géne *CFTR* bolo opísaných viac ako 2 000 mutácií, no nie všetky mutácie majú súvis so vznikom CF. Väčšina mutácií vedie k narušenej vodivosti aniónov na apikálnej membráne epitelových buniek a spôsobuje cystickú fibrózu s rôznou závažnosťou ochorenia.

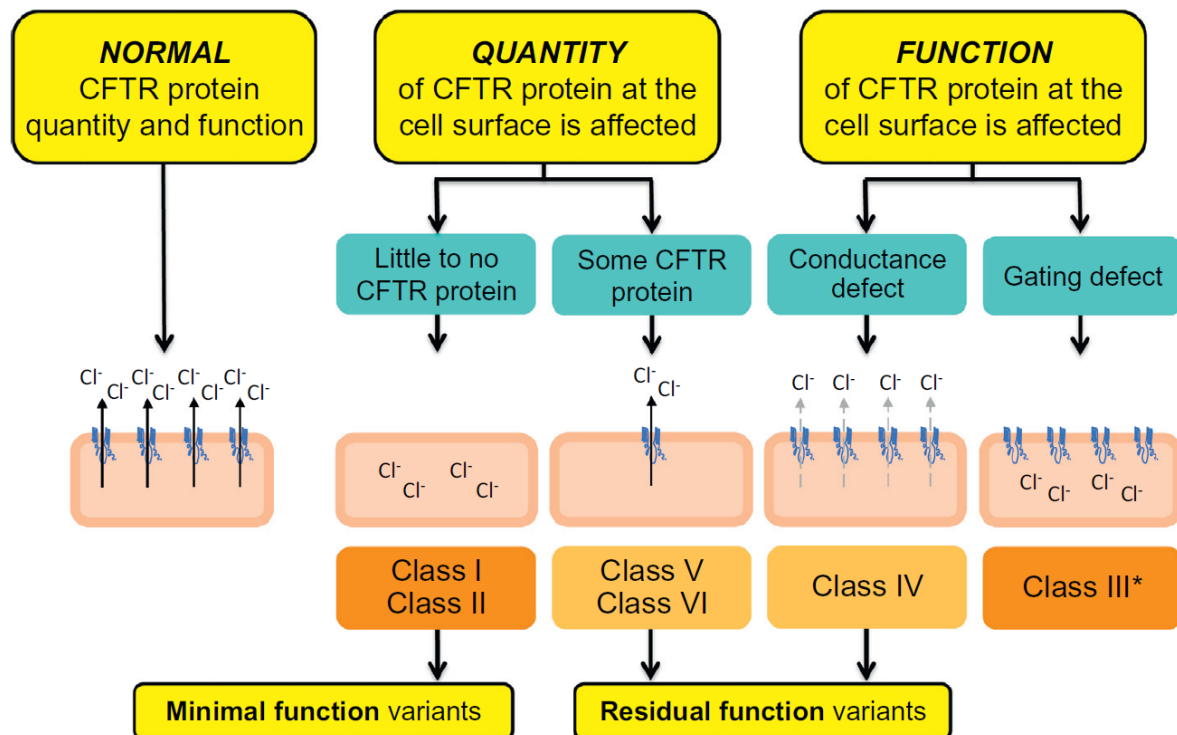
Podľa vplyvu na funkčnosť resp. prítomnosť proteínového produktu CFTR sa patogenetické mutácie delia do 5 tried (Obrázok 1):

- **Trieda I – Mutácie spôsobujúce chybnú produkciu CFTR proteínu**
Mutácie I. triedy spôsobujú absenciu funkčného proteínu v apikálnej membráne kvôli produkcii skrátených proteínových produktov.
- **Trieda II – Mutácie spôsobujúce chybné skladanie CFTR proteínu**
Tieto mutácie spôsobujú absenciu funkčného proteínu v apikálnej membráne. Z dôvodu nesprávnych posttranslačných úprav, a teda nesprávneho zloženia proteínu, nie je výsledný proteínový produkt transportovaný do membrány.
- **Trieda III – Mutácie spôsobujúce chybné vrátkovanie CFTR proteínu**
Mutácie III. triedy, inak nazývané aj „gating“ mutácie, narušujú reguláciu kanála CFTR, čo má za následok zníženú pravdepodobnosť jeho otvorenia.
- **Trieda IV – Mutácie spôsobujúce chybnú vodivosť CFTR proteínu**
Tieto mutácie nebránia normálnej syntéze a začleneniu proteínu do membrány, no menia vodivosť chloridového kanálu. Mutácie negatívne ovplyvňujú vytváranie pórov pre chloridové anióny.
- **Trieda V – Mutácie spôsobujúce zníženú syntézu CFTR proteínu**
Mutácie destabilizujú mRNA, nematurovaný proteín počas jeho syntézy alebo funkčný proteín v apikálnej membráne. Niektorí autori mutácie destabilizujúce funkčný proteín klasifikujú samostatne ako VI. triedu.

S narastajúcim množstvom mutácií *CFTR* génu s rôznym dopadom na funkciu CFTR boli objavené tzv. CFTR modulátory (potenciátory, korektory, stabilizátory, ...). Podľa odpovede na liečbu CFTR modifikátormi sa *CFTR* mutácie delia nasledovne [1, 5, 11] (Obrázok 1):

- **Mutácie s reziduálnou funkciou (RF)**
Tieto mutácie čiastočne zachovávajú funkciu CFTR proteínu. U pacientov, ktorí majú aspoň jednu takúto mutáciu, môže dôjsť k neskoršej manifestácii ochorenia. Títo pacienti odpovedajú na potenciátory.
- **Mutácie s minimálnou funkciou (MF)**
Prítomnosť týchto mutácií naruší funkciu CFTR. Ide napríklad o mutácie, ktoré spôsobia syntézu kratšieho proteínu (mutácie I. triedy).
- **Mutácie s defektom otvárania kanálu (z angl. gating mutations, G)**
Mutácie tohto typu (III. triedy) narušajú transport chloridových aniónov cez kanál z dôvodu poruchy regulácie jeho otvárania.

Obrázok 1: Klasifikácia CFTR mutácií



*mutácie triedy III sa nazývajú aj mutácie spôsobujúce poruchy vrátkovania (gating mutácie)

Zdroj: [12]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Štandardné diagnostické, terapeutické postupy pre pacientov s cystickou fibrózou [1]

S účinnosťou od 01. októbra 2021 boli na stránke MZ SR zverejnené ŠDTP pre pacientov s cystickou fibrózou.

Stanovenie diagnózy

Novorodenecký skríning [1, 13, 14]

Od roku 2009 je súčasťou celoplošného skríningu aj stanovenie koncentrácie imunoreaktívneho trypsinogénu (IRT) v suchej kvapke krvi, ktoré sa opakuje pri stanovení suspektnej resp. zvýšenej hodnoty (nad 75 ng/ml). Ak výsledky oboch testov preukážu zvýšenú hladinu IRT, u dieťaťa sa v jednom z Centier cystickej fibrózy (CF Centrum) vykoná potný test a genetické vyšetrenie na prítomnosť najčastejších mutácií v *CFTR* (viď nižšie). Pacienti narodení pred rokom 2009, tzn. bez možnosti zachytenia novorodeneckým skríningom a s klinickými ťažkosťami (viac v 3.1 časť Závažnosť a symptómy), resp. pacienti s falošne negatívnymi výsledkami novorodeneckého skríningu, u ktorých sa ochorenie nakoniec prejavilo, sú opakovane dôkladne vyšetrení v jednom z CF centier. V súčasnosti je na Slovensku 6 takýchto centier, pričom 3 centrá sú určené pre pediatrických pacientov:

- Klinika detskej pneumológie a ftizeológie Lekárskej Fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity (LF SZU) v Bratislave a Národný ústav detských chorôb (NÚDCH),
- II. Detská klinika SZU Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou Banská Bystrica,
- I. Klinika detí a dorastu Detskej fakultnej nemocnice Košice;

3 centrá sa zameriavajú na manažment dospelých:

- Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a Univerzitnej nemocnice Bratislava (UNB),
- Centrum cystickej fibrózy u dospelých pacientov, Oddelenie pneumológie a ftizeológie Fakultnej nemocnice s poliklinikou (FNsP) F. D. Roosevelta Banská Bystrica,
- Klinika pneumológie a ftizeológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach.

Potný test (z angl. sweat chloride test, SwCl test)

Hladina chloridov v pote je stanovená kvantitatívnou pilokarpínovou ionoforézou¹⁰ podľa Gibsona a Cooka alebo testom vodivosti potu pomocou Macroductu. Test je pozitívny pri koncentrácii chloridov v pote nad 59 mmol/l; suspektné sú už hodnoty v rozmedzí 30 – 59 mmol/l. Pre diagnózu je potrebný 2x pozitívny alebo suspektný výsledok. Test sa vykonáva v jednom z CF centier.

Genetické vyšetrenie

Diagnostika je založená na prítomnosti 2 mutácií v géne *CFTR*. Pacient s klinickými prejavmi, no bez potvrdenia prítomnosti *CFTR* mutácií má byť sledovaný v CF Centre.

Vyšetrenie exokrinnej funkcie pankreasu

Pre pankreatickú insuficienciu, ktorá je jedným z klinických prejavov CF, je charakteristická nízka koncentrácia pankreatickej elastázy v stolici (pod 200 µg/g stolice) a vysoký odpad najmä tukov v stolici.

Diagnózu môže potvrdiť vyšetrenie potenciálov v nosovej alebo rektálnej sliznici.

Diagnostika progresie ochorenia a komplikácií

- **Morfologické vyšetrenie pľúcneho postihnutia** – pre stanovenie morfológických zmien v pľúcach sa využíva röntgenové vyšetrenie alebo počítačová tomografia s vysokou rozlišovacou schopnosťou (z angl. high-resolution computed tomography, HRCT). HRCT sa odporúča vykonať raz za 2 – 3 roky, resp. pri exacerbácii ochorenia. HRCT je možné nahradiť nukleárnou magnetickou rezonanciou (NMR).
- **Pľúcne funkčné testy** – pre monitoring vývoja ochorenia, kedy sa sleduje obštrukcia malých dýchacích ciest, je nutné vykonať testy pri každej kontrole, minimálne však 4x ročne.
- **Antropometrické vyšetrenie** – s ročnou frekvenciou sa sleduje malnutícia, meraním obvodu končatín či indexu telesnej hmotnosti (z angl. body mass index, BMI) a pľúcne postihnutie – sleduje sa tvar hrudníka, výskyt paličkovitých prstov).
- **Mikrobiologické vyšetrenie** – minimálne 4x ročne (ideálne 1x mesačne) sa vykonáva pravidelný kultivačný skrining infekcie dýchacích ciest na prítomnosť pre CF typických baktérií (stafylokoky, hemofily, burkholderie, stenotrofomonády, mykobaktérie), kvasiniek a plesní (aspergily).
- **Sonografické vyšetrenie** – 1x ročne alebo v prípade ťažkostí sa vyšetrí brušné orgány, najmä pečeň, žlčové cesty či obličky. Poškodenie pečene sa vyšetrí elastografiou.
- **Laboratórne vyšetrenie** – minimálne 1x ročne sa vyšetrujú hematologické, hemokoagulačné, biochemické, imunologické zápalové a acidobázické parametre, monitoruje sa hladina vitamínov A, D, E a minerálov; 1x ročne sa vykoná skrining nešpecifických črevných zápalových ochorení; atopie.
- **Skrining poruchy tolerancie glukózy** – sa vykonáva najneskôr od 10. roku života raz ročne.
- **Otorinolaryngologické vyšetrenie** – pacienti sú vyšetřovaní za účelom sledovania postihnutia horných dýchacích ciest či nežiaducich udalostí.
- **Denzitometria** – vyšetrenie sa vykonáva u pacientov starších ako 8 rokov 1x za 1 – 5 rokov podľa predchádzajúceho nálezu a rizikových faktorov.
- **Endokrinologické vyšetrenie** – sleduje sa činnosť štítnej žľazy a hladina pohlavných hormónov.

UpToDate [15]

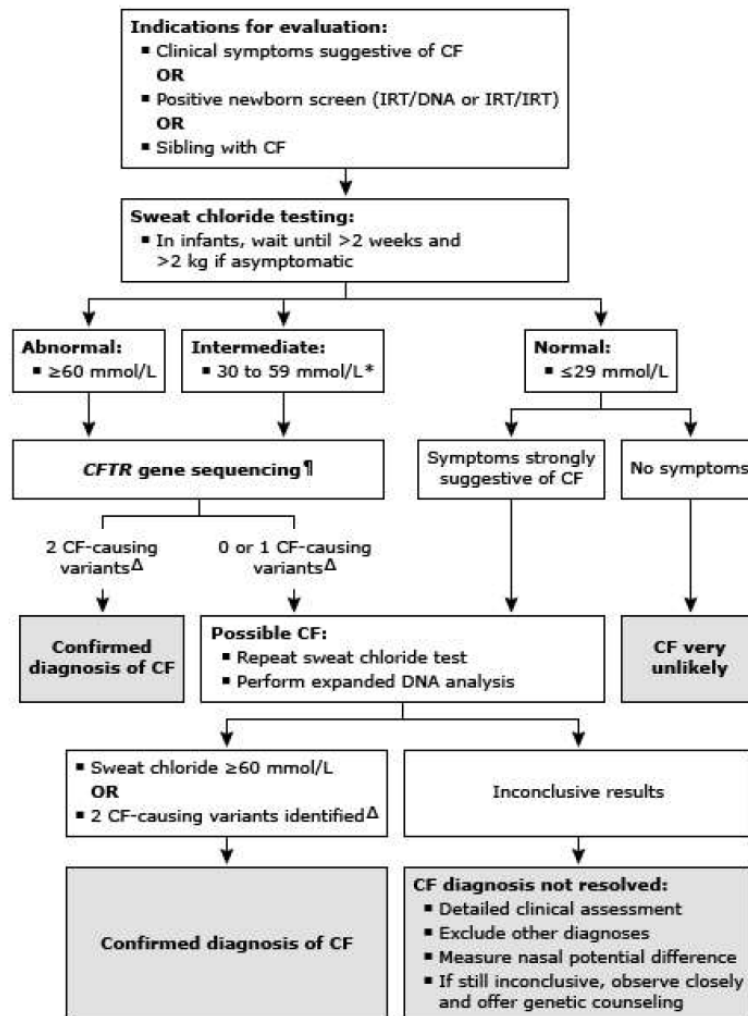
Národné postupy diagnostiky CF sú v súlade s medzinárodnými odporúčaniami UpToDate. Novorodenecký skrining pozostáva z 2 po sebe nasledujúcich testov. Prvým testom je stanovenie koncentrácie IRT, ktorý sa vyznačuje 80 % senzitivitou. Druhým krokom je buď opakovanie IRT testu, alebo vykonanie genetického vyšetrenia na prítomnosť *CFTR* mutácií. Pacienti s prítomnosťou aspoň 1 mutácie v *CFTR* géne absolvujú potný test. Pre dosiahnutie optimálnej presnosti výsledku je potný test možné vykonať u detí starších ako 2 týždne s hmotnosťou viac ako 2 kg. Pacientov, ktorí po prvom pozitívnom IRT teste vykazovali negatívny výsledok 2. testu, je nutné dôkladne sledovať v 1. roku života (rast a opakované respiračné infekcie).

Pre potvrdenie diagnózy CF musí pacient vykazovať klinické prejavy ochorenia, byť zachytený novorodeneckým skriningom alebo mať súrodenca s potvrdenou CF. Zároveň musí byť dokázaná dysfunkcia *CFTR* proteínu

¹⁰ technika, ktorá využíva elektrický prúd na difúziu pilokarpínu do kože, ktorý indukuje vylučovanie potu v mieste pôsobenia.

zvýšenými hodnotami chloridov v pote stanovenými potným testom, prítomnosťou ochorenia spôsobujúcich mutácií v *CFTR* géne na oboch alelách alebo abnormálnym výsledkom testu potenciálov nazálnej sliznice (Obrázok 2).

Obrázok 2: Algoritmus pre diagnózu CF podľa UpToDate



*u asymptomatických pacientov so suspektnými hodnotami chloridových aniónov sa odporúča test opakovat' vo veku 1 až 2 mesiace

¶u detí s pozitívnym výsledkom potného testu nie je nutné vykonať sekvenčnú analýzu *CFTR* génu v prípade, že novorodeneckým skríningom bolo vykonané DNA testovanie, ktoré potvrdilo prítomnosť mutácií *CFTR* génu na oboch alelách

Δvarianty *CFTR* génu spôsobujúce CF

Zdroj: [15]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Klinickí odborníci uviedli, že od roku 2009 je diagnostika CF súčasťou novorodeneckého skríningu. Odber suchej kvapky krvi zabezpečujú neonatológovia v pôrodnici. Informácia o pozitívite sa zo skríningového centra oznamuje CF Centrámu podľa miesta bydliska pacienta. Všetci pacienti musia mať potvrdené ochorenie validovaným a spoľahlivým genetickým testovaním, vykonaným genotypizáciou presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch mutácií génu *CFTR*. Pacienti narodení pred rokom 2009 s klinickými ťažkosťami sú opakovane vyšetrení v CF Centre.

Vo vstupe SAZCH je uvedené, že pre diagnostikovanie ochorenia existujú dve základné metódy. Prvou je potný test, v ktorom sa stanovuje hladina chloridov v pote, druhou metódou je genetické vyšetrenie pacienta na prítomnosť špecifických mutácií. Organizácia uvádza, že príznaky CF sú rozpoznateľné už po narodení – dieťa má slaný pot, nepriberá, môže mať nepriechodné črevá či opakované zápaly v pľúcach.

3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Štandardné diagnostické, terapeutické postupy pre pacientov s cystickou fibrózou [1]

S účinnosťou od 01. októbra 2021 boli na stránke MZ SR zverejnené ŠDTP pre pacientov s cystickou fibrózou.

Liečba pacientov má podľa ŠDTP vychádzať z klinických prejavov a patomechanizmu ochorenia. Liečba mukolytikami a užívanie pankreatických enzýmov je denná a doživotná. Prežívanie je závislé predovšetkým na závažnosti pľúcneho postihnutia. U pacientov s CF je zmenená farmakokinetika niektorých liekov, čo je potrebné premietnuť do vyšších dávok. S tým súvisí potreba intenzívneho monitoringu nežiaducich účinkov.

Symptomatická terapia pľúcneho postihnutia

Základom je protizápalová liečba a liečba mukolytikami, ktoré sú podávané inhalačne a perorálne (perorálne podanie súčasne ovplyvňuje aj hlien v gastrointestinálnom trakte, čím sa zlepšuje vstrebávanie živín a liekov). Ovplyvňuje sa kvalita hlienu (hydratácia sekrétu, zníženie viskozity) a jeho vylučovanie. Skvapalnený hlien sa vylučuje každodennou respiračnou fyzioterapiou.

Infekcie bakteriálneho alebo plesňového pôvodu sú liečené pravidelnou intenzívnou antibiotickou, antimykotickou a antituberkulotickou liečbou. Liečba podávaná perorálne, intravenózne alebo inhalačne je indikovaná lekárom z CF Centra podľa mikrobiologického nálezu z dýchacích ciest.

Pri opakovaných nedostatočných hodnotách kyslíkovej saturácie potvrdených pozitívnym kyslíkovým testom je potrebné nasadiť nočnú dlhodobú domácu oxygenoterapiu. Raz ročne sa odporúča aj klimaticko – rehabilitačný pobyt spojený s intenzívnou dychovou fyzioterapiou.

Terapia gastrointestinálneho (GIT) postihnutia

Pri každom jedle pacient musí užívať pankreatické enzýmy (lipáza, amyláza, proteázy). Diéta pacienta s CF má obsahovať vysoké množstvo kalórií (až 150 % normy pre vek) s kvalitnými tukmi a bielkovinami, zvýšený príjem solí, tekutín a vitamínov. Ak sa nedá výživa zabezpečiť vysokokalorickou diétou, je potrebné živiny dodávať vysokokalorickými výživovými doplnkami formou sippingu¹¹, prípadne pristúpiť k nočnej enterálnej výžive. K dispozícii sú multivitamínové doplnky pre pacientov s CF pre suplementáciu vitamínov rozpustných v tukoch a minerálov.

Očkovanie

Pacienti s CF patria medzi rizikové skupiny obyvateľov, preto je odporúčané každoročné očkovanie proti chrípke, hepatitíde A a B, pneumokokom a COVID-19.

Liečba modulátormi CFTR

Indikácia modulátorov je závislá na type mutácií *CFTR* génu. Medzi možnosti liečby podľa ŠDTP pre pacientov s cystickou fibrózou patrí:

- **Ivakaftor (IVA) v monoterapii** – na liečbu pacientov s CF vo veku nad 6 mesiacov s gating mutáciami, mutáciami s reziduálnou funkciou CFTR alebo splicing¹² mutáciami v *CFTR*,
- **IVA + lumakaftor (LUMA)** – na liečbu pacientov starších ako 2 roky s prítomnosťou F508del v *CFTR* na oboch alelách,
- **IVA + tezakaftor (TEZA)** – na liečbu pacientov s jednou F508del mutáciou v *CFTR* a druhou mutáciou s reziduálnou funkciou, resp. dvomi F508del mutáciami v *CFTR*,
- **IVA/TEZA/elexakaftor (ELE)** – na liečbu pacientov s jednou F508del mutáciou a druhou mutáciou s minimálnou funkciou.

Transplantácia orgánov

Pri zlyhaní farmakologickej liečby sú pacienti v CF Centre v spolupráci s Centrom orgánových transplantácií pripravovaní na transplantáciu poškodených orgánov (pľúca, pečeň). Nutné je správne načasovanie (1 – 2 roky pred), aby boli splnené všetky kritériá transplantačného centra (predpokladaný čas prežitia, stav výživy, parametre funkčného vyšetrenia pľúc, kolonizácia dýchacích ciest, pridružené ochorenia, psychický stav).

¹¹ Koncentrovaná tekutá výživa určená k popíjaniu, napríklad slamkou.

¹² Splicing mutácie majú za následok stratu kódujúcich sekvencií alebo začlenenie nekódujúcich sekvencií do mRNA, čo spôsobí syntézu nesprávneho proteínu.

Paliatívna starostlivosť v konečnom štádiu

Pacient vyžaduje kontrolu dyspnoe, bolesti hlavy a hrudníka a porúch spánku, fyzioterapiu. Ďalej ide o podporu dýchania – oxygenoterapia, neinvazívna resp. invazívna ventilácia. Zároveň si pacient a jeho rodina vyžadujú psychologickú podporu.

Európska spoločnosť pre cystickú fibrózu (2023) [16]

Najnovšie štandardy liečby pacientov s CF publikované v roku 2018 ECFS neobsahovali usmernenie k liečbe špecifickej pre jednotlivé genotypové varianty, keďže modulátory CFTR sa etablovali ako nová liečba. Na základe dôkazov zo systematických prehľadov a odborných stanovísk boli vypracované dočasné štandardy, ktoré majú zdravotníckym pracovníkom poskytnúť usmernenie pri poskytovaní variantne špecifickej liečby pre ľudí s CF:

- Pacientom vo veku 6 a viac rokov s F508del v *CFTR* na jednej alebo dvoch alelách je odporúčaná liečba IVA/TEZA/ELE.
- Pacientom s aspoň jednou rezponzívnou mutáciou v *CFTR* (okrem F508del) sa odporúča zväziť monoterapia IVA, dvojkombinácia IVA + TEZA alebo IVA/TEZA/ELE.
- Pacientom vo veku aspoň 4 mesiacov s rezponzívnymi *CFTR* mutáciami sa odporúča liečba IVA.
- Pacientom vo veku 2 – 5 rokov s homozygotným F508del variantom ochorenia sa odporúča liečba LUMA + IVA.

UpToDate [5]

UpToDate odporúča liečbu IVA/TEZA/ELE väčšine pacientov, ktorí sú starší ako 2 roky a majú rezponzívnú mutáciu v géne *CFTR*. Ak je pacient podľa genotypu vhodný na viaceré liečebné režimy, odporúča sa začať kombináciou obsahujúcou najviac liečiv (tzn. IVA/TEZA/ELE > terapia s 2 liečivami > monoterapia). Všeobecné odporúčania pre liečbu CFTR modulátormi sú zobrazené nižšie (Obrázok 3).

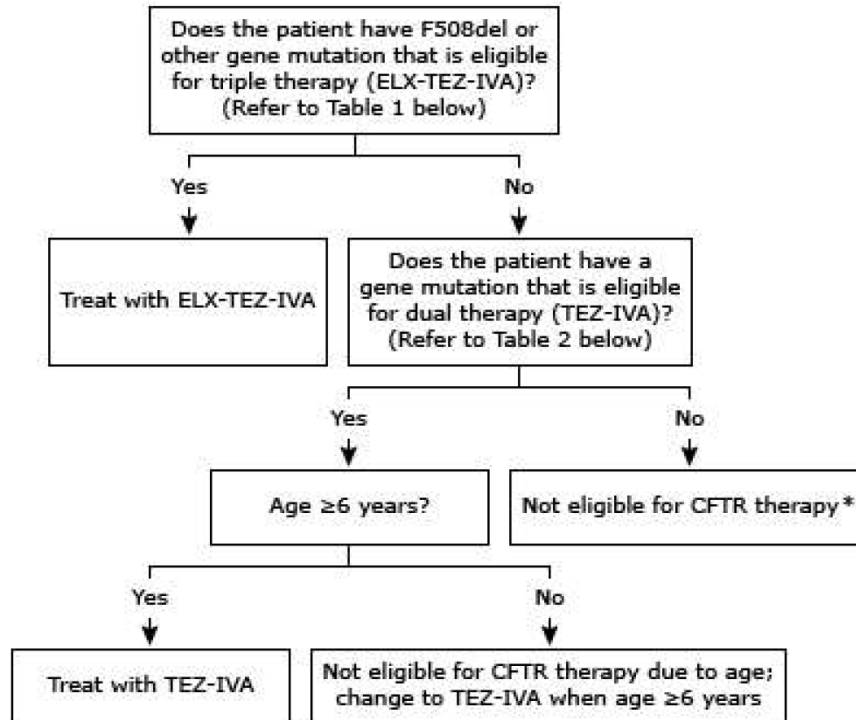
F508del homozygoti

Podľa odporúčaní UpToDate je liečba IVA/TEZA/ELE u pacientov s F508del v *CFTR* na oboch alelách preferovaná pred dvojkombináciami LUMA + IVA alebo TEZA/IVA.

F508del heterozygoti

Podľa odporúčaní UpToDate je liečba IVA/TEZA/ELE u pacientov s F508del v *CFTR* na aspoň 1 alele preferovaná pred TEZA/IVA alebo monoterapiou IVA.

Obrázok 3: Algoritmus výberu liečby CFTR modulátormi u pacientov starších ako 2 roky podľa UpToDate



ELX – elexakaftor, IVA – ivakaftor, TEZ – tezakaftor

*Pacientom, ktorí nie sú vhodní na liečbu CFTR modulátormi, sa odporúča zaradenie do klinickej štúdie v prípade jej dostupnosti pre ich genotyp.

Tabuľky 1 (zoznam mutácií, ktorých prítomnosť je vhodné kompenzovať IVA+TEZA+ELE), a 2 (zoznam mutácií, ktorých prítomnosť je vhodné kompenzovať IVA+TEZA), na ktoré sa odkazuje obrázok sú dostupné v plnom znení v citovanom článku. Ide o zoznam mutácií schválený Správou potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Administration, FDA) k máju 2023.

Zdroj: [5]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

DR uvádza, že v súčasnosti je CF nevyliciteľným ochorením, no včasnou intervenciou je možné spomaliť progresiu ochorenia a ďalšie poškodenie. Symptomatická liečba zahŕňa najlepšiu podpornú liečbu pre pacienta (z angl. best supportive care, BSC), nerieši primárnu príčinu ochorenia – defektný CFTR. Poukazuje na pokrok v liečbe CF, ktorý nastal s príchodom CFTR modulátorov (potenciátory, korektory) [1].

Odborníci uvádzajú, že v súčasnosti neexistuje možnosť vyliečenia CF, no včasnou intervenciou je možné spomaliť progresiu ochorenia a zabrániť ďalšiemu orgánovému poškodeniu. Pacientom s CF, ktorí nespĺňajú aktuálne platné indikačné obmedzenie liekov Kaftrio a Kalydeco, je hrazená symptomatická liečba, ktorá pomáha zvládať symptómy, komplikácie a komorbidity ochorenia, napríklad antibiotiká, mukolytiká a substitučná terapia pankreatickými enzýmami. Symptomatická liečba zahŕňa BSC pre pacienta s CF a hoci je zameraná na kľúčové aspekty patológie CF, nerieši primárny defekt funkcie proteínu CFTR. U pacientov, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del, je možné použiť liečivo ivakaftor/lumakaftor, podľa aktuálnych Európskych štandardov pre liečbu CF však majú byť všetci pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu, nastavení na liečivo ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Modulátory CFTR podľa odborníkov predstavujú hlavný pokrok v liečbe CF, pretože sú schopné zvýšiť množstvo proteínu CFTR a/alebo zlepšiť jeho funkciu. Vyzdvihujú dôležitosť zabezpečenia včasnej liečby CFTR modulátormi u mladších pacientov, aby došlo k spomaleniu poklesu pľúcnych funkcií. Na terapiu modulátormi CFTR majú byť pacienti nastavení hneď, ako sú vhodní, ešte predtým, ako nastáva nezvratné poškodenie pľúc neskôr v živote.

SAZCH uviedla, že pacienti na dennej báze vykonávajú odhlieňovanie pľúc inhaláciou 3 – 5x denne a rehabilitačným cvičením 1 – 2x denne, užívajú mukolytiká na rozpúšťanie hlienov v pľúcach a pankrease. Diéta pacientov je vysokokalorická, pri prítomnom diabete aj diabetická. S každým jedlom pacienti musia užívať tráviace enzýmy. Súčasťou manažmentu pacientov je antibiotická liečba podľa pôvodcu infekcie. Liečba je svojím rozsahom náročná

a vyžaduje si disciplínu. Za hlavný problém liečby označuje obmedzené možnosti tejto symptomatickej liečby, nakoľko sa nezabráni zhoršeniu pacientovho stavu a smrti.

3.4 Opis intervencie (B0001)

Kaftrio

Liek Kaftrio obsahuje liečivá **ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor** (Obrázok 4):

Ivakaftor (IVA) je CFTR modulátor pôsobiaci ako potenciátor. Väzbou na CFTR v membráne buniek má zvyšovať pravdepodobnosť jeho otvárania (dysfunkcia spôsobená mutáciami triedy III), resp. podporovať transport Cl^- cez kanál (dysfunkcia spôsobená mutáciami triedy IV) [16]. Tým má prispievať k normálnemu transportu Cl^- a zmierňovať klinické prejavy ochorenia.

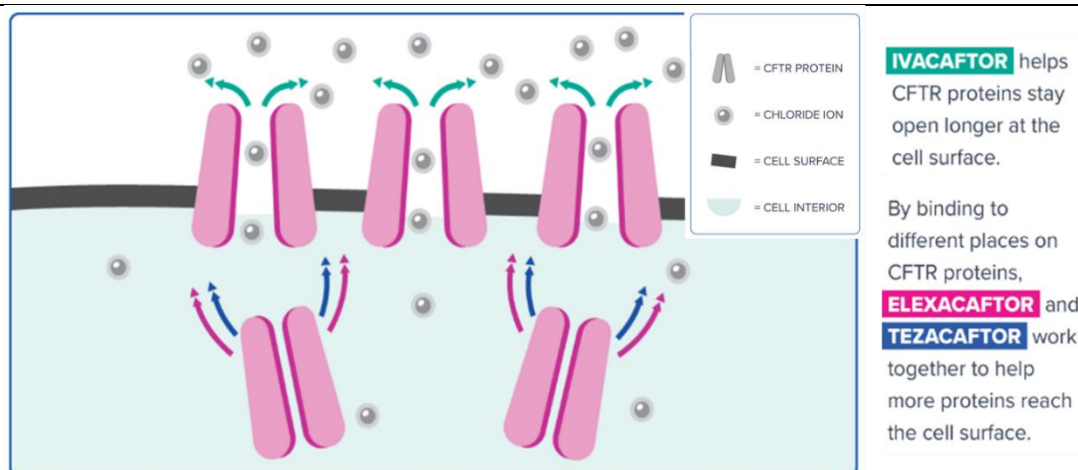
Tezakaftor (TEZA) a **elexakaftor (ELE)** pôsobia ako korektory. Majú pomáhať pri správnom transporte CFTR proteínu, ktorý z dôvodu prítomných mutácií triedy II (napr. F508del) nie je transportovaný do apikálnej membrány epitelu, čím majú zvyšovať množstvo inak funkčného proteínu v membráne buniek [16]. Vzhľadom na rozdielne väzobné miesta majú TEZA a ELE aditívny účinok [1]. Tým majú prispievať k normálnemu transportu Cl^- a zmierňovať klinické prejavy ochorenia.

Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa má podávať v kombinovanom režime s Kalydecom.

Kalydeco

Liek Kalydeco obsahuje liečivo **IVA**. Mechanizmus účinku IVA bol popísaný pri lieku Kaftrio a na obrázku nižšie (Obrázok 4). Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa má podávať v kombinovanom režime s Kaftriom.

Obrázok 4: Mechanizmus účinku liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor



Zdroj: [17]

Kaftrio a Kalydeco sa podľa SPC podávajú v kombinovanom režime raz denne. Lieky sa podávajú perorálne vo forme tabliet alebo granulátu. Pacienti vo veku 2 – 6 rokov užívajú lieky vo forme granulátu, pacienti starší ako 6 rokov užívajú lieky vo forme tabliet. Kaftrio sa má užívať ráno, Kalydeco večer. Odporúčané dávkovanie liekov v kombinovanom režime je zhrnuté nižšie (Tabuľka 2) [18, 19].

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie

Granulát			
Vek	Hmotnosť	Ranná dávka (Kaftrio)	Večerná dávka (Kalydeco)
2 – 6 rokov	10 kg – 14 kg	Jedno vrečko granulátu s obsahom 60 mg ivakaftoru/40 mg tezakaftoru/80 mg elexakaftoru	Jedno vrečko granulátu s obsahom ivakaftoru 59,5 mg
	≥ 14 kg	Jedno vrečko granulátu s obsahom 75 mg ivakaftoru/50 mg tezakaftoru/100 mg elexakaftoru	Jedno vrečko granulátu s obsahom ivakaftoru 75 mg
Tablety			
Vek	Hmotnosť	Ranná dávka (Kaftrio)	Večerná dávka (Kalydeco)
6 – 12 rokov	< 30 kg	Dve tablety s obsahom ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg	Jedna tableta s obsahom ivakaftoru 75 mg
	≥ 30 kg	Dve tablety ivakaftoru s obsahom 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta s obsahom ivakaftoru 150 mg
≥ 12 rokov	bez obmedzenia	Dve tablety s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta s obsahom ivakaftoru 150 mg

Zdroj: [18, 19]

3.5 Registrácia technológie (A0020)

Liek Kaftrio (ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor) bol registrovaný Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) pod číslom EMEA/H/C/005269 v 08/2020 [20]. Rozšírenie indikácie pre Kaftrio (tablety) v kombinovanom režime s tabletami ivakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR*, bolo Výborom EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) odporúčané v 11/2021 (EMA/CHMP/560959/2021) [21]. Pre Kaftrio (granulát) v kombinovanom režime s ivakaftorom na liečbu CF u pediatrických pacientov vo veku 2 – 6 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR*, bolo rozšírenie indikácie odporúčané CHMP v 09/2023 (EMA/344229/2023) [22]. Kaftrio má status lieku určeného na ojedinelé ochorenie podľa EMA (z angl. orphan designation) pre CF od 14.12.2018 (EU/3/18/2116) [23].

Podľa aktuálneho SPC [18] je liek Kaftrio indikovaný nasledovne:

- **Kaftrio tablety** sú v kombinovanom režime s ivakaftorom indikované na liečbu cystickej fibrózy (cystic fibrosis, CF) pacientom vo veku 6 rokov a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*).
- **Kaftrio granulát** je v kombinovanom režime s ivakaftorom indikovaný na liečbu cystickej fibrózy (cystic fibrosis, CF) pacientom vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*).

Liek Kalydeco (ivakaftor) bol registrovaný EMA pod číslom EMEA/H/C/002494 v 07/2012 [24]. Rozšírenie indikácie pre Kalydeco (tablety) v kombinovanom režime s tabletami ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR* bolo CHMP odporúčané v 11/2021 (EMA/590546/2021) [25]. Pre Kalydeco (granulát) v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom na liečbu CF u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 6 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR* bolo rozšírenie indikácie odporúčané CHMP v 09/2023 (EMA/405326/2023) [26]. Liek Kalydeco mal v minulosti EMA orphan dezignáciu (EU/3/08/556; od 07/2008) pre CF, ktorá bola v roku 2022 zrušená [27].

Podľa aktuálneho SPC [19] je liek Kalydeco indikovaný nasledovne:

- **Kalydeco tablety** sú indikované:
 - ako monoterapia na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou 25 kg alebo viac, s cystickou fibrózou (cystic fibrosis, CF), ktorí majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vrátkovania (trieda III) génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R*,
 - v kombinovanom režime s tabletami tezakaftoru/ivakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších s cystickou fibrózou (CF), ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo

sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú jednu z nasledujúcich mutácií génu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A>G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G>A*, *3272-26A>G*, a *3849+10kbC>T*,

- v kombinovanom režime s tabletami ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR*.
- **Kalydeco granulát** je indikovaný:
 - ako monoterapia na liečbu dojčiat vo veku najmenej 4 mesiace, batoliat a detí s hmotnosťou 5 kg až menej ako 25 kg s cystickou fibrózou (cystic fibrosis, CF), ktoré majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vrátkovania (trieda III) génu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R*,
 - v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom na liečbu cystickej fibrózy (CF) u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 6 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR*.

3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Kombinácia liekov Kaftrio (ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor p.o. 75 mg/50 mg/100 mg) a Kalydeco (ivakaftor p.o. 150 mg) je v súčasnosti kategorizovaná na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR* alebo sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR* s mutáciou s minimálnou funkciou (minimal function, MF). Ani jeden z liekov nie je na Slovensku kategorizovaný ako monoterapia [28]. DR má s MZ SR uzatvorenú Zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement, MEA) pre úhradu liekov Kaftrio a Kalydeco, podľa ktorej je zľava realizovaná formou spätnej platby za každú dvojkombináciu Kaftrio a Kalydeco. Výška zľavy je vypočítaná ako



DR sa už v minulosti pokúšal o rozšírenie indikácie (ID žiadostí 27599, 27600) [29, 30] a kategorizáciu liekov v iných silách (ID žiadostí 27601, 27602) [31, 32] pre súbežné podávanie liekov Kaftrio a Kalydeco u pacientov vo veku 6 a starším s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*):

- Vzhľadom na nesplnenie zákonných podmienok MZ SR vydalo rozhodnutie lieky nekategorizovať (ID žiadostí 27601, 27602) [31, 32], resp. nerozšíriť indikáciu (ID žiadostí 27599, 27600) [29, 30]. Toto rozhodnutie bolo v súlade s odporúčaním NIHO (NIHO hodnotenie č. 38) [33]. Voči prvostupňovému rozhodnutiu sa DR odvolal, MZ SR tieto námietky DR zamietlo a rozhodnutie potvrdilo [34, 35, 36, 37].

NIHO nedisponuje informáciami, že by liečba bola štandardne hrazená nad rámec kategorizácie.

3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

V Anglicku je liek Kaftrio v kombinácii s Kalydecom na liečbu pacientov s CF s mutáciami v *CFTR* s genotypom F/F alebo F/MF vo veku 12 rokov a starších hrazený od júna 2020 [38, 39], neskôr bola hrazená indikácia rozšírená na pacientov vo veku od 6 rokov (rozšírenie o vekovú skupinu 6 – 11 rokov) [40]. Súčasťou dohody o hradení tejto kombinácie bolo zbieranie dát od pacientov s CF liečených v Spojenom kráľovstve (z angl. United Kingdom, UK) [38, 41] a klinických štúdií Vertexu [41] po dobu 4 rokov [38]. Spoločnosť Vertex sa zaviazala predložiť žiadosti pre lieky Kaftrio, Orkambi a Symkevi pre potreby hodnotenia Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [38, 39]. V súčasnosti prebieha spojené hodnotenie IVA/TEZA/ELE, TEZA/IVA a LUMA/IVA s predpokladaným dátumom vydania konečného rozhodnutia 24.07.2024. Počas vypracovávania NICE hodnotenia budú lieky dostupné pre pacientov, ktorí užívajú jeden z hodnotených liekov, ale aj pre nových pacientov. Po vydaní odporúčania sa očakáva, že sa noví pacienti dostanú k liečbe iba v prípade pozitívneho odporúčania [42]. Od novembra 2023 je však dostupná hodnotiacia správa (z angl. committee papers, CP) [43] a predbežné odporúčanie [44].

Česko [45]

- Státní ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) vydal hodnotenie ku kombinácii liekov Kaftrio a Kalydeco, pričom konanie prebiehalo od 26.07.2022 (spisová značka Kaftrio SUKLS155130/2022). Podľa návrhu SÚKLu má byť liek hrazený nasledovne:

Přípravek Kaftrio je v kombinovaném režimu s ivakaftorem hrazený k léčbě cystické fibrózy u pacientů ve věku od 6 let, kteří mají alespoň jednu mutaci F508del v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR).

Léčba je zahájena a pokračuje za předpokladu splnění následujících podmínek compliance:

- a) pacient není aktivním kuřákem ani není vystaven pasivnímu kouření
- b) pacient dochází na kontroly podle doporučení a harmonogramu návštěv
- c) v průběhu léčby po úvodním poklesu nedochází k opakovaným významným vzestupům koncentrace chloridů v potu

Léčba je ukončena:

- a) není-li splněna některá z podmínek, určujících compliance s léčbou
 - b) toxikomanie
 - c) při nálezu jaterního poškození splňující kritéria Child-Pugh třídy C
 - d) absolvování transplantace plic, pokud u pacienta nedominují další, extrapulmonální komplikace cystické fibrózy, pro které by pacient mohl z terapie profitovat
 - e) hypersensitivity na látky obsažené v léčivém přípravku
 - f) výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou, hodnocených jako klinicky závažné
 - g) nenastává-li v souvislosti s léčbou zlepšení FEV1 nebo alespoň nedochází ke stabilizaci klinického stavu a opakovaně změřená koncentrace chloridů v potu je významně vyšší než zjištěná hodnota v prvním roce léčby.
- SÚKL aktuálne hodnotí dvojkombináciu Kaftrio a Kalydeco na použitie u pacientov s cystickou fibrózou a aspoň 1 mutáciou F508del vo veku 2 – 5 rokov. Konanie prebieha od 22.03.2024 (spisová značka Kaftrio SUKLS72107/2024).

3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu liekov Kaftrio a Kalydeco určených na perorálne podanie (tablety/granulát) v rôznych silách. DR uvádza, že maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne bola pre jednotlivé balenia liekov určená na základe európskych referenčných cien [1]. Jednotlivé navrhované úhrady sú zhodné s prislúchajúcimi maximálnymi cenami vo verejnej lekárni. Náklady na balenia Kaftrio (tbl flm 56x75 mg/50 mg/100 mg) a Kalydeco (tbl flm 28x150 mg), ktoré sú kategorizované, DR prevzal zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL; 02/2024). Úhrady sú uvedené nižšie (Tabuľka 3) [1].

Tabuľka 3: DR navrhované úhrady pre nové balenia liekov Kaftrio a Kalydeco

ŠÚKL kód	Názov	Doplňok	Cena výrobcu	Konečná cena	Úhrada
Nové balenia					
5237E	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku	gra sac 28x75 mg/50 mg/100 mg (vre.BOPET/PE/fólia/PE)	8 920,59 €	10 411,78 €	10 411,78 €
9628D	Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x37,5 mg/25 mg/50 mg	8 652,53 €	10 099,22 €	10 099,22 €
5236E	Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku	gra sac 28x60 mg/40 mg/80 mg (vre.BOPET/PE/fólia/PE)	8 920,59 €	10 411,78 €	10 411,78 €
5546E	Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku	gra sac 28(4x7)x59,5 mg (vre.BOPET/PE/fólia/PE - multibal.)	5 230,19 €	6 108,77 €	6 108,77 €
5547E	Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku	gra sac 28(4x7)x75 mg (vre.BOPET/PE/fólia/PE - multibal.)	5 230,19 €	6 108,77 €	6 108,77 €
6412D	Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety	tbl flm 28x75 mg (blis.aclar/Al)	4 666,34 €	5 451,32 €	5 451,32 €
Balenia zaradené do Zoznamu kategorizovaných liekov					
5487D	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x75 mg/50 mg/100 mg	8 812,45 €	10 285,69 €	10 285,69 €
9770C	Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety	tbl flm 28x150 mg (blis.aclar/Al)	4 635,50 €	5 415,36 €	5 415,36 €

Zdroj: [1]

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia [1]:

Predmetom sú rozšírené indikačné obmedzenia na mutácie F/akákoľvek a vek 2 a viac rokov:

Kaftrio

- v kombinovanom režime granulátom s obsahom ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg s granulátom s obsahom 59,5 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*).
- v kombinovanom režime granulátom s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s granulátom s obsahom 75 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*).
- v kombinovanom režime tabletami s obsahom ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg s tabletami s obsahom 75 mg ivakaftoru na liečbu pacientov vo veku 6 rokov a starším, s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*).
- v kombinovanom režime tabletami s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s tabletami s obsahom 150 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku 6 rokov a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*).

Kalydeco

- v kombinovanom režime granulátom s obsahom ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg s granulátom s obsahom 59,5 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 6 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu F508del génu *CFTR*.
- v kombinovanom režime granulátom s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s granulátom s obsahom 75 mg ivakaftoru na liečbu cystickej fibrózy (CF) u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 6 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu F508del génu *CFTR*.
- v kombinovanom režime tabletami s obsahom ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg s tabletami s obsahom 75 mg ivakaftoru na liečbu pacientov vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del génu *CFTR*.

- v kombinovanom režime tabletami s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s tabletami s obsahom 150 mg ivakaftoru na liečbu pacientov vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del génu *CFTR*.

Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc.

Hradenú liečbu môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra pre liečbu cystickej fibrózy.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ALG, TRN

DR navrhované indikačné obmedzenia pre lieky Kaftrio a Kalydeco sú v súlade s SPC [18, 19]. DR v IO definuje jednotlivé sily a liekové formy liečiv v kombináciách [1]. Tie sú podľa SPC registrované [18, 19].

Podľa klinických odborníkov môže byť liečivo používané nad rámec SPC u pacientov, ktorí nemajú ani jednu F508del mutáciu a ich mutácie sú doplnené v príbalovom letáku hodnoteného liečiva podľa FDA. Klinická odborníčka B dodáva, že na Slovensku sú takto liečení 2 pacienti.

3.9 Relevantné komparátory (B0001)

DR považuje za komparátor pre populáciu F/F liek Orkambi a pre zvyšok pacientov BSC. NIHO sa s výberom komparátorov stotožňuje.

Liek Orkambi (LUMA/IVA)

Liek Orkambi obsahuje liečivá **ivakaftor** a **lumakaftor**:

Ivakaftor (IVA) a jeho mechanizmus účinku boli podrobnejšie opísané v časti 3.4.

Lumakaftor (LUMA) je podobne ako TEZA a ELE korektorom *CFTR*. Jeho funkcia je priamo mierená na F508del, ktorá zapríčiňuje, že sa proteín nedostane do membrány epitelových buniek. LUMA transportuje funkčný proteín na apikálnu membránu, čím zvyšuje množstvo funkčného proteínu v mieste jeho pôsobenia [46]. Tým majú prispievať k normálnemu transportu Cl⁻ a zmierňovať klinické prejavy ochorenia.

Na Slovensku je LUMA/IVA kategorizovaný na liečbu pacientov s CF vo veku od 2 rokov, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del v géne *CFTR* (F/F) [49], preto je považovaný za komparátor iba u pacientov s týmto genotypom. Liek sa podáva perorálne vo forme tabliet alebo granulátu. Pacienti vo veku 2 – 6 rokov užívajú liek vo forme granulátu (1 vrecko ráno a 1 vrecko večer), pacienti starší ako 6 rokov užívajú liek vo forme tabliet (2 tablety ráno a 2 tablety večer). V závislosti od hmotnosti pacientov vo veku 2 – 6 rokov sa užívajú rôzne sily granulátu (Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku – nekategorizované [49]; Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku; Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku). Pacienti vo veku 6 – < 12 rokov užívajú tablety s obsahom 100 mg lumakaftoru/125 mg ivakaftoru, pacienti vo veku 12 rokov a starší majú užívať tablety s obsahom 200 mg lumakaftoru/125 mg ivakaftoru [46].

Najlepšia podporná liečba (BSC)

Najlepšia podporná liečba sa zameriava na tlmenie symptomatických prejavov ochorenia [2]. Za zložky najlepšej podpornej liečby považujeme v súlade so ŠDTP [2] a konaniami CADTH [47 (str. 22); 48 (str. 30)] mukolytiká, hypertonický soľný roztok, antibiotiká, antifungálne lieky, protizápalové lieky, kortikosteroidy, enterálnu výživu, pankreatické enzýmy, prípadne fyzioterapiu. DR vo FER uvádza, že v modeli vzhľadom na nízke úhrady zložiek BSC počíta s nulovými nákladmi na tento komparátor a použitie vo všetkých porovnávaných ramenách štúdií (aj intervenčných v menšej miere) [1].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátormi navrhnutými DR súhlasíme. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Pacienti s CF, ktorí sú homozygotnými nosičmi F508del, môžu byť podľa IO v ZKL na Slovensku liečení LUMA/IVA (2+ rokov, genotyp F/F) [49, 51]. Z toho vyplýva, že LUMA/IVA je komparátor v skupine pacientov s fenotypom F/F. DR rovnako považuje LUMA/IVA za komparátor iba u tejto skupiny pacientov [1].
- Pre pacientov s genotypom F/MF, F/RF a F/G v súčasnosti nie je dostupná liečba CFTR modulátormi iná ako IVA/TEZA/ELE + IVA, ktorá je však určená iba pacientom vo veku 12 a viac rokov s genotypom F/F alebo F/MF [49, 51]. Pacienti nespĺňajúci toto IO sú liečení najlepšou podpornou liečbou spojenou s manažmentom symptómov ochorenia.

3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory režim TEZA/IVA v kombinácii s IVA a monoterapiu IVA.

Ivakaftor (IVA, Kalydeco) – IVA je podľa SPC je indikovaný v monoterapii na liečbu pacientov s CF vo veku viac ako 6 rokov a s hmotnosťou 25 kg a viac, ktorí majú mutáciu R117H génu *CFTR* alebo jednu z mutácií vrátkovania (trieda III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N alebo S549R [19]. Napriek tomu, že je ako monoterapia uvedený v ŠDTP [2], nie je na Slovensku v tejto indikácii kategorizovaný [49]. Zároveň NIHO nedisponuje informáciami, že by liečba bola štandardne hrazená nad rámec kategorizácie. Z týchto dôvodov uvedené liečivo nepovažujeme za relevantný komparátor.

Tezakaftor s ivakaftorom (TEZA/IVA, Symkevi) v kombinácii s IVA (Kalydeco) – Liek Symkevi (TEZA/IVA) je podľa SPC indikovaný v kombinácii s IVA na liečbu pacientov vo veku 6 rokov a starším, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del alebo sú heterozygotní nosiči mutácie F508del a nesú jednu z nasledujúcich mutácií na *CFTR*: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G a 3849+10kbC→T [50]. Nie je však na Slovensku kategorizovaný [51]. NIHO nedisponuje informáciami, ktoré by naznačovali, že by liečba bola štandardne hrazená nad rámec kategorizácie. Z týchto dôvodov uvedenú kombináciu nepovažujeme za relevantný komparátor.

3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos liečby IVA/TEZA/ELE + IVA na základe výsledkov klinických štúdií (viac Tabuľka 4) **VX20-445-111** (NCT04537793; 2 – 5 rokov, genotyp F/F alebo F/MF), **VX20-445-112** (NCT05153317; 2+ rokov, genotyp F/F alebo F/MF), **VX18-445-106** (NCT03691779; 6 – 11 rokov, genotyp F/F alebo F/MF), **VX19-445-107** (NCT04183790; 6+ rokov, genotyp F/F alebo F/MF), **VX19-445-116** (NCT04353817; 6 – 11 rokov, genotyp F/MF), **VX20-445-119** (NCT04545515; 6+ rokov, genotyp F/MF), **VX17-445-102** (NCT03525444; 12+ rokov, genotyp F/MF), **VX17-445-103** (NCT03525548; 12+ rokov, genotyp F/F), **VX17-445-105** (NCT03525574; 12+ rokov, genotyp F/F alebo F/MF), **VX18-445-104** (NCT04058353; 12+ rokov, genotyp F/G alebo F/RF), **VX18-445-109** (NCT04105972; 12+ rokov, genotyp F/F) a údajov získaných v podmienkach reálnej klinickej praxe (z angl. Real world evidence, RWE). Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA viedla k zlepšenej funkcii proteínu CFTR, čo sa prejavilo redukciou chloridov v pote, zlepšenou funkciou pľúc, udržaním, resp. zlepšením nutričných parametrov, zvýšením BMI a v neposlednom rade zlepšením skóre respiračnej domény v dotazníku kvality života. DR rovnako uviedol, že liečba IVA/TEZA/ELE + IVA bola dobre tolerovaná.

Obaja odborníci uviedli, že za klinicky významnú odpoveď na liečbu považujú vzhľadom na rôznorodosť klinických prejavov celkové zlepšenie zdravotného stavu pacienta, ktoré je vyhodnotené špecialistom v CF Centre. Významný klinický prínos očakávajú v celej populácii pacientov s CF vo veku od 2 rokov s minimálne jednou mutáciou F508del na *CFTR*.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Klinický prínos kombinovanej liečby ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor s ivakaftorom (IVA/TEZA/ELE + IVA) v porovnaní s najlepšou podpornou liečbou (z angl. best supportive care, BSC) bol preukázaný v populácii pacientov s CF s genotypmi F/MF (vek 6 – 11 rokov), F/RF (vek 12+ rokov) a F/G (vek 12+ rokov). U pacientov vo veku 2 – 5 rokov s genotypmi F/MF, F/RF a FG a vo veku 6 – 11 rokov s genotypmi F/RF a F/G rovnako považujeme prínos liečby IVA/TEZA/ELE + IVA voči BSC za preukázaný. Predpoklad o podobnej účinnosti liečby naprieč vekovými kategóriami je však spojený s vysokou mierou neistoty. Voči komparátoru lumakaftor/ivakaftor (LUMA/IVA) nebol klinický prínos preukázaný. DR nepredložil dôkazy o klinickom prínose IVA/TEZA/ELE + IVA voči komparátoru LUMA/IVA v relevantnej podskupine populácie podľa navrhovaného indikačného obmedzenia (pacienti s genotypom F/F) na základe klinickej štúdie alebo nepriameho porovnania.

V porovnaní s BSC (v štúdiách reprezentovaná placebom) preukázala kombinovaná liečba IVA/TEZA/ELE + IVA prínos v ukazovateľoch morbidít a kvality života iba u časti populácie podľa navrhovaného IO. Vzhľadom na etiológiu ochorenia predpokladáme, že klinický prínos intervencie voči BSC preukázaný u starších pacientov bude pozorovaný aj u mladších pacientov. Tento predpoklad je spojený s vysokou mierou neistoty.

V ukazovateli **ppFEV1**, ktorý reprezentuje zlepšenie pľúcnych funkcií, dosiahli pacienti liečení IVA/TEZA/ELE + IVA zlepšenie o [redacted] % (genotyp F/RF, 12+ rokov), 11,0 % (genotyp F/MF, 5 – 11 rokov), resp. [redacted] % (genotyp F/G, 12+ rokov) v porovnaní s pacientmi na placebe (PLA). U pacientov s genotypom F/RF a F/G starších ako 12 rokov dosiahlo zlepšenie hladinu [redacted]. V ukazovateli **z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek** (z angl. weight-for-age z-score, WAS) sú dostupné komparatívne výsledky iba z nepriamych porovnaní dodaných DR v žiadosti. Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA preukázala [redacted] vo WAS oproti PLA v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF [redacted]. [redacted] v porovnaní s PLA vo WAS bolo preukázané u pacientov s genotypom F/G vo veku 12+ rokov; [redacted] a to [redacted]. V RCT štúdii VX19-445-116 (genotyp F/MF, 6 – 11 rokov) je **výskyt PEx** meraný v rámci bezpečnosti ako jedna z nežiaducich udalostí. V ramene intervencie bola počas 24-týždňového obdobia sledovania zaznamenaná infekčná PEx u 1 (1,7 %) pacienta, v ramene PLA u 16 (26,2 %) pacientov.

Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA v porovnaní s PLA u pacientov s genotypom F/MF vo veku 5 – 11 rokov preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné (> 4 body) zlepšenie v **kvalite života** s priemerným rozdielom medzi ramenami 5,5 bodu (1,0 – 10,0; p = 0,0174). [redacted] významný prínos bol pozorovaný v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF [redacted] a F/G [redacted].

Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA bola u pacientov s genotypom F/MF (6 – 11 rokov) po 24 týždňoch spojená s nižšou mierou výskytu nežiaducich udalostí v porovnaní s PLA (80 % vs. 93,4 %). Ďalšie komparatívne výsledky bezpečnosti intervencie voči PLA nie sú dostupné, nakoľko bezpečnosť liečby v nepriamych porovnaníach dodaných DR nebola porovnávaná.

Validitu RCT fázy 3 VX19-445-116 a VX18-445-104 a nepriamych porovnaní dodaných DR považujeme za dostatočnú. Limitáciou hodnotenia je absencia priameho alebo nepriameho klinického dôkazu účinnosti hodnotenej dvojkombinácie voči BSC u mladších pacientov s genotypmi F/MF, F/RF a F/G a v celej populácii pacientov s genotypom F/F voči komparátoru LUMA/IVA napriek jeho dostupnosti v zahraničnom CADTH (premenované na CDA). Z dôvodu nepreukázania prínosu navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia, podľa ktorého by liečba IVA/TEZA/ELE + IVA bola hrazená pacientom, u ktorých bol prínos preukázaný.

4.2 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Do hodnotenia klinickej účinnosti sme zahrnuli dve randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomised controlled trials, RCTs), ktoré v čo najvyššej miere splňali kritériá definované v PICO (z angl. population, intervention, comparison, outcome) a predstavovali najvyššiu dostupnú silu dôkazu podľa hierarchie medicíny založenej na dôkazoch (z angl. evidence-based medicine, EBM).

Na základe vyhľadávania podľa PICO sme iniciálne identifikovali 26 štúdií. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u pacientov s cystickou fibrózou a s aspoň jednou mutáciou F508del v *CFTR*, u ktorých bol podávaný IVA/TEZA/ELE + IVA a niektorý z komparátorov. Za relevantné sme považovali 8 nájdených štúdií (Tabuľka 4). Zvyšné štúdie sme nezahrnuli z nasledovných dôvodov:

- Štúdie sledovali pacientov bez mutácie F508del.
- Štúdie boli vo fáze naberania pacientov a výsledky neboli dostupné.
- Štúdia sa zameriavala na zber vzoriek (spútum, stolica, krv).
- Štúdia nebola intervenčná, išlo o sledovanie úspešnosti diagnostických testov.
- Štúdia sledovala použitie pomôcok, ktoré mali dopomôcť k adherencii na liečbe.
- Štúdie sa zameriavali na redukciu kašľa alebo sledovanie glukózovej tolerancie.
- V štúdiách bol IVA/TEZA/ELE + IVA podávaný ako komparátor, pričom intervencia nie je pre toto hodnotenie relevantná. Tieto priame porovnania nie sú pre predmetné hodnotenie relevantné, štúdie tiež nevstupujú do relevantných nepriamych porovnaní.
- Štúdia bola predĺženým sledovaním (z angl. open-label extension, OLE) štúdií, ktoré na základe vyššie uvedených bodov sme vylúčili.
- Štúdie sledovali pacientov vo veku viac ako 12 rokov s genotypom F/F alebo F/MF. Pre túto populáciu je kombinácia liečiv na Slovensku už kategorizovaná.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

Názov (NCT)	Dizajn štúdie	Populácia vek; genotyp	Intervencia; Komparátor	Počet pacientov (intervencia; komparátor)	Stav	Zdroj
VX20-445-111 (NCT04537793)	Nerandomizovaná otvorená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3	2 – 5 rokov; F/F alebo F/MF	IVA/TEZA/ELE + IVA; -	75	U	[52, 53]
<u>VX20-445-112 (NCT05153317)</u>	Nerandomizovaná otvorená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3	2+ rokov; F/F alebo F/MF	IVA/TEZA/ELE + IVA; -	75	P (do 04/2026)	[1, 54]
VX18-445-106 (NCT03691779)	Nerandomizovaná otvorená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3	6 – 11 rokov; F/F alebo F/MF	IVA/TEZA/ELE + IVA; -	66	U	[55, 56]

Názov (NCT)	Dizajn štúdie	Populácia vek; genotyp	Intervencia; Komparátor	Počet pacientov (intervencia; komparátor)	Stav	Zdroj
VX19-445-107 (NCT04183790)	Nerandomizovaná otvorená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3	6+ rokov; F/F alebo F/MF	IVA/TEZA/ELE + IVA; -	64	U	[57, 58]
VX19-445-116 (NCT04353817)	Randomizovaná zaslepená kontrolovaná multicentrická štúdia fázy 3	6 – 11 rokov; F/MF	IVA/TEZA/ELE + IVA; PLA	121 (60; 61)	U	[59, 60]
VX20-445-119 (NCT04545515)	Nerandomizovaná otvorená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3	6+ rokov; F/MF	IVA/TEZA/ELE + IVA; -	120	U	[1, 61]
VX18-445-104 (NCT04058353)	Randomizovaná zaslepená kontrolovaná multicentrická štúdia fázy 3	12+ rokov; F/G alebo F/RF	IVA/TEZA/ELE + IVA; IVA alebo TEZA/IVA	258 (132; 126)	U	[62, 63]
VX18-445-110 (NCT04058366)	Otvorená jednoramenná štúdia fázy 3	12+ rokov; F/G alebo F/RF	IVA/TEZA/ELE + IVA; -	251	U	[64]

P – prebiehajúce, PLA – placebo, U – ukončené

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

DR taktiež predložil výsledky dvoch nepriamych porovnaní (z angl. indirect treatment comparison, ITC) – ITC1 (12+ rokov, genotyp F/RF) a ITC2 (12+ rokov, genotyp F/G). Obe porovnávajú IVA/TEZA/ELE + IVA voči placebo [1].

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Relevantné klinické štúdie

Pre pacientov vo veku 2 – 11 rokov s genotypom F/RF a F/G doposiaľ nie sú dostupné klinické skúšania, ktorých výsledky by dokazovali účinnosť IVA/TEZA/ELE + IVA v liečbe CF. U ostatných pacientov, vo veku od 2 rokov s genotypmi F/F, F/MF, F/RF a F/G, sú dostupné RCT alebo jednoramenné štúdie a OLE štúdie (Tabuľka 4). Všetky identifikované relevantné klinické štúdie (Tabuľka 4) boli multicentrické štúdie fázy 3 (Tabuľka 5). Štúdia VX19-445-116 bola kontrolovaná placebom, štúdia VX18-445-104 obsahovala aktívny komparátor (Tabuľka 4). Štúdie VX20-445-111 a VX18-445-106 obsahovali 2 intervenčné ramená (časť A a časť B). Časť A trvala 15 dní a sledovala sa farmakokinetika liečiv, časť B mala dlhšie trvanie [52, 55]. V štúdií VX18-445-104 pacienti počas tzv. nábehového obdobia užívali TEZA/IVA alebo IVA [62].

Medzi relevantné štúdie boli zaradené aj pokračovacie štúdie s dlhodobým sledovaním zapojených pacientov (OLE, v tabuľke nižšie vyznačené kurzívou, Tabuľka 5) – štúdia VX20-445-112 je pokračovaním štúdie VX20-445-111 časť B; štúdia VX19-445-107 je pokračovaním štúdie VX18-445-106 časť B; štúdia VX20-445-119 je pokračovaním štúdie VX19-445-116 a štúdia VX18-445-110 je pokračovaním štúdie VX18-445-104.

Dávkovanie a forma IVA/TEZA/ELE + IVA boli v štúdiách podmienené vekom a hmotnosťou pacienta (Tabuľka 2) a v súlade s SPC liečiv [18, 19].

Sponzorom všetkých štúdií je spoločnosť Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Tabuľka 5: Opis relevantných klinických štúdií

Názov (NCT)	Populácia vek; genotyp	Primárne ukazovatele	Sekundárne ukazovatele	Zdroj
VX20-445-111 (NCT04537793)	2 – 5 rokov; F/F alebo F/MF	<ul style="list-style-type: none"> Časť A: Koncentrácia IVA, ELE, TEZA a relevantných metabolitov (deň 1 – 15) SAEs a TEAEs Časť B: SAEs a TEAEs 	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v LCI_{2,5} 	[52]
<u>VX20-445-112</u> (<u>NCT05153317</u>)	2+ rokov; F/F alebo F/MF	<ul style="list-style-type: none"> AEs a SAEs 	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v LCI_{2,5} 	[54]
VX18-445-106 (NCT03691779)	6 – 11 rokov; F/F alebo F/MF	<ul style="list-style-type: none"> Časť A: Koncentrácia IVA, ELE a TEZA v plazme pred podaním Koncentrácia IVA, ELE a TEZA v posledný deň užívania (15. deň) Časť B: SAEs a TEAEs 	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v ppFEV1 Absolútna zmena v LCI_{2,5} Absolútna zmena v BMI, výške a hmotnosti Absolútna zmena v z-skóre pre vyššie uvedené parametre rastu Počet pľúcnych exacerbácií Absolútna zmena v skóre respiračnej domény dotazníka kvality života u pacientov s CF 	[55]
<u>VX19-445-107</u> (<u>NCT04183790</u>)	6+ rokov; F/F alebo F/MF	<ul style="list-style-type: none"> AEs a SAEs 	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v ppFEV1 Absolútna zmena v LCI_{2,5} Absolútna zmena v BMI, výške a hmotnosti Absolútna zmena v z-skóre pre vyššie uvedené parametre rastu Počet pľúcnych exacerbácií Absolútna zmena v skóre respiračnej domény dotazníka kvality života u pacientov s CF 	[57]
VX19-445-116 (NCT04353817)	6 – 11 rokov; F/MF	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v LCI_{2,5} 	<ul style="list-style-type: none"> SAEs a TEAEs 	[59]
<u>VX20-445-119</u> (<u>NCT04545515</u>)	6+ rokov; F/MF	<ul style="list-style-type: none"> AEs a SAEs 	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v LCI_{2,5} 	[61]
VX18-445-104 (NCT04058353)	12+ rokov; F/G alebo F/RF	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v ppFEV1 u pacientov v intervenčnej skupine 	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v ppFEV1 intervenčná vs. kontrolná skupina TEAEs a SAEs Absolútna zmena v skóre respiračnej domény dotazníka kvality života u pacientov s CF v intervenčnej skupine 	[62]
<u>VX18-445-110</u> (<u>NCT04058366</u>)	12+ rokov; F/G alebo F/RF	<ul style="list-style-type: none"> TEAEs a SAEs 	<ul style="list-style-type: none"> Absolútna zmena v ppFEV1 Absolútna zmena v BMI a hmotnosti Absolútna zmena v z-skóre pre BMI Absolútna zmena v skóre respiračnej domény dotazníka kvality života u pacientov s CF 	[64]

BMI – index telesnej hmotnosti, CF – cystická fibróza, LCI_{2,5} – počet nádycho/výdycho potrebných na zníženie koncovej výdychovej koncentrácie inertného plynu na 2,5 % jeho vstupnej hodnoty, ppFEV1 – percento predpovedaného objemu úsilného výdychu za 1 sekundu, SAEs – závažné nežiaduce udalosti, TEAEs – s liečbou súvisiace nežiaduce udalosti
OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

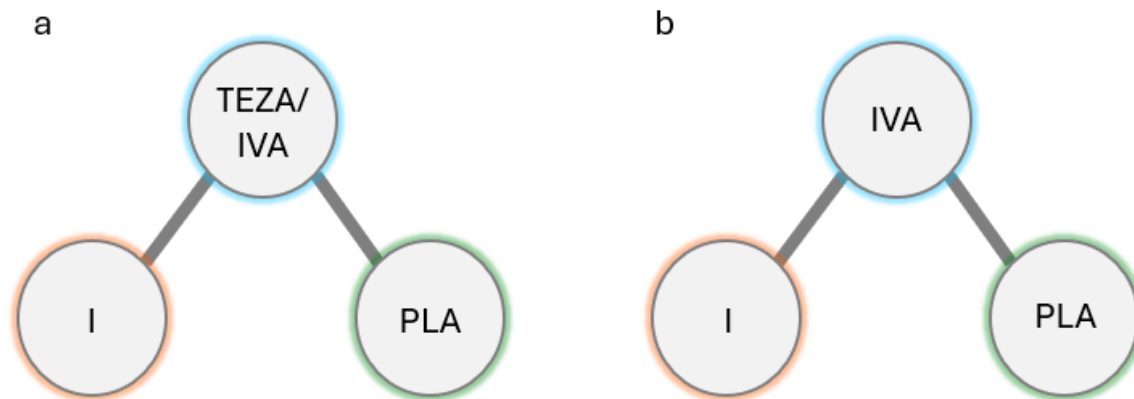
Relevantné nepriame porovnaná

K žiadosti DR predložil 2 ITC, ktoré porovnávajú účinnosť IVA/TEZA/ELE + IVA voči PLA v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypmi F/RF (ITC1) a F/G (ITC2). Bezpečnosť nebola porovnávaná. V rámci výzvy č. 1 sme od DR požadovali doplnenie chýbajúcich klinických dôkazov o účinnosti, bezpečnosti a kvalite života pre populácie pacientov, u ktorých toto porovnanie k žiadosti DR nebolo dodané. Išlo o porovnanie IVA/TEZA/ELE + IVA voči BSC (v štúdiách reprezentované PLA) u pacientov vo veku 2 – 5 rokov s genotypom F/MF a voči LUMA/IVA u pacientov vo veku 2 – 5 a 6 – 11 rokov s genotypom F/F. DR v odpovedi na výzvu č. 1 z 28.06.2024 požadované nedoplnil.

ITC [1]

ITC1 a ITC2 porovnávajú Bucherovou metódou účinnosť IVA/TEZA/ELE + IVA s PLA u pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF (ITC1) a F/G (ITC2). Do ITC1 boli zahrnuté 2 RCT (VX18-445-104 a VX14-661-108) a do ITC2 4 RCT (VX18-445-104 a VX08-770-102, VX12-770-111, VX11-770-110). Do ITC1 vstupovali dáta od pacientov (genotyp F/RF) liečených IVA/TEZA/ELE + IVA (n = 82) a TEZA/IVA (n = 81) z VX18-445-104. Do ITC2 vstupovali pacienti s genotypom F/G z VX18-445-104 liečení IVA/TEZA/ELE + IVA (n = 50) a IVA (n = 45). Porovnávacie siete sú na obrázku nižšie (Obrázok 5). Všetky RTC spolu so základnou charakteristikou sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Metodiku a limitácie ITC1 a ITC2 DR v dokumente neuvádza.

Obrázok 5: Porovnávací sieť z ITC1 a ITC2



a – sieť ITC1, b – sieť ITC2

I – ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor + ivakaftor, PLA – placebo, TEZA/IVA – tezakaftor/ivakaftor

Zdroj: NIHO spracovanie podľa [1]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti.

Mortalita nebola hodnotená ani v nepriamych porovnaníach.

Morbidity

Parametre hodnotiace funkčnosť pľúc

- **ppFEV1** (z angl. percentage predicted Forced Expiratory Volume in 1 s) je percento predpovedaného maximálneho objemu vzduchu, ktorý možno vydýchnuť za jednu sekundu po plnom nádychu [1, 64].
- **Počet pľúcnych exacerbácií**, ktoré sú definované ako liečba buď novými antibiotikami, alebo antibiotikami s inou formou podania (intravenózne, inhalačne alebo perorálne) za splnenia špecifických podmienok jednotlivých protokolov [55].

Rastové parametre

- **Absolútna zmena z-skóre¹³ pre hmotnosť vzhľadom na vek (z angl. weight-for-age z-score, WAS).** Výsledky sú vyjadrené ako absolútna zmena od začiatku po koniec sledovania [55]; v prípade sledovania týchto parametrov v pokračujúcich štúdiách išlo o zmeny hodnôt od začiatku sledovania v pôvodnej štúdií po koniec sledovania v pokračujúcej štúdií [64]. WAS nebol sledovaný vo všetkých štúdiách (viď Tabuľka 5).

V ITC1 a ITC2 boli porovnávané ukazovatele ppFEV1, BMI index, absolútna zmena z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek a absolútna zmena v koncentrácii chloridov v pote od počiatkových hodnôt [1].

Kvalita života

CFQ-R (z angl. Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised) je validovaný dotazník, ktorý meria kvalitu života účastníkov s cystickou fibrózou. Pacienti hodnotia svoj stav v 9 doménach kvality života (fyzické, emocionálne a sociálne zdravie, vnímanie obrazu svojho tela a zdravotného stavu, stravovanie, záťaž spojená s liečbou, vitalita a aspekty fungovania v pracovnom/školskom prostredí). V 3 doménach opisujú symptómy ochorenia (respiračná doména, doména o trávení a doména o hmotnosti). Pacienti opisujú svoj stav pomocou Lickertovej škály¹⁴. Rozsah skóre je 0 – 100. Vyššie skóre znamená menej symptómov a lepšiu kvalitu života [65].

V ITC1 a ITC2 boli porovnávané absolútne zmeny v skóre dosiahnuté v CFQ-R dotazníku od začiatku sledovania do 8. týždňa. Výsledky boli reportované pre jednotlivé domény samostatne [1].

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Najdôležitejšími inklúznymi kritériami štúdií boli vek a genotyp pacientov, ktoré sú pre jednotlivé štúdie zhrnuté v tabuľke vyššie (Tabuľka 5). Do štúdií **boli** zaradení pacienti vo veku od 2 rokov s minimálne 1 prítomnou mutáciou F508del na 1 alele génu *CFTR*. Na druhej alele sa v *CFTR* géne mohla nachádzať buď F508del mutácia, alebo mutácia definovaná ako MF, RF alebo G (3.2 časť Klasifikácia cystickej fibrózy).

Do štúdií **neboli** zaradení pacienti, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov alebo transplantáciu krvotvorných buniek, pacienti s klinicky závažnou cirhózou pečene s alebo bez portálnej hypertenzie a pacienti s pľúcnou infekciou spôsobenou mikroorganizmami, ktoré sú spájané s rýchlejšim zhoršením funkcie pľúc [52, 55, 59, 62]. Do OLE štúdií nemohli byť zaradení pacienti, ktorí počas sledovania v predchádzajúcej štúdií vykazovali známky neznášanlivosti lieku alebo nedodržiavali rozvrh liečby [54, 57, 64].

Do nepriamych porovnaní dodaných DR vstupovali štúdie, v ktorých boli sledovaní pacienti s CF vo veku 12 a viac rokov s genotypom F/RF (ITC1) alebo F/G (ITC2). DR neuviedol spôsobom identifikovania relevantných štúdií [1].

Opis populácie zo štúdií

Východiskové charakteristiky pacientov z jednotlivých štúdií sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Jednotlivé patientske charakteristiky boli v RCT VX19-445-116 a VX18-445-104 vyvážené.

¹³ Z-skóre je štatistická miera, ktorá opisuje, či bola hodnota nad alebo pod štandardnou hodnotou. Štandardná hodnota má z-skóre rovné 0. Hodnoty nižšie resp. vyššie ako 0 označujú hodnoty nižšie resp. vyššie ako tie štandardné.

¹⁴ Lickertova škála je zložená z výrokov reprezentujúcich mieru súhlasu. Príkladom môže byť škála: „súhlasím“, „skôr súhlasím“, „ani súhlasím, ani nesúhlasím“, „skôr nesúhlasím“, „nesúhlasím“.

Tabuľka 6: Východiskové charakteristiky pacientov zo štúdií

Klinická štúdia	Priemerný počiatočný vek [roky]	Podiel žien [n (%)]	Priemerná hmotnosť (SD) [kg]	Priemerné BMI (SD) [kg/m ²]	Priemerná výška (SD) [cm]	Priemer ppFEV1 (SD) [%]	Priemer SwCl (SD) [mmol/l]	Zdroj
VX20-445-111B (NCT04537793)	4,1	41 (54,7)	NR	15,79 (1,06)	NR	NR	100,7 (11,2)	[53]
F/MF (n = 52)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	100,8 (12,0)	
F/F (n = 23)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	100,6 (9,5)	
VX20-445-112 (NCT05153317)	4,1	39 (55,7)	-	-	-	-	100,7 (11,5)	[66*]
VX18-445-106B (NCT03691779)	9,3	39 (59,1)	30,0 (7,7)	16,39 (1,69)	134,1 (12,3)	88,8 (17,7)	102,2 (9,1)	[56]
F/MF (n = 37)	9,7	22 (59,5)	31,4 (7,9)	16,50 (1,77)	136,9 (12,0)	89,8 (17,5)	104,4 (7,2)	
F/F (n = 29)	8,8	17 (58,6)	28,2 (7,3)	16,26 (1,61)	130,4 (11,9)	87,3 (18,3)	99,3 (10,8)	
VX19-445-107 (NCT04183790)	9,3	39 (60,9)	29,9 (7,7)	16,32 (1,66)	134,0 (12,3)	88,3 (17,6)	102,2 (9,2)	[58]
VX19-445-116 (NCT04353817) I (n = 60), PLA (n = 61)	I: 9,1	I: 35 (58,3)	I: 29,1 (7,6)	I: 16,33 (1,84)	I: 132,3 (11,7)	I: 91,4 (13,8)	I: 102,8 (10,0)	[60]
	PLA: 9,2	PLA: 35 (57,4)	PLA: 29,8 (8,6)	PLA: 16,11 (2,32)	PLA: 134,6 (13,3)	PLA: 87,2 (15,8)	PLA: 102,6 (8,6)	
VX20-445-119 (NCT04545515)	9,1	69 (57,5)	-	16,19 (2,09)	-	89,4 (15,0)	102,7 (9,3)	[67*]
VX18-445-104 (NCT04058353) I (n = 132), K (n = 126)	I: 37,7	I: 67 (50,8)	NR	I: 24,07 (4,72)	NR	I: 67,1 (15,7)	I: 59,5 (27,0)	[63]
	K: 37,6	K: 61 (48,4)	NR	K: 24,05 (4,71)	NR	K: 68,1 (16,4)	K: 56,4 (25,5)	
VX18-445-110 (NCT04058366)	37,9	124 (49,4)	69,4 (16,4)	24,01 (4,54)	NR	67,3 (16,0)	58,4 (26,2)	[68*]

I – IVA/TEZA/ELE + IVA, K – aktívny komparátor TEZA/IVA alebo IVA, PLA – placebo

*doplnené v odpovedi DR na výzvu č. 1 z 28.06.2024

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých do nepriamych porovnaní, ktoré DR uvádza v ITC1 a ITC2 sú dostupné v tabuľke (Tabuľka 7). Do ITC1 vstupovala populácia pacientov z VX18-445-104 s genotypom F/RF a do ITC2 populácia s genotypom F/G. Pacienti v štúdiách vstupujúcich do ITC1 mali podobné zastúpenie pohlaví. Podiel mužov v jednotlivých ramenách štúdií bol 44,1 – 45,7 %. Pacienti z VX18-445-104 (genotyp F/RF) boli v priemere o približne 5 rokov starší na začiatku sledovania ako pacienti sledovaní v VX14-661-108. Heterogenita

pacientov v štúdiách z ITC2 je prítomná medzi jednotlivými ramenami štúdií vo veku aj v podielovom zastúpení pohlaví (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v ITC dodaných DR

Štúdia	Rameno	Počet pacientov [n]	Podiel mužov [n (%)]	Priemerný počiatkový vek [roky (SD)]	Veková skupina [n (%)]	
					≥ 12 - < 18 r.	≥ 18 r.
ITC1 (genotyp F/RF, 12+ rokov)						
VX18-445-104	IVA/TEZA/ELE + IVA	82	37 (45,1)	40,1 (14,7)	7 (8,5)	75 (91,5)
	TEZA/IVA	81	37 (45,7)	41,3 (14,4)	3 (3,7)	78 (96,3)
VX14-661-108	TEZA/IVA	161	72 (44,7)	35,6 (14,5)	21 (13,0)	140 (87,0)
	PLA	161	71 (44,1)	34,6 (14,4)	24 (14,9)	137 (85,1)
ITC2 (genotyp F/G, 12+ rokov)						
VX18-445-104	IVA/TEZA/ELE + IVA	50	28 (56,0)	33,4 (13,8)	8 (16,0)	42 (84,0)
	IVA	45	28 (62,2)	30,7 (11,2)	6 (13,3)	39 (86,7)
VX08-770-102	IVA	64	30 (46,9)	26,0 (10,1)	16 (25,0)	48 (75,0)
	PLA	58	28 (48,3)	24,0 (9,5)	15 (25,9)	43 (74,1)
VX12-770-111	IVA	17	9 (52,9)	28,1 (13,2)	6 (35,3)	11 (64,7)
	PLA	17	9 (52,9)	28,8 (12,7)	5 (29,4)	12 (70,6)
VX11-770-110	IVA	20	9 (45,0)	37,7 (12,6)	1 (5,0)	19 (95,0)
	PLA	19	7 (36,8)	41,2 (12,3)	-	19 (100,0)

Zdroj: [1]

4.2.4 Čas analýzy dát

Najnovšie dostupné analýzy dát z relevantných klinických štúdií sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). V rámci Výzvy na opravu č. 1 (ďalej len výzva č. 1) sme vzhľadom na dátum ukončenia štúdií VX19-445-107 a VX20-445-112 (v 04/2026) požadovali od DR dodanie najnovších výsledkov vo forme publikácie alebo spracovaných výsledkov. Pri VX19-445-107 DR pôvodne reportoval výsledky po 144 týždňoch, pričom predpokladané ukončenie štúdie bolo v 02/2024 a dá sa predpokladať dostupnosť výsledkov finálnej analýzy. V odpovedi na výzvu č. 1 z 28.06.2024 DR uviedol, že výsledky z VX19-445-107 po 192-týždňovom sledovaní sa stále interne spracovávajú a budú prezentované na konferencií v septembri 2024. Pri štúdiu VX20-445-112 DR dodal výsledky, ktoré už reportoval vo FER po 48-týždňovom sledovaní. Štúdiu VX18-445-110 DR vo FER nereportuje, požadovali sme preto doplnenie jej najnovších výsledkov. Tie DR dodal.

Tabuľka 8: Čas analýzy dát

Názov (NCT)	Plánované trvanie štúdie	Výsledky dostupné po:	Publikácia	Zdroj
VX20-445-111B (NCT04537793)	4 týždne (obdobie skríningu, deň -28 – deň -1) + 24 týždňov (obdobie liečby, deň 1 – týždeň 24)	24 týždňoch (deň 1 – týždeň 24)	Goralski a kol., 2023	[53, 69]
<u>VX20-445-112</u> (NCT05153317)	192 týždňov	48 týždňoch	FER, Goralski a kol., 2023 (poster)	[1, 66*]
VX18-445-106B (NCT03691779)	4 týždne (obdobie skríningu, deň -28 – deň 1) + 24 týždňov (obdobie liečby, deň 1 – týždeň 24)	24 týždňoch	Zemanick a kol., 2021	[56, 70]
<u>VX19-445-107</u> (NCT04183790)	96 týždňov (obdobie liečby, časť A)* + 96 týždňov (obdobie liečby, časť B)*	144 týždňoch	FER (str. 127 – 132)	[71 (E1)]
VX19-445-116 (NCT04353817)	4 týždne (obdobie skríningu, deň -28 – deň -1) + 24 týždňov (obdobie liečby, deň 1 – týždeň 24)	24 týždňoch	Mall a kol., 2022	[60, 72]
<u>VX20-445-119</u> (NCT04545515)	96 týždňov (obdobie liečby)	96 týždňov	FER, Wainwright a kol., 2023	[1,67*]
VX18-445-104 (NCT04058353)	4 týždne (obdobie skríningu, deň -56 – deň -29) + 4 týždne (nábehové obdobie, deň -28 – deň -1) + 8 týždňov (obdobie liečby, deň 1 – týždeň 8)	8 týždňoch (deň 1 – týždeň 8)	Barry a kol., 2019	[63, 73]
<u>VX18-445-110</u> (NCT04058366)	96 týždňov (obdobie liečby, deň 1 – týždeň 96)	96 týždňoch	Chmiel a kol., 2022	[68*, 74]

*pacienti sú po konci obdobia liečby sledovaní 4 týždne pre zhodnotenie bezpečnosti. *doplnené v odpovedi DR na výzvu č. 1 z 28.06.2024

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

Predložené ITC1 a ITC2 sú z októbra 2020. DR priamo neuviedol dĺžku sledovania z jednotlivých štúdií, ktoré do ITC analýz vstupujú. Vzhľadom na reportované výsledky predpokladáme, že sa jedná o výsledky z 8-týždňového sledovania vo všetkých štúdiách, čo je prispôsobené krátkemu sledovaniu v štúdiu VX18-445-104 (finálna analýza, Tabuľka 8).

4.3 Výsledky účinnosti

Komparatívny klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti IVA/TEZA/ELE + IVA je obmedzený. Dostupné sú najmä jednoramenné klinické štúdie fázy 3 a ich OLE, ktoré nezachytávajú komparatívnu účinnosť liečby voči štandardnej liečbe používanej na Slovensku (LUMA/IVA pre F/F a BSC pre ostatné genotypy). RCT fázy 3 VX19-445-116 je jedinou relevantnou štúdiou poskytujúcou komparatívne výsledky (voči PLA) u pacientov s CF, konkrétne u pacientov s genotypom F/MF vo veku 6 – 11 rokov. V ostatných populáciách je buď dostupné absolútne porovnanie východiskového stavu so stavom na konci jednoramennej štúdie (tzn. po liečbe intervenciou), alebo nie je dostupná žiadna klinická štúdia (pacienti s genotypom F/RF alebo F/G vo veku 2 – 11 rokov). Nepriamym porovnaním sú získané výsledky u pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF alebo F/G. V súlade so zahraničnými hodnoteniami považujeme prínosy dokázané u starších pacientov, resp. u genotypu s podobným očakávaním priebehu ochorenia za prenesiteľné aj na mladších pacientov, resp. pacientov s iným genotypom [43 (str. 947), 47 (str. 7), 75 (str. 25), 78 (str. 85, 87)]. Tento predpoklad je spojený s vysokou mierou neistoty.

V populácii F/F, kde je relevantným komparátorom liečba LUMA/IVA, komparatívne dôkazy nie sú dostupné, nakoľko ich DR v odpovedi na výzvu č. 1 nedodal.

4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita nebola v relevantných klinických štúdiách a nepriamych porovnaníach sledovaná.

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

ppFEV1

Zlepšenie pľúcnych funkcií reprezentované zvýšením v ppFEV1 po liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA bolo pozorované naprieč všetkými pivotnými jednoramennými štúdiami a ich OLE s výnimkou štúdie **VX20-445-111**, do ktorej boli

zapojení pacienti vo veku 2 – 5 rokov a jej OLE (**VX20-445-112**, vek 2+), v ktorých sa parameter ppFEV1 nesledoval [1]. Pozorovaná bola priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote ppFEV1 v rozmedzí od 3,7 po 11,2 % (Tabuľka 9). U populácie pacientov vo veku 6 – 11 rokov s genotypmi F/MF alebo F/F boli výsledky štatisticky signifikantné [1, 56].

V RCT **VX18-445-104** preukázala liečba IVA/TEZA/ELE + IVA u pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/G alebo F/RF v 8. týždni zvýšenie ppFEV1 o 3,7 % v porovnaní s východiskovou hodnotou a zvýšenie o 3,5 % v porovnaní s aktívnou kontrolou (Obrázok 6A) [63]. V RCT **VX19-445-116** (24-týždňové sledovanie) dosiahli pacienti vo veku 6 – 11 rokov s genotypom F/MF liečení IVA/TEZA/ELE + IVA zlepšenie v ppFEV1 oproti východiskovej hodnote 9,5 % a pacienti v placebo skupine zhoršenie o 1,5 %. V porovnaní s placebom dosiahla kombinácia IVA/TEZA/ELE + IVA zlepšenie o 11,0 % (Obrázok 6B) [60].

Výsledky (Tabuľka 10) z **ITC1** a **ITC2** poukazujú na [redacted] v ppFEV1 pri liečbe s IVA/TEZA/ELE + IVA v porovnaní s PLA v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF [redacted] a F/G [redacted] [1].

Tabuľka 9: Výsledky jednoramenných klinických štúdií v ppFEV1

Klinická štúdia (počet pacientov; vek; genotyp)	Sledovanie [týždne]	Priemerná východisková hodnota ppFEV1 [% (SD)]	Priemerná absolútna zmena v ppFEV1 oproti východiskovej hodnote [% LSM ¹⁵ (95 % CI)]	Zdroj	
VX20-445-111B (n = 75; 2 – 5 r.; F/F, F/MF)	24	NR	NR		
VX20-445-112 (n = 70; 2+ r.; F/F, F/MF)	48	NR	NR		
VX18-445-106B (6 – 11 r.)	24	všetci (n = 66)	88,8 (17,7)	10,2 (7,9 – 12,6)*	[1, 56]
		F/MF (n = 37)	89,9 (17,5)	9,1 (6,3 – 11,9)*	
		F/F (n = 29)	87,3 (18,3)	11,2 (7,2 – 15,2)*	
VX19-445-107 (6+ r.)	144	všetci (n = 66)	88,3 (17,6)	10,1 [redacted] [§]	[1]
		F/MF (n = 37)	[redacted]	[redacted]	
		F/F (n = 29)	[redacted]	[redacted]	
VX20-445-119 (n = 6+ r.; F/MF)	96	PLA (v 116) → I	87,2 (15,8)	6,1 (2,6 – 9,7) [#]	[1, 60, 67 ^a]
		I (v 116) → I	91,4 (13,8)	6,9 (3,2 – 10,5) [#]	
VX18-445-110 (n = 12+ r.; F/RF, F/G)	96	C (v 104) → I	68,1 (16,4)	4,1 (2,5 – 5,7) [§]	[1, 63, 68 ^a]
		I (v 104) → I	67,1 (15,7)	3,7 (2,2 – 5,2) [§]	

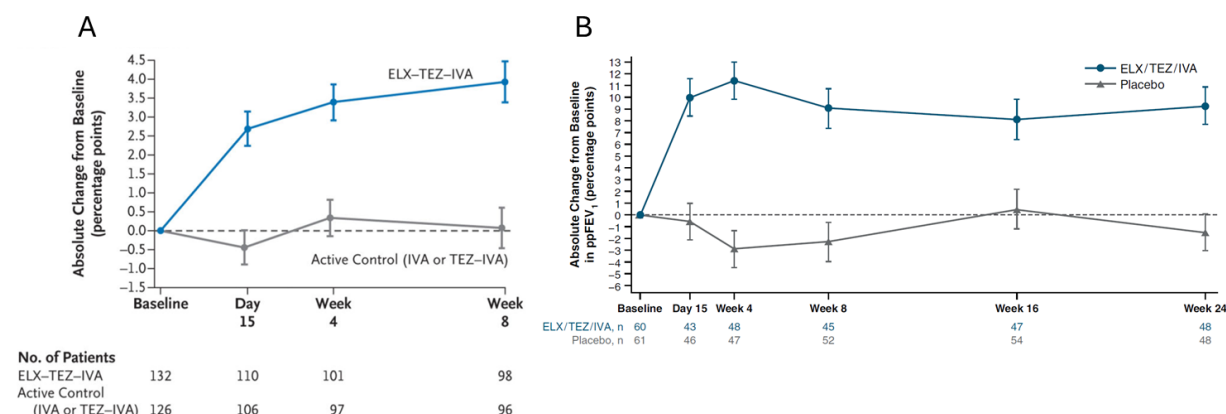
C – kontrolná liečba IVA alebo TEZA/IVA vo VX18-445-104, CI – konfidenčný interval, I – intervencia IVA/TEZA/ELE + IVA, LSM – priemer zistený metódou najmenších štvorcov, NR – nereportované, PLA – placebo, SD – štandardná odchýlka

* $p < 0,001$, [§]absolútna zmena oproti východiskovej hodnote zo štúdie VX18-445-106 časť B, [#]absolútna zmena oproti východiskovej hodnote zo štúdie VX19-445-116, [§]absolútna zmena oproti východiskovej hodnote zo štúdie VX18-445-104, ^aodpoveď na výzvu č. 1 z 28.06.2024

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

¹⁵ LSM z angl. least squares mean = priemer zistený metódou najmenších štvorcov

Obrázok 6: Komparatívne výsledky v ppFEV1 z klinických štúdií



(A) výsledky z klinickej štúdie VX18-445-104, (B) výsledky z klinickej štúdie VX19-445-116

Zdroj: [60, 63]

Tabuľka 10: Komparatívne výsledky v ppFEV1 z nepriamych porovnaní

Porovnanie	Rozdiel medzi liečbami ako LSM ¹⁵ (95 % CI; p-hodnota)		Priemerný rozdiel stanovený Bucherovou metódou (95 % CI; p-hodnota)
	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. TEZA/IVA	TEZA/IVA vs. PLA	
ITC1 (genotyp F/RF)	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. TEZA/IVA	1,9 (0,5 – 3,4; p < 0,05)	■
	TEZA/IVA vs. PLA	■	
ITC2 (genotyp F/G)	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. IVA	5,7 (3,5 – 7,9; p < 0,0001)	■
	IVA vs. PLA	■	

Zdroj: [1, 77 (str. 188, 193)]

Zmena z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek (WAS)

Zlepšenie v prospievaní pacientov reprezentované zmenou vo WAS po liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA boli pozorované v štúdiách **VX20-445-111B**, **VX18-445-106B** a zhoršenie vo WAS bolo pozorované v štúdií **VX20-445-112** (Tabuľka 11). Zmeny vo WAS neboli v štúdiách **VX19-445-107**, **VX20-445-119** a **VX18-445-110** sledované a reportované. V RCT **VX18-445-104** a **VX19-445-116** nebol rozdiel vo WAS na začiatku a konci sledovania, resp. komparatívny medzi ramenami reportovaný [1, 60, 63]. Známe sú iba čiastočné výsledky potrebné pre odvodenie komparatívnej účinnosti IVA/TEZA/ELE + IVA voči PLA zo štúdie **VX18-445-104** u pacientov starších ako 12 rokov. U pacientov s genotypom F/RF liečených IVA/TEZA/ELE + IVA došlo k zlepšeniu vo WAS oproti TEZA/IVA o 0,03 (-0,02 – 0,08; p = 0,2253) a u pacientov s genotypom F/G (ITC2) došlo k zlepšeniu voči PLA o 0,01 (-0,06 – 0,08; p = 0,7765). Oba výsledky boli štatisticky nesignifikantné [1, 77 (str. 188, 193)].

V **ITC1** liečba IVA/TEZA/ELE + IVA preukázala [redacted] vo WAS oproti PLA v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF [redacted]. [redacted] v porovnaní s PLA vo WAS [redacted] bolo preukázané v **ITC2** (12+ rokov, genotyp F/G); [redacted] [redacted] [1]. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 11: Výsledky jednoramenných klinických štúdií vo WAS

Klinická štúdia (počet pacientov; vek; genotyp)	Sledovanie [týždne]	Východisková hodnota WAS [LSM ¹⁵ (SD)]	Priemerná absolútna zmena WAS oproti východiskovej hodnote [LSM ¹⁵ (95 % CI)]	Zdroj
VX20-445-111B (n = 75; 2 – 5 r.; F/F, F/MF)	24	-0,07 (0,89)	0,02 (-0,04 – 0,09)	[1, 53]
VX20-445-112 (n = 70)	48	-0,07 (0,89)	-0,01 (-0,11 – 0,08) [§]	[1, 66 [*]]
VX18-445-106B (n = 66)	24	-0,22 (0,76)	0,25 (0,16 – 0,33) [*]	[1, 56 (E8)]
VX19-445-107 (n = 64)	144	NR	NR	[1]
VX20-445-119 (n = 120)	96	NR	NR	[1, 67 [*]]
VX18-445-110 (n = 251)	C (v 104) → I	96	NR; 3,6 (2,7 – 4,6) [§]	[1, 68 [*]]
	I (v 104) → I		NR; 2,9 (2,0 – 3,8) [§]	

C – kontrolná liečba IVA alebo TEZA/IVA vo VX18-445-104, CI – konfidenčný interval, I – intervencia IVA/TEZA/ELE + IVA, LSM – priemer zistený metódou najmenších štvorcov, NR – nereportované, SD – štandardná odchýlka, WAS – z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek

p < 0,001, [§]absolútna zmena oproti východiskovej hodnote zo štúdie VX18-445-104, [§]reportovaná iba priemerná zmena hmotnosti v kg, ^{}odpoveď na výzvu č. 1 z 28.06.2024

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

Tabuľka 12: Komparatívne výsledky vo WAS z nepriamych porovnaní

Porovnanie	Rozdiel medzi liečbami ako LSM ¹⁵ (95 % CI; p-hodnota)	Priemerný rozdiel stanovený Bucherovou metódou (95 % CI; p-hodnota)	
ITC1 (genotyp F/RF)	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. TEZA/IVA	0,03 (-0,02 – 0,08; p = 0,2253)	■
	TEZA/IVA vs. PLA	■	
ITC2 (genotyp F/G)	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. IVA	0,01 (-0,06 – 0,08; p = 0,7765)	■
	IVA vs. PLA	■	

Zdroj: [1, 77 (str. 188)]

Počet pľúcnych exacerbácií

Počet vyskytnutých pľúcnych exacerbácií bol zaznamenaný počas sledovania pacientov v jednoramenných aj kontrolovaných klinických štúdiách a ich OLE (Tabuľka 13). V RCT štúdiách **VX19-445-104** a **VX19-445-116** a v OLE štúdií **VX18-445-110** boli PEx sledované v rámci bezpečnosti ako jedna z nežiaducich udalostí. Preto sú reportované v časti 4.5.

V **ITC1** a **ITC2** sa porovnanie počtu PEx u pacientov liečených IVA/TEZA/ELE + IVA voči pacientom na PLA nestanovovalo.

Tabuľka 13: Výskyt PEx zaznamenaný v jednoramenných klinických štúdiách

	VX20-445-111B (n = 75)	VX20-445-112 (n = 70)	VX18-445-106B (n = 66)	VX19-445-107 (n = 64)
Sledovanie [týždne]	24	24 z 111B + 48	24	144
Počet udalostí [n]	12	68	4	10
Počet pacientov s udalosťou [n (%)]	12 (16,0)	27 (36,0)	4 (6,1)	8 (12,1)
Ročná frekvencia PEx	0,32	0,56	0,12	0,047
Zdroj	[1, 53, 66 [*]]	[1, 66 [*]]	[1, 56 (suppl.)]	[1]

PEx – pľúcna exacerbácia, suppl. – príloha

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka CFQ-R

Do analýzy kvality života boli zaradení pacienti, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečiva. Podľa výsledkov jednoramenných štúdií a ich OLE (s výnimkou štúdie **VX20-445-111** a jej OLE **VX20-445-112**) dosahovali pacienti po liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA klinicky významné (> 4 body) [76] zlepšenie skóre v respiračnej doméne CFQ-R dotazníka oproti skóre, ktoré dosiahli pred liečbou. V prípade pacientov vo veku 6 – 11 rokov s genotypmi F/MF a F/F bolo zlepšenie štatisticky signifikantné [56]. Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA preukázala voči PLA v štúdií **VX19-445-116** štatisticky signifikantné zlepšenie s dosiahnutým priemerným rozdielom medzi ramenami 5,5 bodu ($p < 0,01$) [60]. Medzi pacientmi liečenými IVA/TEZA/ELA + IVA a pacientmi, ktorí užívali PLA (genotypy F/RF, F/G vek 12+), boli podľa výsledkov nepriamych porovnaní a RCT dosiahnuté klinicky významné rozdiely v LSM (> 4 body), v prípade **ITC1** a **ITC2** [1, 77 (str. 188, 193)]. Výsledky sú zhrnuté v tabuľkách nižšie (Tabuľka 14, Tabuľka 15, Tabuľka 16).

Tabuľka 14: Zmeny voči východiskovej hodnote kvality života sledované CFQ-R dotazníkom (respiračná doména)

Klinická štúdia (počet pacientov; vek; genotyp)	Sledovanie [týždne]	Priemerná východisková hodnota (SD)	Priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote [LSM ¹⁵ (95 % CI)]	Zdroj	
VX20-445-111B (n = 75; 2 – 5 r.; F/F, F/MF)	24	NR	NR		
VX20-445-112 (n = 70; 2+ r.; F/F, F/MF)	48	NR	NR		
VX18-445-106B (6 – 11 r.)	24	všetci (n = 66)	80,3 (15,2)	7,0 (4,7 – 9,2)*	[1, 56]
		F/MF (n = 37)	79,1 (17,3)	6,9 (3,2 – 10,6)*	
		F/F (n = 29)	81,8 (12,0)	7,0 (3,9 – 10,1)*	
VX19-445-107 (n = 66; 6+ r.; F/F, F/MF)	144	80,3 (15,2)	8,7 (4,6 – 12,8) [§]	[1]	
VX20-445-119 (n = 120; 6+ r.; F/MF)	PLA (v 116) → I	82,7 (14,1)	6,6 (2,5 – 10,8) [#]	[1, 60, 67 [¶]]	
	I (v 116) → I	85,7 (11,7)	2,6 (-1,6 – 6,8) [#]		
VX18-445-110 (n = 251; 12+ r.; F/RF, F/G)	C (v 104) → I	77,3 (15,8)	7,2 (4,1 – 10,4) [§]	[1, 63, 68 [¶]]	
	I (v 104) → I	76,5 (16,6)	8,1 (5,1 – 11,1) [§]		

C – kontrolná liečba IVA alebo TEZA/IVA vo VX18-445-104, CI – konfidenčný interval, I – intervencia IVA/TEZA/ELE + IVA, LSM – priemer zistený metódou najmenších štvorcov, PLA - placebo, SD – štandardná odchýlka

* $p < 0,001$, [§]absolútna zmena oproti východiskovej hodnote zo štúdie VX20-445-111 časť B, [#]absolútna zmena oproti východiskovej hodnote zo štúdie VX19-445-116, [§]absolútna zmena oproti východiskovej hodnote zo štúdie VX18-445-104, [¶]odpoveď na výzvu č. 1 z 28.06.2024

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím

Tabuľka 15: Porovnanie zmien v kvalite života sledované CFQ-R dotazníkom (respiračná doména) v klinických štúdiách

Klinická štúdia	Rameno	Priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote [LSM ¹⁸ (95 % CI)]	Priemerný rozdiel medzi ramenami (95 % CI; p-hodnota)
VX19-445-116	IVA/TEZA/ELE + IVA	5,9 (2,8 – 9,1)	5,5 (1,0 – 10,0; $p = 0,0174$)
	PLA	0,5 (-2,7 – 3,6)	
VX18-445-104	IVA/TEZA/ELE + IVA	10,3 (8,0 – 12,7)	8,7 (5,3 – 12,1)
	IVA alebo TEZA/IVA	1,6 (-0,8 – 4,1)	

Zdroj: [1, 60, 63]

Tabuľka 16: Porovnanie zmien v kvalite života sledované CFQ-R dotazníkom (respiračná doména) v nepriamych porovnaníach

Porovnanie	LSM ¹⁵ (95 % CI; p-hodnota)		Priemerný rozdiel stanovený Bucherovou metódou (95 % CI; p-hodnota)
ITC1 (genotyp F/RF)	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. TEZA/IVA	8,8 (4,3 – 13,4; p < 0,001)	■
	TEZA/IVA vs. PLA	■	
ITC2 (genotyp F/G)	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. IVA	8,8 (3,7 – 13,9; p = 0,0010)	■
	IVA vs. PLA	■	

Zdroj: [1, 77 (str. 188, 193)]

4.4 Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť kombinácie IVA/TEZA/ELE a IVA bola hodnotená v klinických štúdiách bližšie popísaných v podkapitole 4.2. Do analýzy bezpečnosti boli zaradení pacienti, ktorí užili aspoň jednu dávku liečiva (VX20-445-111B, VX20-445-112, VX18-445-106B, VX19-445-107, VX20-445-119, VX18-445-110, VX18-445-104, VX19-445-116) [53, 56, 58, 74], placebo (VX19-445-116) [60] alebo aktívneho komparátora (VX18-445-104) [63].

Komparatívne výsledky IVA/TEZA/ELE + IVA v populácii F/F (všetky vekové kategórie) voči komparátoru LUMA/IVA a komparatívne výsledky voči PLA v ostatných populáciách (s výnimkou pacientov s F/MF genotypom vo veku 6 – 11 rokov; štúdia VX19-445-116) nie sú dostupné.

V nepriamych porovnaníach dodaných DR v rámci žiadosti (ITC1 a ITC2) nebola bezpečnosť liečby IVA/TEZA/ELE + IVA voči PLA porovnávaná. V rámci výzvy č. 1 sme od DR, popri výsledkoch účinnosti a kvality života, požadovali porovnanie bezpečnosti IVA/TEZA/ELE + IVA voči PLA (genotyp F/MF vek 2 – 5 rokov) a voči LUMA/IVA (genotyp F/F vek 2 – 5 a 6 – 11 rokov). DR v odpovedi na výzvu u 28.06.2024 požadované nezahrnul.

Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Závažné nežiaduce udalosti
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5
- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

AE bola definovaná ako akékoľvek nežiaduca zdravotná udalosť, ktorá nemusí mať nevyhnutne príčinnú súvislosť s liečbou. Patrí sem novovzniknutá udalosť alebo zhoršenie stavu po podpísaní informovaného súhlasu. Závažnosť zhodnotená podľa skúšajúceho bola odstupňovaná na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) verzia 5.0 (Obrázok 7) [69, 72, 73].

Obrázok 7: Klasifikácia závažnosti nežiaducich udalostí

Classification	Description
Grade 1 (Mild)	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Grade 2 (Moderate)	Moderate; minimal, local, or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL ^a
Grade 3 (Severe)	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL ^b
Grade 4 (Life-threatening)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5 (Death)	Death related to adverse event

ADL – každodenné aktivity

Stupeň 1 – mierny AE, stupeň 2 – stredne závažný AE, stupeň 3 – ťažký AE, stupeň 4 – život ohrozujúci AE, stupeň 5 – smrť

^a príprava jedla, nakupovanie potravín a oblečenia, používanie telefónu a i., ^b kúpanie, obliekanie a vyzliekanie, samostatné jedenie, používanie toalety, užívanie liekov, nepripútaný na lôžko

Zdroj: [69]

4.5 Výsledky bezpečnosti

Bezpečnosť sledovaná v jednoramenných klinických štúdiách [1]

DR vo FER reportuje výsledky bezpečnosti pre jednoramenné štúdie a OLE, v ktorých boli sledovaní pacienti rôznych vekových kategórií s rôznymi genotypmi (Tabuľka 4). Výskyt AE je pre jednotlivé štúdie zhrnutý v tabuľke nižšie (Tabuľka 17).

U 98,7 % (74/75) pacientov sledovaných v štúdiu **VX20-445-111 časť B** sa vyskytla aspoň 1 AE, pričom všetky boli buď mierne (62,7 %), alebo stredne závažné (36,0 %). Najčastejšie bol pozorovaný kašeľ (61,3 %), pyrexia (34,7 %) a rinorea (33,3 %). Jeden pacient (1,3 %) ukončil liečbu a 5 pacientov (6,7 %) prerušilo liečbu z dôvodu AE. K smrti kvôli AE nedošlo počas sledovania u žiadneho pacienta.

Medzi najčastejšie pozorované AE v štúdiu **VX18-445-106 časť B** patrili kašeľ (42,4 %), bolesť hlavy (24,2 %) a pyrexia (42,4 %). U väčšiny pacientov (64/65; 98,5 %) bola hlásená aspoň 1 AE. U jedného pacienta (1,5 %) sa vyskytla AE stupňa 3 (vyrážka) vedúca k ukončeniu liečby. Ostatné AE boli miernej (stupeň 1; 54,5 %) alebo stredne ťažkej závažnosti (stupeň 2; 42,5 %). U žiadneho pacienta nedošlo k úmrtiu kvôli AE.

V OLE štúdiu **VX20-445-112** bola aspoň 1 AE prítomná u 69 pacientov (98,6 %), pričom u 5 pacientov (7,1 %) sa vyskytli AE stupňa 3. U 3 (4,3 %) pacientov došlo z dôvodu AE k prerušeniu liečby, u 2 k ukončeniu liečby (2,9 %). DR neuvádza, či došlo kvôli AE k úmrtiu. Najčastejším AE bol kašeľ (78,6 %), pyrexia (52,9 %) a rinorea (40,0 %) [66].

V OLE štúdiu **VX19-445-107** bol najčastejšou AE kašeľ (53,1 %), pyrexia (35,9 %) a bolesť hlavy (34,4 %). Závažné AE v súvislosti s liečbou sa vyskytli u 5 (7,8 %) pacientov. Dvaja (3,1 %) pacienti ukončili liečbu z dôvodu AE a u 4 (6,3 %) pacientov došlo k prerušeniu liečby v dôsledku AE [1].

V OLE štúdiu **VX20-445-119** boli nežiaduce udalosti zaznamenané u 118/120 pacientov (98,3 %). Väčšina AE bola miernej alebo stredne závažnosti, závažné AE sa vyskytli u 6,7 % pacientov. Jeden pacient ukončil kvôli AE liečbu (0,8 %). DR neuvádza, či nejaká nežiaduca udalosť viedla k smrti pacienta, no žiadna z pozorovaných AE nebola život ohrozujúca. Medzi najčastejšie pozorované AE patrili COVID-19 (58,3 %), kašeľ (51,7 %) a zápal nosohltana (45,0 %) [67].

V OLE **VX18-445-110** sa aspoň 1 AE vyskytla u 241 pacientov (96,0 %). Väčšina AE bola miernej až strednej závažnosti (87,3 %). U 17 (6,8 %) pacientov viedli AE k prerušeniu liečby, u 13 (5,2 %) k ukončeniu liečby a u jedného (0,4 %) pacienta k smrti (komplikácia pri operácii rakoviny hrubého čreva; bez spojitosti s liečbou IVA/TEZA/ELE + IVA). Najčastejšími pozorovanými AE boli kašeľ (29,5 %), bolesť hlavy (28,3 %) a infekčné PEx (26,3 %) [68].

Tabuľka 17: Najčastejšie nežiaduce udalosti pozorované v štúdiách

Klinická štúdia	VX20-445-111B (n = 75)	VX20-445-112 [†] (n = 70)	VX18-445-106B (n = 66)	VX19-445-107 (n = 64)	VX20-445-119 [†] (n = 64)	VX18-445-110 [†] (n = 251)
Sledovanie [týždne]	24	48	24	144	96	96
Zastúpenie AE	≥ 15 % v jednej z KŠ		> 10 %	≥ 20 %	≥ 20 %	≥ 10 %
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kašeľ	46 (61,3)	55 (78,6)	28 (42,4)	34 (53,1)	62 (51,7)	65 (29,5)
Pyrexia	26 (34,7)	37 (52,9)	14 (21,2)	23 (35,9)	48 (40,0)	36 (14,3)
Bolesť hlavy	-	-	16 (24,2)	22 (34,4)	45 (37,5)	71 (28,3)
Upchatie nosovej dutiny	13 (17,3)	22 (31,4)	10 (15,2)	21 (32,8)	-	-
Bolesť orofaryngu	-	-	12 (18,2)	19 (29,7)	32 (26,7)	42 (16,7)
Výtok z nosa (rinorea)	25 (33,3)	28 (40,0)	8 (12,1)	18 (28,1)	-	-
Infekcia horných dýchacích ciest	11 (14,7)	17 (24,3)	11 (16,7)	17 (26,6)	37 (30,8)	-
Vírusová infekcia horných dýchacích ciest	-	-	8 (12,1)	-	-	-
Vracanie	21 (28,0)	25 (35,7)	7 (10,6)	16 (25,0)	24 (20,0)	28 (11,2)
COVID-19	14 (18,7)	9 (12,9)	-	16 (25,0)	70 (58,3)	53 (21,1)
Abdominálna bolesť	-	-	8 (12,1)	13 (20,3)	27 (22,5)	-
Vyrážka	12 (16,0)	5 (7,1)	8 (12,1)	-	-	-
Znížená chuť do jedla	9 (12,0)	-	-	-	-	-
Zvýšené hladiny ALT	8 (10,7)	-	7 (10,6)	-	-	-
Infekčné PEx pri CF	8 (10,7)	14 (20,0)	-	-	-	66 (26,3)
Produktívny kašeľ	-	16 (22,9)	-	-	-	-
Hnačka	-	-	7 (10,6)	-	-	48 (19,1)
Chríпка	-	-	7 (10,6)	-	-	-
Dýchavičnosť	-	-	-	-	-	29 (11,6)
Únava	-	-	-	-	-	40 (15,9)
Zápal nosohltana	-	-	-	-	54 (45,0)	40 (15,9)
Zvýšené množstvo spúta	-	-	-	-	-	34 (13,5)
Komplikácie pri vakcinácii	-	-	-	-	-	28 (11,2)
Úzkosť	-	-	-	-	-	28 (11,2)
Bolesť kĺbov (arthralgia)	-	-	-	-	-	27 (10,8)
Zvýšené hladiny kreatínínfosfokinázy v krvi	-	-	-	-	-	26 (10,4)
Nádcha (rinitída)	-	-	-	-	29 (24,2)	-

ALT – alanínaminotransferáza, CF – cystická fibróza, KŠ – klinická štúdia, PEx – pľúcne exacerbácie

[†]odpoveď DR na výzvu č. 1 z 28.06.2024

OLE štúdie sú v tabuľke zvýraznené podčiarknutím; v prípade, že pacient zažil viac udalostí z jednej kategórie, je zarátaný iba raz

Zdroj: [1, 66[†], 67[†], 68[†]]

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Bezpečnosť liečby bola v štúdiu **VX19-445-116** sledovaná do 24. týždňa. U 48 pacientov (80 %) liečených IVA/TEZA/ELE + IVA a u 57 pacientov (93,4 %) liečených PLA sa vyskytla aspoň jedna AE (Obrázok 8). V ramene s IVA/TEZA/ELE + IVA boli najčastejšími AE bolesť hlavy (30,0 %) a kašeľ (23,3 %). U pacientov dostávajúcich PLA sa najčastejšie vyskytol kašeľ (42,6 %), bolesť v abdomene (27,9 %) a infekčné PEx pri CF (26,2 %). AE stupňa 3 sa vyskytli u 4 pacientov (6,7 %) na IVA/TEZA/ELE + IVA a u 9 (14,8 %) pacientov na PLA. V ramene IVA/TEZA/ELE + IVA došlo u jedného pacienta k ukončeniu liečby z dôvodu závažnej AE (vyrážka). Nebola reportovaná žiadna smrť kvôli AE [60].

V štúdiu **VX18-445-104** (8-týždňové sledovanie pacientov) sa AE vyskytli u 88 (66,7 %) pacientov v ramene intervencie a u 83 (65,9 %) pacientov v kontrolnom ramene (Obrázok 9). Medzi najčastejšie AE u pacientov liečených IVA/TEZA/ELE + IVA patrila bolesť hlavy (8,3 %), a zvýšené hladiny enzýmov aspartátaminotransferáza (AST) a alanínaminotransferáza (ALT; 6,1 % v prípade oboch AE). Pacienti zaradení do kontrolného ramena najčastejšie pociťovali bolesti hlavy (15,1 %), kašeľ (14,3 %) a PEx CF (10,3 %). AE stupňa 3 boli zaznamenané u 5 pacientov (3,8 %) liečených IVA/TEZA/ELE + IVA a u 11 pacientov (8,7 %) liečených komparátorom IVA alebo IVA/TEZA. 1

pacient z intervenčného a 2 pacienti z porovnávacieho ramena ukončili liečbu kvôli AE. Žiadna smrť z dôvodu AE nebola zaznamenaná [1, 63].

Komparatívna bezpečnosť v **ITC1** a **ITC2** dodaných v žiadosti DR nebola porovnávaná [1].

Obrázok 8: Nežiaduce udalosti pozorované v štúdiu VX19-445-116 s výskytom u viac ako 10 % pacientov

	Placebo n = 61, n (%)	ELX/TEZ/IVA n = 60, n (%)
Headache	12 (19.7)	18 (30.0)
Cough	26 (42.6)	14 (23.3)
Nasopharyngitis	9 (14.8)	7 (11.7)
Productive cough	6 (9.8)	7 (11.7)
Rhinorrhea	7 (11.5)	7 (11.7)
Rash	3 (4.9)	6 (10.0)
Abdominal pain	17 (27.9)	5 (8.3)
Oropharyngeal pain	12 (19.7)	3 (5.0)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	16 (26.2)	1 (1.7)

ELX/TEZ/IVA – elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor

Zdroj: [60]

Obrázok 9: Nežiaduce udalosti pozorované v štúdiu VX18-445-104 s výskytom u viac ako 5 % pacientov

Adverse Event	Elxacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor (N = 132)	Active Control: Ivacaftor or Tezacaftor–Ivacaftor (N = 126)
	number of patients (percent)	
Headache	11 (8.3)	19 (15.1)
Alanine aminotransferase increased	8 (6.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	8 (6.1)	0
Abdominal pain	7 (5.3)	2 (1.6)
Sputum increased	6 (4.5)	8 (6.3)
Diarrhea	5 (3.8)	8 (6.3)
Cough	3 (2.3)	18 (14.3)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	3 (2.3)	13 (10.3)
Nausea	2 (1.5)	9 (7.1)
Any adverse event involving rash [§]	4 (3.0)	5 (4.0)
Any adverse event involving elevated aminotransferase level [¶]	8 (6.1)	1 (0.8)

[§]pod pojmom vyrážka sa rozumie vyrážka, erytematózna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, olupovanie kože a žihľavka

[¶]zvýšená hladina ALT, AST a ^{||}zhoršenie pečeneňových testov

Zdroj: [63]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Liek Kaftrio je predmetom ďalšieho monitorovania EMA [18, 20]. V prípade predávkovania liekmi Kaftrio a Kalydeco neexistuje antidotum. Odporúča sa vykonať všeobecné podporné opatrenia a monitorovať životné funkcie a klinický stav pacienta. Kaftrio aj Kalydeco sa užívajú perorálne vo forme tabliet alebo granulátu. Tablety sa odporúča prehĺtať vcelku. Granulát sa má zmiešať s tekutinou alebo kašovitým jedlom izbovej alebo nižšej teploty. Táto zmes je stabilná jednu hodinu, preto je nutné ju čo najskôr skonzumovať. Kaftrio aj Kalydeco vo forme tabliet aj granulátu je nutné užiť s jedlom obsahujúcim tuky. Lieky nevyžadujú zvláštne podmienky na uchovávanie [18, 19]. Vzhľadom na spôsob podania nie je potrebné špeciálne zaškolenie personálu a pacientov; tí však musia dodržiavať odporúčané dávkovanie.

4.6 Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Pri hodnotení internej validity sme sa opierali o predbežné hodnotenie NICE [43] a o hodnotenia CADTH [77, 78]. Diskusiu uvádzame nižšie:

Jednoramenné štúdie VX20-445-111 časť B a VX18-445-106 časť B

- Nakoľko sa jedná o jednoramenné klinické štúdie, nie sú dostupné komparatívne dáta priamo porovnávajúce hodnotenú liečbu s komparátormi, čo považujeme za hlavnú limitáciu. Pracovná skupina v NICE (z angl. External assessment group, EAG) považuje všetky jednoramenné štúdie za vysokorizikové vzhľadom na mieru skreslenia výsledkov, pokiaľ ide o informovanie relatívnych účinkov IVA/TEZA/ELE + IVA v ekonomickom modeli [43 (str. 898)].
- EAG poukazuje na riziko, že počas pandémie COVID-19 mohlo u pacientov dôjsť k zníženej miere PEx a dokonca k zlepšeniu pľúcnych funkcií v porovnaní s obdobím pred pandemiou z dôvodu zvýšenej cielej ochrany pred infekciou [43 (str. 898)]. Štúdia VX18-445-106 bola ukončená v auguste 2020 [55] a štúdia VX20-445-111 v júni 2022 [52].
- Do štúdií VX18-445-106 a VX20-445-111 bol zaradený a štúdie ukončil dostatočný počet pacientov. Množstvo chýbajúcich údajov zo štúdie bolo nízke [77 (str. 160), 78 (str. 59)]. Štatistické testovanie hypotéz pre kontrolu chyby I. typu neboli pre sekundárne ukazovatele vykonané, preto existuje riziko zvýšenej miery chýb I. typu [77 (str. 160), 78 (str. 59)].
- 24-týždňové obdobie liečby v štúdií X20-445-111 bolo podľa klinických odborníkov konzultujúcich pre CADTH dostatočné na pozorovanie zmeny oproti východiskovému stavu v parametroch SwCl a LCl_{2,5}, no dodali, že to pravdepodobne nie je dostatočný čas na pozorovanie významných zmien v BMI u mladšej populácie pacientov, ktorí môžu byť asymptomatickí [78 (str. 17)].

RCT VX19-445-116 a VX18-445-104

- RCT štúdiu VX19-445-116 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečby IVA/TEZA/ELE + IVA v porovnaní s BSC (v štúdiách reprezentovanej PLA) u pacientov vo veku 5 – 11 rokov s genotypom F/MF. RCT štúdiu VX18-445-104 považujeme rovnako za vhodnú pre analýzu prínosu liečby hodnotenou dvojkombináciou voči BSC napriek tomu, že štúdia neobsahuje relevantný komparátor. Výsledky zo štúdie však vstupujú do nepriamych porovnaní (ITC1 a ITC2) s PLA a vzhľadom na kvalitu dizajnu štúdie ju považujeme za vhodnú.
- Kvalita dôkazu oboch RCT je vysoká. EAG konštatovala dobrú kvalitu s celkovo nízkym rizikom bias [43 (str. 1127 – 1129)]. V štúdií VX19-445-116 ohodnotila EAG riziko bias ako nízke v šiestich aspektoch, v aspekte zaslepenia posúdenia výsledkov ako stredné [43 (str. 1128 – 1129 ako Mall 2022)]. Poukazuje na skutočnosť, že zlepšenie hodnotených parametrov ako napríklad zníženie koncentrácie chloridov v pote a spirometrie môže narušiť zaslepenie liečby pre lekárov aj pacientov, pretože spontánne zlepšenie je u pacientov na PLA nepravdepodobné [43 (str. 897)]. V štúdií VX18-445-104 ohodnotila EAG riziko bias ako nízke vo všetkých siedmich aspektoch [43 (str. 1127 ako Barry 2021)].

OLE štúdie VX20-445-112, VX19-445-107, VX20-445-119 a VX18-445-110

- Po skončení štúdií, v ktorých bola podaná kombinácia IVA/TEZA/ELE + IVA, PLA, TEZA/IVA alebo IVA mohli byť pacienti zaradení do dlhodobého sledovania, v ktorom dostávali IVA/TEZA/ELE + IVA. OLE sú jednoramennými štúdiami, nie sú teda dostupné dlhodobé komparatívne dáta priamo porovnávajúce hodnotenú liečbu s komparátormi.
- Rizikom je priebeh štúdií počas pandémie COVID-19 – štúdia VX20-445-112 so začiatkom v 01/2022 má plánované ukončenie v 04/2026 [54], štúdia VX19-445-107 prebiehala v období 02/2022 – 02/2024 [57], štúdia VX20-445-119 01/2021 – 03/2023 [61] a štúdia VX18-445-110 so začiatkom v 12/2019 mala ukončenie v 12/2022 [64].
- Výsledky OLE, ktoré sú predĺžením RCT, boli reportované samostatne podľa ramena z pivotnej štúdie, čo eliminuje bias vyplývajúcej z predchádzajúcej liečby.

ITC1

- DR v dokumente nešpecifikoval, či bol pre identifikovanie všetkých relevantných štúdií vykonaný systematický prehľad literatúry. Do ITC1 vstupujú iba 2 štúdie (VX18-445-104 s ukončením v roku 2020 [62] a VX14-661-108 s ukončením v roku 2022 [79]).
- Komparatívne výsledky IVA/TEZA/ELE + IVA vs. PLA boli získané Bucherovou metódou. V predložennom dokumente nebola uvedená metodika. Rovnako nie je dostupné zhodnotenie kvality použitých štúdií.
- Porovnávané boli populácie pacientov vo veku 12 a viac rokov s genotypom F/RF. V dokumente k ITC1 boli populácie porovnané iba z hľadiska pohlavia a veku [1].
- EAG hodnotila riziko bias oboch zapojených štúdií ako nízke a populácie hodnotí ako podobné, napriek mierne vyšším východiskovým hodnotám v ppFEV1 u pacientov zapojených do VX18-445-104 kvôli nábehovému obdobiu, počas ktorého pacienti užívali TEZA/IVA [43 (str. 939)].
- V štúdiu VX14-661-108 bol povolený cross-over, no medzi liečbami bolo 8-týždňové obdobie bez liečby, ktorého dĺžka bola podľa EAG dostatočná na odstránenie akýchkoľvek skresľujúcich účinkov pred ďalšou liečbou [43 (str. 939)].

ITC2

- DR v dokumente nešpecifikoval, či bol pre identifikovanie všetkých relevantných štúdií vykonaný systematický prehľad literatúry. Do ITC2 vstupuje 1 štúdia IVA/TEZA/ELE + IVA (VX18-445-104) a 3 štúdie IVA (VX08-770-102, VX12-770-111, VX11-770-110).
- Komparatívne výsledky IVA/TEZA/ELE + IVA vs. PLA boli získané Bucherovou metódou. V predložennom dokumente nebola uvedená metodika. Rovnako nie je dostupné zhodnotenie kvality použitých štúdií.
- Porovnávané boli populácie pacientov vo veku 12 a viac rokov s genotypom F/G. V dokumente k ITC2 boli populácie porovnané iba z hľadiska pohlavia a veku [1].
- Pre štúdiu VX08-770-102 neboli dostupné výsledky po 8-týždňovom sledovaní, v dokumente je uvedené, že zmena oproti východiskovým hodnotám sledovaných ukazovateľov je odhadovaná. EAG uvádza, že porovnanie IVA a PLA v štúdiách VX08-770-102, VX12-770-111, VX11-770-110 bolo vykonané *post-hoc*, čo zvyšuje bias kvôli narušeniu randomizácie [43 (str. 942)].
- Distribúcia F/G mutácií sa naprieč IVA štúdiami líši, no súhrnne je podľa EAG distribúcia podobná ako v štúdiu VX18-445-104 [43 (str. 942)].
- Štúdie IVA boli ukončené v rokoch 2012 a 2013 [80, 81, 82], pričom štúdia VX18-445-104 bola ukončená v roku 2020 [62].

Externá validita

Pri hodnotení internej validity sme sa opierali o predbežné hodnotenie NICE a o hodnotenia CADTH. Diskusiu uvádzame nižšie:

Jednoramenné štúdie VX20-445-111 časť B a VX18-445-106 časť B

Externú validitu jednoramenných štúdií považujeme za dostatočnú. Do štúdií VX20-445-111 [52] a VX18-445-106 [55] boli zaradení pacienti s genotypom F/F a F/MF vo veku 2 – 5, resp. 6 – 11 rokov.

- Zastúpenie ženského pohlavia v štúdiách je vyššie (Tabuľka 6) ako ukazujú dáta z ECFSPR, kde je rozloženie oboch pohlaví viac-menej vyrovnané s mierne vyšším výskytom u žien [8 (str. 19)].
- Do štúdie VX18-445-106 boli zaradení pacienti s ppFEV1 $\geq 40\%$ [55], čo z liečby vylučuje pacientov so závažným poškodením pľúc. EAG však predpokladá limitovaný prínos u takýchto pacientov z dôvodu už existujúceho ireverzibilného poškodenia pľúc [43 (str. 923)]. V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby, ako boli pozorované v klinických skúšaníach.
- Do štúdií nemohli byť zaradení pacienti, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov alebo krvotvorných buniek [52, 55], čo je čiastočne v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením, podľa ktorého pacienti po transplantácii pľúc nemajú nárok na hradenú liečbu [1].
- Podľa CADTH mali pacienti v štúdiu VX18-445-106 (časť B) intenzívny kontakt so zdravotníkmi. Úroveň kontaktu neodráža bežnú starostlivosť o pacientov s relatívne stabilným ochorením [77 (str. 162)].

RCT VX19-445-116 a VX18-445-104

Externú validitu štúdií považujeme za dostatočnú. Do štúdií VX19-445-116 [59] a VX18-445-104 [62] boli zaradení pacienti s genotypom F/MF vo veku 6 – 11 rokov resp. s genotypmi F/RF a F/G vo veku od 12 rokov.

- Inklúznym kritériom v štúdií VX18-445-104 (12+ rokov) bola dosiahnutá hodnota ppFEV1 v rozmedzí od 40 do 90 % [62]. V štúdií VX19-445-116 s mladšími pacientmi (6 – 11 rokov) bolo kritérium prísnejšie, východisková hodnota ppFEV1 musela byť na úrovni minimálne 70 % [59]. Exklúzne kritériá z liečby vylučovali pacientov s nízkym (< 40 %, resp. 70 %) a v VX18-445-104 s naopak s vysokým (> 90 %) ppFEV1. V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať horšiu prognózu alebo efekt liečby, ako boli pozorované v klinických skúšaniach. U pacientov s hodnotou ppFEV1 vyššou ako 90 % môže byť prínos v pľúcnych ukazovateľoch obmedzený vzhľadom na limitáciu maximálnymi dosiahnuteľnými hodnotami. Klinickí experti konzultujúci pre EAG sa vyjadrili, že práve takíto pacienti však môžu dosiahnuť najlepšie klinické výsledky vďaka zlepšeniu v poklese pľúcnych funkcií skôr ako dôjde k nezvratnému poškodeniu [43 (str. 924)].
- Do štúdií nemohli byť zaradení pacienti, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov alebo krvotvorných buniek [59, 62], čo je čiastočne v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením, podľa ktorého pacienti po transplantácii pľúc nemajú nárok na hradenú liečbu [1].
- Pacienti zaradení do kontrolného ramena v štúdií VX18-445-104 boli liečení buď monoterapiou IVA, alebo TEZA/IVA. To nezodpovedá klinickej praxi na Slovensku, nakoľko liečby v súčasnosti nie sú indikované u pacientov s CF.
- Podľa CADTH mali pacienti v štúdií VX19-445-116 intenzívny kontakt so zdravotníkmi. Úroveň kontaktu neodráža bežnú starostlivosť o pacientov s relatívne stabilným ochorením [77 (str. 162)].

OLE štúdie VX20-445-112, VX19-445-107, VX20-445-119 a VX18-445-110

Externá validita OLE štúdií je podobná s externou validitou jednoramenných a RCT štúdií, nakoľko sem boli zaradení pacienti, ktorí ukončili sledovanie v týchto štúdiách.

- Do OLE štúdií nemohli byť zaradení pacienti, ktorí v počas sledovania v pivotnej štúdií vykazovali známky neznášanlivosti lieku alebo nedodržiavali rozvrh liečby. 2 zo 66 pacientov zo štúdie VX18-445-106 (časť B) predčasne ukončili liečbu a nepokračovali v VX19-445-107 [58]. Zo sledovania v štúdií VX20-445-111 pokračovalo v dlhodobom sledovaní v VX20-445-112 70/75 pacientov a z 121 pacientov zo štúdie VX19-445-116 pokračovalo v štúdií VX20-445-119 120 pacientov [1]. Dáta o podiele pacientov pokračujúcich z pivotnej štúdie VX18-445-104 v dlhodobom sledovaní v VX18-445-110 nie sú dostupné.

ITC1 a ITC2

Externú validitu k žiadosti priložených ITC považujeme za dostatočnú v slovenskom kontexte vzhľadom na populáciu (pacienti s genotypom F/RF a F/G vo veku 12+ rokov), ktorá spadá do DR navrhovaného indikačného obmedzenia. Neistotu produkuje absencia základných charakteristík pacientov zapojených do oboch ITC, nakoľko v dokumentoch figuruje iba rozdelenie podľa pohlavia a veku v čase zapojenia do štúdií. Vzhľadom na exklúzne kritériá štúdií ITC neposkytujú dôkaz pre pacientov v horšom zdravotnom stave a predpokladáme horší efekt liečby, aký bol pozorovaný v štúdiách. Nepriame porovnania neobsahujú porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti a počte PEx udalostí, čo predstavuje ďalšiu významnú limitáciu.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebieha OLE štúdia VX20-445-112 (NCT05153317) fázy 3 s predpokladaným ukončením v apríli 2026 [54].

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov a absencia klinických štúdií a nepriamych porovnaní porovnávajúca účinnosť, bezpečnosť a kvalitu života liečby IVA/TEZA/ELE a IVA voči komparátorom v subpopuláciách spadajúcich do navrhovaného IO.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

V porovnaní s najlepšou podpornou liečbou (z angl. *best supportive care*, BSC) považujeme prínos kombinovanej liečby ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor s ivakaftorom (IVA/TEZA/ELE + IVA) u pacientov s CF s genotypmi F/MF, F/RF a F/G za preukázaný, a to na základe predpokladu, že klinický prínos pozorovaný u starších pacientov bude podobný prínosu u mladších pacientov. Tento predpoklad je spojený s vysokou mierou neistoty. V porovnaní s komparátorom lumakaftor/ivakaftor (LUMA/IVA) v populácii pacientov s genotypom F/F nebol prínos preukázaný. Pri súčasne platnom indikačnom obmedzení liekov Kaftrio a Kalydeco nepovažujeme populáciu pacientov s genotypom F/F a F/MF vo veku 12 rokov a starších za relevantnú.

V porovnaní s BSC (v štúdiách reprezentovaná placebom), kombinovaná liečba IVA/TEZA/ELE s IVA preukázala prínos v ukazovateľoch morbidít a kvality života v populácii pacientov s CF s genotypmi F/MF (vek 6 – 11 rokov), F/RF (vek 12+ rokov) a F/G (vek 12+ rokov). Účinok liečby na celkové prežívanie pacientov nebol sledovaný. V ukazovateli **ppFEV1**, ktorý reprezentuje zlepšenie pľúcnych funkcií, dosiahli pacienti liečení IVA/TEZA/ELE + IVA zlepšenie o [redacted] % (genotyp F/RF, 12+ rokov), 11,0 % (genotyp F/MF, 5 – 11 rokov), resp. [redacted] % (genotyp F/G, 12+ rokov) v porovnaní s pacientmi na placebe (PLA); u pacientov s F/RF a F/G starších ako 12 rokov [redacted]. V ukazovateli **z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek** (z angl. *weight-for-age z-score*, WAS) sú dostupné komparatívne výsledky iba z nepriamych porovnaní dodaných DR v žiadosti. Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA preukázala [redacted] vo WAS oproti PLA v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF [redacted]. [redacted] v porovnaní s PLA vo WAS bolo preukázané u pacientov s genotypom F/G vo veku 12+ rokov; [redacted], a to [redacted]. V RCT štúdii VX19-445-116 (genotyp F/MF, 6 – 11 rokov) je výskyt **PEX** meraný v rámci bezpečnosti ako jedna z nežiaducich udalostí. V ramene intervencie bola počas 24-týždňového obdobia sledovania zaznamenaná infekčná PEX u 1 (1,7 %) pacienta, v ramene PLA u 16 (26,2 %) pacientov [60].

Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA v porovnaní s PLA u pacientov s genotypom F/MF vo veku 5 – 11 rokov preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné (> 4 body) zlepšenie v **kvalite života** s priemerným rozdielom medzi ramenami 5,5 bodu (1,0 – 10,0; $p=0,0174$). [redacted] významný prínos bol pozorovaný v populácii pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/RF [redacted] a F/G [redacted].

Liečba IVA/TEZA/ELE + IVA bola u pacientov s genotypom F/MF (5 – 11 rokov) po 24 týždňoch spojená s nižšou **mierou nežiaducich udalostí** v porovnaní s PLA (80 % vs. 93,4 %). Ďalšie komparatívne výsledky bezpečnosti intervencie voči PLA nie sú dostupné, nakoľko bezpečnosť liečby v nepriamych porovnaní dodaných DR nebola porovnávaná.

Ďalšie komparatívne dôkazy o rozdieloch v účinnosti, bezpečnosti a kvalite života hodnotenej intervencie voči PLA nie sú dostupné. V rámci výzvy č. 1 sme od DR takéto porovnanie v populácii pacientov s genotypom F/MF vo veku 2 – 5 rokov požadovali vzhľadom na existujúcu jednoramennú štúdiu IVA/TEZA/ELE + IVA. DR však požadované nedodal. V populácii pacientov s genotypom F/RF alebo F/G vo veku 2 – 11 rokov nebola doteraz vykonaná klinická štúdia, a teda neexistuje dôkaz o klinickej účinnosti a bezpečnosti liečby IVA/TEZA/ELE + IVA u týchto pacientov. U vyššie uvedených skupín, kde nie je dostupný klinický dôkaz, predpokladáme, že klinický účinok IVA/TEZA/ELE + IVA bude podobný s pozorovaným účinkom u starších pacientov. Tento predpoklad je spojený s vysokou mierou neistoty. To je v súlade s prístupom zahraničných agentúr NICE [43 (str. 946)] a CADTH [78 (str. 85, 87)].

Pri absencii klinických dôkazov o účinnosti IVA/TEZA/ELE + IVA v porovnaní s relevantným komparátorom LUMA/IVA v populácii pacientov s genotypom F/F vo veku 2 – 11 rokov bol DR v rámci výzvy č. 1 vyzvaný na ich doplnenie. DR v odpovedi na výzvu č. 1 z 28.06.2024 porovnania nedodal. Nepriame porovnania IVA/TEZA/ELE + IVA voči LUMA/IVA u týchto pacientov však boli vykonané [78 (str. 61)]. Nepriame porovnanie u vekovej kategórie 6 – 11 rokov bolo v rámci žiadosti pre CADTH dodané [78 (str. 61 – 69)]. Vzhľadom na neposkytnutie klinického dôkazu nepovažujeme prínos liečby IVA/TEZA/ELE + IVA voči LUMA/IVA v populácii pacientov s genotypom F/F za preukázaný a navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia, podľa ktorého by liečba IVA/TEZA/ELE + IVA bola hrazená pacientom, u ktorých bol prínos preukázaný.

Dostupné výsledky z jednoramenných štúdií a ich predĺžených sledovaní poukazujú na zlepšenie pľúcnych funkcií (ppFEV1), nutričných parametrov (WAS) a kvality života meraného pomocou CFQ-R dotazníka (reportovaná respiračná doména) pri skončení klinickej štúdie v porovnaní s východiskovými hodnotami na začiatku sledovania.

Najväčšia neistota plynie z absencie dôkazov o klinickej účinnosti v porovnaní s relevantnými komparátormi v niektorých subpopuláciách. Klinické dôkazy o účinnosti liečby IVA/TEZA/ELE + IVA v porovnaní s LUMA/IVA u pacientov s F/F genotypom neboli DR dodané, NIHO preto odporúča úpravu indikačného obmedzenia, aby bola liečba hrazená iba pacientom, u ktorých bol prínos preukázaný. Ďalšia neistota vyplýva z realizácie štúdií počas pandémie COVID-19 a z krátkeho sledovania pacientov v klinických štúdiách, pričom štúdiám s najdlhším sledovaním (OLE štúdie) chýba kontrolné rameno. Validitu RCT VX19-445-116 považujeme za dostatočnú. Validitu nepriamych porovnaní považujeme za dostatočnú napriek rozdielu v ukončení štúdií, ktorých výsledky boli použité v nepriamom porovnaní 2 (z angl. indirect treatment comparison 2, ITC2).

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Dvojkombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco pri požadovaných úhradách 10 411,78 € resp. 10 099,22 € (Kaftrio) a 5 230,19 € resp. 5 451,32 € (Kalydeco) za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V dôsledku zrušenej orphan dezignácie je pre liek Kalydeco určená prahová hodnota ako 3-násobok HDP, t. j. 59 927,58 €/QALY. Pre liek Kaftrio s platnou orphan dezignáciou je prahová hodnota stanovená na 199 758,60 €/QALY (10-násobok HDP).

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahla kombinácia IVA/TEZA/ELE + IVA voči štandardu liečby (BSC u F/MF, F/RF a F/G a LUMA/IVA u F/F populácie) vážený ICUR vo výške ■■■ €/QALY, a teda nie je nákladovo efektívna ani pri jednej z prahových hodnôt. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Kombinácia Kaftrio a Kalydeco dosiahla v NIHO nastavení vážený ICUR voči BSC v hodnotenej populácii pacientov (vek 2 rokov a starší s genotypom F/G a F/RF a vek 2 – 11 rokov s genotypom F/MF) na úrovni **816,5-tis. €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna ani pri jednej z prahových hodnôt.

Aby bola kombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco nákladovo efektívna **pri prahovej hodnote pre Kaftrio**, môže byť maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za jedno balenie lieku:

- Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 411,78 €;
- Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 411,78 €;
- Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 099,22 €;
- Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 230,19 €;
- Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 230,19 €;
- Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 451,32 €.

Zľava na balenia liekov Kaftrio a Kalydeco v tabletovej forme bola vypočítaná na základe nákladovo efektívnych úhrad liekov vo forme granulátu.

Kombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco nie je nákladovo efektívna **podľa prahovej hodnoty pre Kalydeco**,

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec vyššie uvedených zliav), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z komplexnosti farmako-ekonomického modelu a z predpokladov o podobnej účinnosti liečby naprieč genotypmi resp. vekovými kategóriami pri chýbajúcich klinických dátach.

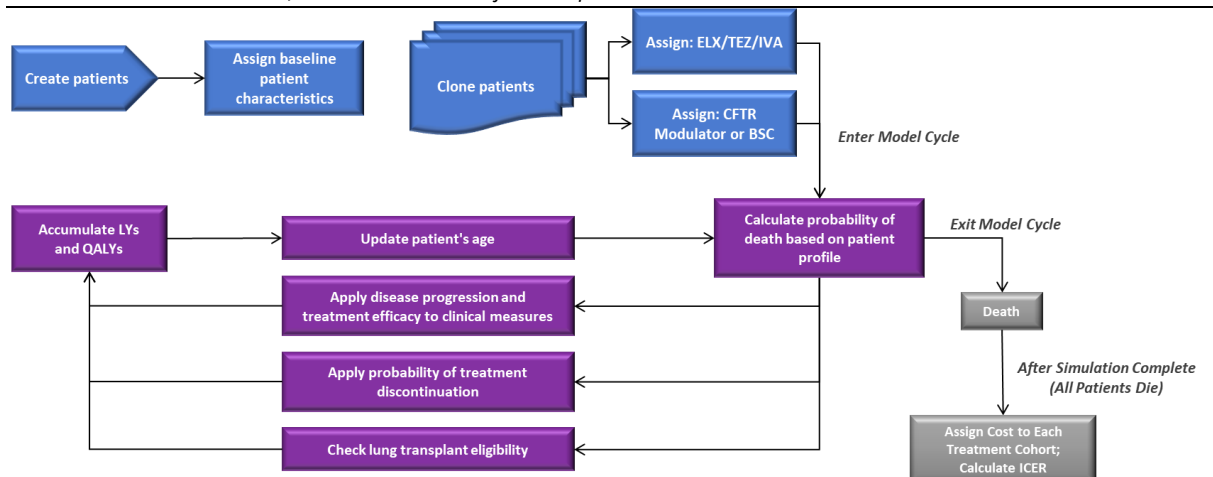
5.2 Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR v rámci žiadosti predložil farmako-ekonomický model (FEM), v ktorom neboli zapracované výsledky nepriamych porovnaní hodnotenej intervencie voči relevantným komparátorom LUMA/IVA (genotyp F/F) a BSC (genotyp F/MF, F/RF, F/G). Výsledky týchto porovnaní sme v rámci výzvy na opravu č. 1 (ďalej len výzva č. 1) žiadali dodať a zároveň doplniť do FEM. DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 (28.06.2024) uviedol, že v modeli sú zahrnuté najnovšie dostupné údaje a model je aktuálny. Tento model považujeme za základný scenár DR a nižšie ho hodnotíme. Vplyv na ICUR reportujeme ako zmenu oproti výslednému váženému ICUR-u, v modeli sú reportované aj výsledky pre jednotlivé genotypy samostatne.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil mikrosimulačný model prechodu stavov u jednotlivých pacientov (Obrázok 10). Pre porovnanie nákladovej efektívnosti boli simulované 2 kohorty (každá po 2 000 pacientov) s identickými základnými patientskymi charakteristikami – jedna kohorta bola liečená intervenciou IVA/TEZA/ELE + IVA, druhá kohorta komparátorom (LUMA/IVA u F/F populácie, BSC u ostatných pacientov). Krivka prežívania pacientov s CF sa získala na základe dát pochádzajúcich z CF registra Spojeného kráľovstva z roku 2008. Z krivky je odvodená východisková vekovo špecifická úmrtnosť pacientov s CF (bez liečby CFTR modulátormi) na začiatku modelovania. Tá sa potom pomocou Coxovho modelu proporcionálnych rizík (z angl. Cox proportional hazards model, CPH) podľa Liou a kol. 2001 [83] aktualizuje v každom cykle pri zmenách v klinických charakteristikách jednotlivých pacientov (viac v časti 5.2.4). Do modelu zároveň vstupuje limitácia mortalitou všeobecnej populácie. Zdrojom pre zmeny v uvedených charakteristikách sú klinické štúdie IVA/TEZA/ELE + IVA a LUMA/IVA, nepriame porovnania intervencie s BSC (v štúdiách reprezentované placebom), iné zdroje, ale aj predpoklady DR o porovnateľnosti účinku medzi jednotlivými populáciami. Po dokončení mikrosimulácie pre každého pacienta model agreguje klinické výstupy formou rokov života (z angl. life years, LY), ktoré vstupujú do výpočtu nákladov a prínosov.

Obrázok 10: Schéma modelu, simulácia na úrovni jedného pacienta



BSC – najlepšia podporná liečba, CFTR modulátor – modulátor transmembránového regulátora vodivosti pri cystickej fibróze, ELX/TEZ/IVA – elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio; DR nerozlišuje, že sa IVA podáva samostatne, v modeli Kaftrio reprezentuje kombináciu Kaftrio a Kalydeco), LY – rok života, QALY – rok života v štandardizovanej kvalite

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme** a diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** LUMA/IVA ako komparátor u pacientov s genotypom F/F. Dôvodom je nepreukázanie prínosu IVA/TEZA/ELE + IVA v tejto populácii (časť 4.3, 4.6).
- **Akceptujeme** komparátor BSC u pacientov s genotypom F/MF, F/RF a F/G.
- Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, neistotu však vyvoláva absencia dlhodobých klinických dôkazov o účinnosti intervencie. Rovnaký typ modelu bol predložený aj pre anglický NICE [43]

(str. 989)]. EAG pracovná skupina považuje mikrosimulačný model za najvhodnejší, pretože dokáže najpresnejšie modelovať heterogénnu populáciu so zohľadnením anamnézy pacienta. Vyvinula si však vlastný mikrosimulačný model, v ktorom boli upravené predpoklady a parametre DR. Tento model vo veľkej miere zodpovedal štruktúre modelu, ktorý bol predložený DR [43 (str. 993, 994)].

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

V modeli sú zahrnutí pacienti s genotypmi F/F, F/MF, F/RF a F/G vo veku od 2 rokov. Priemerné východiskové charakteristiky pacientov v modeli pochádzajú z pivotných štúdií CFTR modulátorov a sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 18). Nejedná sa o priemerné charakteristiky simulovaných pacientov, nakoľko celkový počet simulácií je 2 000. Počas prvých 2 rokov je trvanie cyklu 28 dní, následne je dĺžka cyklu nastavená na jeden rok až po zvyšok celoživotného horizontu. Diskontácia pre prínosy aj náklady je nastavená na 5 %. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou za rok 2022 a zohľadňuje podiel mužov a žien.

Tabuľka 18: Východiskové charakteristiky všetkých pacientov, delenie podľa genotypu

Genotyp	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Počet pacientov	2 279	884	469	321
Priemerný vek [rok]	20,3	20,4	21,4	28,5
Podiel žien [%]	50,7	50,6	52,9	54,5
Priemerná hodnota ppFEV1 [%]	68,9	70,6	71,8	69,5
Priemerná hodnota WAS	-0,34	-0,33	-0,10	0,29

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** populáciu, ktorá v základnom scenári DR vstupuje do FEM. Do modelu nie sú pre populáciu F/F zahrnuté výsledky účinnosti IVA/TEZA/ELE + IVA ošetrené o komparátor LUMA/IVA. Údaje vstupujúce do modelu pre túto populáciu sú upravené o placebo. Vzhľadom na nepreukázanie klinického prínosu IVA/TEZA/ELE + IVA voči LUMA/IVA u pacientov s genotypom F/F nepovažujeme túto populáciu za relevantnú pre toto hodnotenie a pacientov sme odstránili (časť 4.3, 4.6). Zároveň sme z modelu vylúčili populáciu, ktorá v súčasnosti spĺňa IO (populácia pacientov starších ako 12 rokov s genotypom F/MF [49]).
- **Akceptujeme** základné charakteristiky pacientov zo štúdií (Tabuľka 18). Vzhľadom na počet simulácií a odstránenie niektorých podskupín podľa bodu vyššie však nie všetci pacienti vstupujú do modelu, a preto tieto údaje nezodpovedajú údajom od pacientov, na ktorých prebehla simulácia.
- **Akceptujeme** celoživotný časový horizont aj rozdielne trvanie jedného cyklu v prvých dvoch rokoch a po zvyšok horizontu. V rozdelení celoživotného horizontu sme neidentifikovali nedostatky.
- **Akceptujeme** použitú diskontáciu, ktorá je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- **Neakceptujeme** použitie úmrtnostných tabuliek za rok 2022. V modeli sme aktualizovali úmrtnostné tabuľky pre rok 2023. Zmena znižuje vážený ICUR o 0,9-tis. €/QALY.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR vo FER uvádza, že do modelu vstupujú iba AE (okrem pľúcnych exacerbácií) pozorované u pacientov liečených IVA/TEZA/ELE + IVA s výskytom aspoň 5 % s rozdielom vo výskyte voči placebo na minimálne 1 %. Ide o ročné miery výskytu daných AE. AE vstupujúce do modelu sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 19, Tabuľka 20, Tabuľka 21).

Tabuľka 19: Ročná miera výskytu AE podľa genotypu a liečby, pacienti vo veku 2 – 5 rokov

Nežiaduca udalosť	BSC, všetky genotypy	IVA/TEZA/ELE + IVA			LUMA/IVA v F/F
		F/MF	F/F	F/G a F/RF	
Bolesť hlavy	0,145	0,212	0,212	0,212	0,149
Infekcia horných dýchacích ciest	0,225	0,3544	0,344	0,344	0,395
Bolesť brucha	0,145	0,119	0,119	0,119	0,149
Hnačka	0,070	0,149	0,149	0,149	0,228
Vyrážka	0,145	0,378	0,378	0,378	0,149
Zvýšenie ALT	0,000	0,224	0,224	0,224	0,310
Upchatie nosa	0,312	0,412	0,412	0,412	0,395
Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi	0,000	0,029	0,029	0,029	0,073
Zvýšenie AST	0,000	0,119	0,119	0,119	0,228
Výtok z nosa	0,070	0,879	0,879	0,879	0,623
Nádcha	0,509	0,088	0,088	0,088	0,111
Chrípka	0,000	0,029	0,029	0,029	0,036
Sínusitída	0,070	0,000	0,000	0,000	0,189
Zvýšenie bilirubínu v krvi	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Zdroj: [1]

Tabuľka 20: Ročná miera výskytu AE podľa genotypu a liečby, pacienti vo veku 6 – 11 rokov

Nežiaduca udalosť	BSC, všetky genotypy	IVA/TEZA/ELE + IVA		LUMA/IVA v F/F
		F/MF	F/F, F/RF, F/G	
Bolesť hlavy	0,202	0,773	0,602	0,292
Infekcia horných dýchacích ciest	0,226	0,111	0,395	0,292
Bolesť brucha	0,226	0,189	0,280	0,221
Hnačka	0,088	0,149	0,243	0,130
Vyrážka	0,022	0,228	0,280	0,130
Zvýšenie ALT	0,202	0,189	0,243	0,175
Upchatie nosa	0,179	0,111	0,356	0,391
Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi	0,000	0,036	0,067	0,000
Zvýšenie AST	0,156	0,111	0,067	0,130
Výtok z nosa	0,110	0,269	0,280	0,221
Nádcha	0,110	0,111	0,000	0,130
Chrípka	0,133	0,000	0,243	0,086
Sínusitída	0,088	0,000	0,033	0,042
Zvýšenie bilirubínu v krvi	0,000	0,000	0,033	0,000

Zdroj: [1]

Tabuľka 21: Ročná miera výskytu AE podľa genotypu a liečby, pacienti vo veku 12 a viac rokov

Nežiaduca udalosť	BSC, všetky genotypy	IVA/TEZA/ELE + IVA			LUMA/IVA v F/F
		F/MF	F/F	F/G a F/RF	
Bolesť hlavy	0,350	0,412	0,734	0,566	0,371
Infekcia horných dýchacích ciest	0,288	0,374	0,237	0,099	0,229
Bolesť brucha	0,203	0,336	0,102	0,354	0,203
Hnačka	0,156	0,299	0,209	0,251	0,282
Vyrážka	0,111	0,238	0,182	0,099	0,152
Zvýšenie ALT	0,077	0,226	0,155	0,406	0,000
Upchatie nosa	0,168	0,214	0,155	0,200	0,146
Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi	0,099	0,214	0,102	0,099	0,165
Zvýšenie AST	0,044	0,214	0,128	0,406	0,000
Výtok z nosa	0,066	0,190	0,076	0,149	0,127
Nádcha	0,122	0,167	0,102	0,000	0,096
Chrípka	0,033	0,156	0,076	0,099	0,115
Sínusitída	0,088	0,121	0,050	0,000	0,096
Zvýšenie bilirubínu v krvi	0,022	0,110	0,025	0,200	0,000

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup DR **akceptujeme**. DR vo FER bližšie nešpecifikuje princíp odvodu ročných mier výskytu nežiaducich udalostí, no nepredpokladáme veľký dopad zmien vo výskyte AE na ICUR.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Referenčná krivka prežívania jednotlivých pacientov s CF (bez liečby CFTR modulátormi) je modelovaná na základe dát z registra CF Spojeného kráľovstva z roku 2008, teda z doby, kedy CFTR modulátory ešte neboli na trhu. DR využil parametrickú Weibullovu funkciu [1]. Z krivky sa odvodzuje východisková vekovo špecifická úmrtnosť pacientov s CF (bez liečby CFTR modulátormi) na začiatku modelovania. Následne je úmrtnosť pacientov s CF v každom cykle aktualizovaná, a to podľa 9 patientskych charakteristík: vek, pohlavie, ppFEV1, ročný počet PEx, predchádzajúce respiračné infekcie, s cystickou fibrózou asociovaný diabetes (z angl. cystic fibrosis-related diabetes, CFRD), WAS a pankreatická suficiencia. Východiskové charakteristiky pacientov pochádzajú z klinického skúšania CFTR modulátorov. Počas každého cyklu sa pacientom starším ako 6 rokov aktualizuje vek, ppFEV1, WAS, ročný počet PEx, výskyt CFRD, výskyt transplantácie pľúc a ukončenie liečby. Respiračné infekcie a pankreatická suficiencia sa v modeli v čase nemenia a nemajú vplyv na prežívanie pacientov. U pacientov sa do 6 rokov aktualizuje iba vek a ukončenie liečby. Predpoklady o modelovaní patientskych charakteristík a zdroje dát sú uvedené nižšie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Prežívanie aktualizované v každom cykle na základe uvedených patientskych charakteristík umožňuje vhodne zachytiť priebeh ochorenia a efekt liečby.

ppFEV1

Akútna zmena po liečbe CFTR modulátormi

DR v modeli predpokladá, že bezprostredne po začiatku liečby CFTR modulátormi dôjde k akútnemu zvýšeniu ppFEV1 a v dlhodobom horizonte dôjde k redukcii poklesu ppFEV1. V modeli je pre ppFEV1 aplikovaná spodná hranica 15 %. Akútne zvýšenie ppFEV1 bolo modelované v rovnakej dĺžke ako trvanie pivotných klinických štúdií. Má ísť o absolútnu zmenu ppFEV1 medzi východiskovou hodnotou a hodnotou na konci sledovania upravenú o placebo. Pri nedostupnosti klinických dát u mladšej populácie DR použil predpoklady upravujúce hodnoty získané od starších pacientov (Tabuľka 22). V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme žiadali DR, aby vysvetlil odvodenie prínosu v ppFEV1 u týchto pacientov. Účinnosť IVA/TEZA/ELE + IVA na ppFEV1 bola u pacientov s F/F genotypom vo veku viac ako 6 rokov odvodená podľa DR na základe ITC. Pre F/MF genotyp boli hodnoty odvodené ako priemer zistený metódou najmenších štvorcov (LSM; 6 – 11 a 12+ rokov). U pacientov vo veku 2 – 5 rokov bola použitá hodnota vekovej kategórie 6 – 11 rokov. U pacientov s genotypom F/RF a F/G vo veku 6 – 11 rokov z dôvodu absencie klinického dôkazu DR odvodil zmenu v ppFEV1 na základe porovnania výsledkov v populácii s genotypmi F/MF a F/F. Prínos liečby IVA/TEZA/ELE + IVA na ppFEV1 pozorovaný u mladších pacientov (vek 6 – 11 rokov) tvorilo ■■■ % (genotyp F/MF) resp. ■■■ % (genotyp F/F) z prínosu pozorovaného u pacientov starších ako 12 rokov. Na základe vyššie uvedeného do modelov vstupujú stredné hodnoty medzi ■■■ a ■■■ % z pozorovaného prínosu u pacientov starších ako 12 rokov s príslušným genotypom. Pre LUMA/IVA (genotyp F/F) pochádzali údaje z nepriameho porovnania (vek 6 – 11 rokov). Všetci pacienti, ktorí vstupujú do modelu ako 2 – 5-roční, získajú prínos v ppFEV1 po dosiahnutí veku 6 rokov, ktorý bude zhodný s prínosom u pacientov s príslušným genotypom začínajúcich liečbu CFTR modulátormi vo veku 6 – 11 rokov.

Tabuľka 22: Akútne zvýšenie ppFEV1 po liečbe CFTR modulátormi

	F/F genotyp		F/MF	F/RF	F/G
	LUMA/IVA	I	I	I	I
2 – 5 rokov	2,4	13,9	11,0	7,7	13,3
6 – 11 rokov	2,4	13,9	11,0	7,7	13,3
12+ rokov	2,8	14,1	14,3	8,7	15,1

I - IVA/TEZA/ELE + IVA

Zdroj: [1]

Dlhodobý pokles ppFEV1

Dáta o dlhodobom poklese v ppFEV1 u pacientov s CF (bez liečby CFTR modulátormi) pochádzali z publikácie Sawicki a kol., 2022. Autori spracovali dáta od pacientov s genotypmi F/F, F/RF (všetci) alebo F/RF (s výnimkou mutácie R117H) z amerického registra pacientov s CF (z angl. US CF Foundation Patient Registry, CFFPR) počas obdobia 2006 – 2014 podľa vekových kategórií [84]. DR v modeli použil dáta o poklese ppFEV1 pre genotyp F/F aj pre genotyp F/MF a F/G. Pre pacientov s genotypom F/RF použil dáta získané od pacientov s genotypom F/RF s vylúčením mutácie R117H (Tabuľka 23).

Tabuľka 23: Dlhodobá miera poklesu v ppFEV1 u pacientov s CF bez liečby CFTR modulátormi

Vek (minimum)	Vek (maximum)	Genotyp F/F	Genotyp F/MF	Genotyp F/G	Genotyp F/RF*
6	9	-1,32	-1,32	-1,32	-0,8
9	13	-1,32	-1,32	-1,32	-0,8
13	18	-2,37	-2,37	-2,37	-0,57
18	25	-2,52	-2,52	-2,52	-1,85
25	100	-1,86	-1,86	-1,86	-1,06

*s vylúčením mutácie R117H

Zdroj: [1, 84]

U pacientov na liečbe CFTR modulátormi DR aplikoval percentuálne zníženie poklesu ppFEV1 na základe retrospektívnych analýz vykonaných americkým CFFPR. U pacientov liečených IVA/TEZA/ELE + IVA DR modeloval ■ % redukciu v poklese ppFEV1, u pacientov na LUMA/IVA šlo o redukciu v poklese ppFEV1 o ■ %. Zachovanie pozitívneho vplyvu liečby na ppFEV1 v celoživotnom horizonte DR v modeli aplikoval na základe 5-ročného sledovania pacientov liečených IVA, podľa ktorého nebol pokles vplyvu liečby na ppFEV1 pozorovaný. U pacientov vo veku 2 – 5 rokov ppFEV1 stanovované nebolo, DR predpokladá rovnaký prínos aj u tejto podskupiny pacientov (Tabuľka 24).

Tabuľka 24: Redukcia v poklese ppFEV1

	F/F genotyp		F/MF	F/RF	F/G
	LUMA/IVA	I	I	I	I
2 – 5 rokov (zabránenie poklesu ppFEV1)	■	■	■	■	■
2 – 5 rokov (od dosiahnutia 6 rokov)	■	■	■	■	■
6 – 11 rokov	■	■	■	■	■
12+ rokov	■	■	■	■	■

I - IVA/TEZA/ELE + IVA

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** hodnoty použité DR pre modelovanie krátkodobého zvýšenia ppFEV1 po liečbe CFTR modulátormi. V odpovedi na súčinnosť DR vysvetlil odvodenie o placebo ošetrených hodnôt a hodnôt použitých u mladších pacientov upravených podľa prínosov v ppFEV1 pozorovaných u starších pacientov.
- **Neakceptujeme** nastavenie DR o miere ročného poklesu pľúcnych funkcií reprezentované poklesom ppFEV1 u pacientov s CF s genotypom F/RF bez liečby CFTR modulátormi, nastavenie **akceptujeme** pre ostatné populácie. Do modelu sme pre populáciu pacientov s genotypom F/RF použili dáta pre celú skupinu pacientov, nie iba pre pacientov s genotypom F/RF, ktorí nemajú mutáciu R117H. Dôvodom je DR navrhované IO, podľa ktorého sú na liečbu vhodní pacienti, ktorí majú aspoň jednu mutáciu F508del a tá druhá môže byť akákoľvek. Vylúčenie skupiny pacientov s druhou mutáciou R117H (zo skupiny RF mutácií) by nebolo v súlade s IO. Zmena zvyšuje vážený ICUR o 2-tis. €/QALY.
- **Neakceptujeme** výšku redukcie poklesu ppFEV1 z dôvodu liečby CFTR modulátormi v dlhodobom horizonte (do smrti). Neexistujú dlhodobé dáta, ktoré dokazujú dlhodobú redukciu poklesu ppFEV1 u pacientov liečených IVA/TEZA/ELE + IVA. Pacienti boli sledovaní najdlhšie po dobu 144 týždňov (VX19-445-107) a dáta skresľuje aj priebeh štúdií počas pandémie COVID-19. EAG vo svojom základnom scenári aplikovala hodnotu na základe štúdie, ktorá bola vykonaná ešte pred pandemiou (61 %). U LUMA/IVA bola aplikovaná nulová redukcia, nakoľko EAG neidentifikovala dôkazy o dlhodobom zlepšení

ppFEV1 oproti pacientom bez liečby [43 (str. 990, 1010, 1059), 44 (stať 3.7, 3.8)]. Do modelu sme použili hodnoty podľa základného scenára EAG. Zmena zvyšuje vážený ICUR o 14,8-tis. €/QALY.

Transplantácia pľúc

Kritériom pre transplantáciu pľúc v modeli je ppFEV1 pod úrovňou 30 %. K transplantácii môže dôjsť iba v cykle, v ktorom hodnota ppFEV1 klesne pod prahovú hodnotu. Pravdepodobnosť transplantácie je 24,5 %. Hodnota vychádza z Reportu UK Registra Cystickej fibrózy za rok 2019 [85 (str. 22)]. Transplantácia pľúc ovplyvňuje následné prežívanie pacienta, náklady na manažment (viac v časti 5.2.6, Ostatné náklady) aj kvalitu života (viac v časti 5.2.5). DR vo FER uvádza, že pravdepodobnosť smrti u pacienta po transplantácii pľúc je v prvý rok 14,2 % a každý nasledujúci rok 5,4 % [1]. Zdrojom má byť publikácia Khush a kol. 2019, ktorá nefigurovala v zozname použitých zdrojov, preto sme si ju v rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 vyžiadali [86].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme zdroj, no neakceptujeme výpočet pravdepodobnosti transplantácie podľa DR.** Do výpočtu vstupuje celkový počet pacientov vhodných na transplantáciu (241) a podiel pacientov mladších ($n < 5$), resp. starších ako 16 rokov ($n = 54$) s transplantáciou $((5+54)/241 = 24,5 \%)$. Jedná sa však o všetkých pacientov, čiže nie len s transplantáciou pľúc, ale aj pečene alebo iného orgánu. Pravdepodobnosť transplantácie pľúc (20,3 %) sme v NIHO nastavení vypočítali ako podiel pacientov s transplantáciou za rok 2019 vo veku viac ako 16 rokov k celkovému počtu pacientov s CF, nakoľko podiel pacientov s transplantáciou vo veku menej ako 16 rokov nie známy (v tabuľke je uvedený počet pacientov < 5). Zmena znižuje výsledný vážený ICUR o 1,2-tis. €/QALY.
- **Neakceptujeme pravdepodobnosť úmrtia pacientov po transplantácii podľa DR.** Uvedený zdroj poskytnutý v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 (09.07.2024) opisuje prežívanie pacientov po transplantácii srdca. Navyše údaje, ktoré DR použil, priamo v poskytnutej publikácii nefigurujú. Preto sme v NIHO nastavení použili údaje podľa EAG pracovnej skupiny (pravdepodobnosť úmrtia rok po transplantácii 13,1 % a viac ako 1 rok 9,1 %). Zmena má za následok zníženie výsledného váženého ICUR-u o 4,3-tis. €/QALY.

PEx

Coxov model proporcionálnych rizík zahŕňa PEx, ktoré si vyžadujú hospitalizáciu alebo intravenózne podávanie antibiotík. PEx sú zahrnuté do modelu ako funkcia veku a ppFEV1. Zdrojom je vzorec odvodený Whitingom a kol. [87 (str. 31)], ktorý odhaduje vzťah medzi priemernou ročnou mierou výskytu PEx a priemerným ppFEV1 pre pacientov vo veku < 18 rokov a vo veku ≥ 18 rokov. Pri odvodení vzorca sa vychádzalo z údajov z amerického CFFPR 2004 uverejnených v publikácii Goss a kol. [88]. Rovnica pre < 18 rokov sa vzťahuje len na pacientov vo veku 6 – 18 rokov. DR predpokladá, že PEx sa u pacientov vo veku < 6 rokov nevyskytuje [1, 43 (str. 1005)].

Modulátory CFTR majú pozitívny vplyv na ppFEV1 aj PEx. Vzhľadom na to, že navzájom súvisia, možno vplyv modulátorov CFTR na PEx čiastočne vysvetliť pozorovanými zlepšeniami v ppFEV1. Na adjustáciu prípadného duplikovaného započítania účinkov liečby na ppFEV1 a PEx sa v modeli použili kalibračné techniky na odvodenie pomeru výskytu PEx pre terapie modulátorom CFTR vo vzťahu k BSC, ktoré zodpovedajú za akútne zlepšenie ppFEV1. Neupravená miera PEx použitá u pacientov na liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA (FMF, F/RF a F/G) pochádza zo štúdie, v ktorej boli sledovaní pacienti s genotypom F/MF vo veku viac ako 12 rokov [89]. Ročná miera PEx (F/F) u pacientov na LUMA/IVA je odvodená z klinickej štúdie LUMA/IVA [1, 90]. Adjustované ročné miery PEx (0,31 pre IVA/TEZA/ELE + IVA resp. 0,46 pre LUMA/IVA) sú použité v krátkodobom aj dlhodobom horizonte iba u pacientov starších ako 12 rokov [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme modelovanie krátkodobého účinku liečby CFTR modulátorov na PEx podľa DR.**
- **Neakceptujeme účinok liečby na PEx v dlhodobom horizonte.** Model sme upravili podľa EAG, ktorá ho v dlhohodobej fáze nezahŕňa. Podľa EAG nie je účinok CFTR modulátorov na PEx, ktoré sú nezávislé od ppFEV1 aj po akútnej fáze liečby, dokázaný. Výsledky štúdií IVA/TEZA/ELE + IVA môžu byť skreslené v dôsledku zvýšenej respiračnej ochrany počas pandémie COVID-19 [43 (str. 991, 1013)]. Zmena vo výsledku zvyšuje vážený ICUR o 7,7-tis. €/QALY.

Absolútna zmena vo WAS

V počiatkovej fáze (podľa príslušnej krátkodobej štúdie s trvaním 8, resp. 24 týždňov) sa u pacientov na liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA vo veku viac ako 6 rokov uplatňuje zmena WAS získaná nepriamymi porovnaniami alebo úpravou zmeny východiskovej hodnoty o placebo. U pacientov vo veku 2 – 5 rokov sa táto zmena v modeli aplikuje v čase dovŕšenia 6 rokov. Absolútna zmena vo WAS sa pre BSC neaplikuje, pretože hodnoty WAS pri CFTR modulátoroch sú upravené o placebo (hodnota zmeny je 0). Po počiatkovej fáze sa predpokladá konštantné WAS. Kvôli nedostupnosti postupu úpravy hodnôt o placebo a predpoklady odvodenia WAS v populáciách bez klinického dôkazu sme kontaktovali DR so žiadosťou o súčinnosť č. 1, v ktorej sme žiadali o jeho objasnenie. Hodnoty zmien vo WAS vstupujúce do modelu sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 25).

Tabuľka 25: Hodnoty WAS vstupujúce do modelu

		F/F genotyp		F/MF	F/RF	F/G
		LUMA/IVA	I	I	I	I
Dĺžka sledovania v KŠ (počiatková fáza)	6 – 11 rokov	24	24	24	8	8
	12+ rokov	24	24	24	8	8
Absolútna zmena vo WAS	2 – 5 rokov*	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00
	6 – 11 rokov	0,06	0,26	0,23	0,04	0,04
	12+ rokov	0,06	0,41	0,30	0,06	0,05

I - IVA/TEZA/ELE + IVA, KŠ – klinická štúdia, WAS – z-skóre pre hmotnosť vzhľadom na vek

*aplikované po dovŕšení veku 6 rokov

Zdroj: [1]

DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 ozrejmil spôsob odvodenia hodnôt vstupujúcich do modelu. U pacientov vo veku 6 – 11 rokov s genotypom F/MF a F/F bola hodnota odvodená s využitím zmiešaného modelu pre opakované merania (z angl. mixed model repeated measures, MMRM). U pacientov s genotypom F/MF išlo o placebo upravenú hodnotu. Prínos vo WAS pozorovaný v štúdií VX20-445-111 (pacienti s genotypom F/MF a F/F vo veku 2 – 5 rokov) nebol štatisticky významný, preto DR predpokladá 0 aj u pacientov s genotypom F/RF a F/G. U pacientov s genotypom F/RF a F/G vo veku 6 – 11 rokov z dôvodu absencie klinického dôkazu DR odvodil zmenu vo WAS na základe porovnania výsledkov v populácii s genotypmi F/MF a F/F. Prínos vo WAS pozorovaný u mladších pacientov (vek 6 – 11 rokov) tvorí ■ % (genotyp F/F), resp. ■ % (genotyp F/MF) z prínosu pozorovaného u pacientov starších ako 12 rokov. Na základe vyššie uvedeného do modelov vstupujú stredné hodnoty medzi ■ a ■ % z pozorovaného prínosu u pacientov starších ako 12 rokov s príslušným genotypom (Tabuľka 25). Pre LUMA/IVA (genotyp F/F) pochádzali údaje z nepriameho porovnania (vek 6 – 11 rokov), resp. klinickej štúdie (vek 2 – 5 rokov).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, DR požadované objasnil.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos IVA/TEZA/ELE + IVA časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Vzhľadom na mechanizmus účinku IVA, TEZA a ELE predpokladáme, že efekt liečby by mohol ostať zachovaný, nakoľko sa jedná o terapiu, ktorej cieľom je väzba na poškodený CFTR proteín a jeho následný transport na miesto určenia, resp. zabezpečenie jeho otvárania (viac v časti 3.4).

5.2.5 Údaje o kvalite života

Do modelu vstupujú hodnoty utilít EQ-5D stratifikované podľa ppFEV1 prevzaté z publikácie Acaster a kol., 2015 (Tabuľka 26) [1, 91]. U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu (kritérium ppFEV1 < 30), bola aplikovaná EQ-5D utilita 0,81 pochádzajúca od pacientov v období 19 – 36 mesiacov po bilaterálnej transplantácii pľúc podľa publikácie Anyanwu a kol., 2001 [1, 43 (str. 1030), 92].

Tabuľka 26: Hodnoty utilít stratifikované podľa ppFEV1

	ppFEV1 ≥ 70	ppFEV1 70 – 40	ppFEV1 < 40	po transplantácii pľúc
Hodnota utility	0,74	0,70	0,54	0,81*

*rovnaká hodnota utility bola použitá bez ohľadu na to, koľko rokov od transplantácie prešlo

Zdroj: [1, 91, 92]

Okrem základnej utility pacientov podľa ich pľúcnych funkcií, resp. po transplantácii pľúc DR aplikoval aj inkreментy/dekrementy utilít:

- **Disutilitu kvôli PEx** DR prebral z klinického skúšania IVA v monoterapii na základe výsledkov EQ-5D-3L od pacientov s CF vo veku viac ako 12 rokov (0,07). Disutilita bola aplikovaná počas 30 dní pri každej PEx [1, 43 (str. 1028)].
- DR v modeli aplikoval **inkrement utilít opatrovateľov pacientov mladších ako 18 rokov** [1].
- DR v modeli aplikoval **inkrement utilít u pacientov na liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA** (0,085) v porovnaní s PLA. Inkrement bol získaný analýzou CFQ-R dát od pacientov vo veku 12+ rokov s genotypom F/MF. Ukazovateľ pľúcnej funkčnosti ppFEV1 bol v regresnom modeli zahrnutý ako kovariát, čím sa zabezpečil fixný účinok liečby na tento ukazovateľ. Aplikovanie prírastku DR zdôvodňuje potrebou zachytenia mimopľúcnych prínosov očistených o efekt liečby na ppFEV1. U pacientov na liečbe komparátorom LUMA/IVA inkrement utility aplikovaný nebol [1].
- **Dekrementy utilít z dôvodu AE a z dôvodu zvyšujúceho sa veku** nie sú v modeli aplikované.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** zdroj základných utilít pacientov vzhľadom na ich ppFEV1 a podstúpenie transplantácie pľúc. Štandardne však preferujeme hodnoty EQ-5D-3L v súlade s NICE [93]. Evidujeme diskusiu v NICE, podľa ktorej je preferované použiť hodnoty EQ-5D-3L z klinickej štúdie, a EAG použila vo svojom základnom scenári hodnoty EQ-5D-3L zo štúdie LUMA/IVA [43 (str. 1028)]. Hodnoty utilít sa zdajú byť príliš vysoké a približujúce sa utilítám všeobecnej populácie. V klinických štúdiách IVA/TEZA/ELE + IVA sa však kvalita života merala pomocou CFQ-R dotazníka, pretože podľa DR EQ-5D dotazník nie je schopný špecificky zachytiť zlepšenie pľúcnych funkcií pacienta a že dosiahnuté vysoké hodnoty utilít reflektujú adaptáciu pacientov na chronické ochorenie, ktorým trpia prakticky od narodenia [1, 43 (str. 1027)].
- **Akceptujeme** dekrement utilít z dôvodu výskytu PEx.
- **Neakceptujeme** použitie inkrementu utilít opatrovateľov pacientov mladších ako 18 rokov, ktorí sú liečení IVA/TEZA/ELE + IVA. Pri hodnotení splnenia podmienok nákladovej efektívnosti sa vychádza z pohľadu verejného zdravotného poistenia, teda z perspektívy platcu na základe §7 zákona 363/2011 Z. z. V slovenskom kontexte preto nemá byť v základnom scenári zohľadnený vplyv liečby na opatrovateľa [93]. Zmena má za následok zvýšenie váženého ICUR-u o 6,5-tis. €/QALY.
- **Neakceptujeme** špecifický inkrement utilít pre liečbu IVA/TEZA/ELE + IVA. Inkrement utilít sa štandardne na liečbu neaplikuje. Aplikovanie inkrementu je odôvodnené skôr vzťahovať na lepší zdravotný stav vyhodnotený na základe objektívnych ukazovateľov (ppFEV1, počet PEx, WAS a i.), ktoré liečba ovplyvňuje. Tie však v modeli už zahrnuté sú, preto nie je nutné započítavať tento inkrement. DR argumentoval, že inkrement na liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA bol aplikovaný kvôli mimopľúcny benefitom liečby. Tie by však vzhľadom na zdroj utilít (CFQ-R dotazník) už mali byť zachytené. Rovnaký prístup bol zvolený aj v zahraničí [44 (stať 3.17), 77 (str. 276), 78 (str. 107, 108, 115, 119)]. Neaplikovanie inkrementu zvyšuje vážený ICUR o 121,6-tis. €/QALY.
- **Akceptujeme** nezahrnutie disutilít z dôvodu AE. Výsledky bezpečnosti preukazujú dobrú tolerovateľnosť liečby, keďže väčšina AE bola miernej až strednej závažnosti (viac v časti 4.5). V predloženom nastavení sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie poklesu utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilítach považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Do modelu sme aplikovali vplyv nárastu veku na utility podľa Ary R. a Braziera E. (2010) [94]. EAG pokles utilít do svojho modelu rovnako zakomponovala [43 (str. 1027)]. Zapracovanie zvyšuje vážený ICUR o 19,5-tis. €/QALY.

5.2.6 Náklady

Ukončenie liečby

Do modelu vstupujú miery ukončenia liečby pozorované v klinických štúdiách IVA/TEZA/ELE + IVA a LUMA/IVA (Tabuľka 27). Po 2 rokoch už pacienti liečbu CFTR modulátormi neukončujú. Na BSC sú pacienti až do smrti [1].

Tabuľka 27: Ukončenie liečby

		F/F genotyp		F/MF	F/RF	F/G
		LUMA/IVA	I	I	I	I
Dĺžka sledovania v KŠ	2 – 5 rokov	24	24	24	24	24
	6 – 11 rokov	24	24	24	24	24
	12+ rokov	24	24	24	8	8
Ročná miera ukončenia liečby na pacienta	2 – 5 rokov	0,111	0,029	0,029	0,029	0,029
	6 – 11 rokov	0,064	0,033	0,036	0,033	0,033
	12+ rokov	0,102	0,025	0,022	0,049	0,049
Dĺžka sledovania v OLE	2 – 5 rokov	96	48	48	48	48
	6 – 11 rokov	96	144	144	144	144
	12+ rokov	96	192	192	96	96
Ročná miera ukončenia liečby na pacienta	2 – 5 rokov	0,029	0,031	0,031	0,031	0,031
	6 – 11 rokov	0,008	0,011	0,011	0,011	0,011
	12+ rokov	0,033	0,009	0,009	0,034	0,034

I - IVA/TEZA/ELE + IVA, KŠ - klinická štúdia, OLE - dlhodobá klinická štúdia

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**. V predloženom nastavení sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Adherencia pacientov na liečbe

DR modeluje dodržiavanie liečby IVA/TEZA/ELE + IVA a LUMA/IVA pacientmi na základe údajov z klinických štúdií s krátkodobým trvaním (8, resp. 24 týždňov). Po tomto období je ukončenie liečby nastavené pre všetkých pacientov na CFTR modulátoroch na 80 % (Tabuľka 28) [1, 43 (str. 991)]. Adherencia liečby na BSC nebola modelovaná. Bližšie sú nastavenia popísané vo FER [1].

Tabuľka 28: Adherencia na liečbe

		F/F genotyp		F/MF	F/RF	F/G
		LUMA/IVA	I	I	I	I
Dĺžka sledovania v KŠ	2 – 5 rokov	24	24	24	24	24
	6 – 11 rokov	24	24	24	24	24
	12+ rokov	24	24	24	8	8
Adherencia na liečbe z KŠ	2 – 5 rokov	99,2 %	99,5 %	99,5 %	99,5 %	99,5 %
	6 – 11 rokov	97,9 %	100,0 %	99,4 %	100,0 %	100,0 %
	12+ rokov	96,5 %	99,7 %	98,8 %	99,4 %	99,4 %
Dlhodobá adherencia na liečbe*		80,0 %	80,0 %	80,0 %	80,0 %	80,0 %

I - IVA/TEZA/ELE + IVA, KŠ - klinická štúdia

*rovnaká hodnota adherencie bola použitá bez ohľadu na vek a genotyp pacientov

Zdroj: [1, 43 (str. 991)]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** mieru dodržiavania liečby pozorovanú v klinických štúdiách.
- **Neakceptujeme** dlhodobú mieru dodržiavania liečby podľa DR. Pre dlhodobý horizont sme použili údaje o adherencii získané z krátkodobých klinických štúdií (Tabuľka 28 - Adherencia na liečbe z KŠ), kde bola pozorovaná minimálne 96,5 % adherencia na liečbe, čo by malo znižovať riziko bias spojené s prístupom DR k dodržiavaniu liečby v modeli. Klinický odborník konzultujúci pre NICE očakáva vysokú mieru dodržiavania liečby vzhľadom na rýchly úpadok zdravotného stavu bez liečby CFTR modulátormi [43 (str. 1022)]. Uvedená zmena zvyšuje výsledný vážený ICUR o 76,4-tis. €/QALY.

- **S neistotou akceptujeme** skutočnosť, že znížené dodržiavanie liečby v DR nastavení ovplyvňuje iba náklady, no nebolo aplikované na účinnosť liečby. Ani v NIHO nastavení nevieme aplikovať vplyv zníženého dodržiavania liečby na prínosy. Túto neistotu považujeme za nízku kvôli použitiu krátkodobých dát z klinických štúdií aj v dlhodobom horizonte v nastavení podľa NIHO.

Jednotkové náklady na lieky

DR v modeli aplikoval úhradu za najdrahšie balenie liekov Kaftrio (10 411,78 €) a Kalydeco (6 108,77 €) napriek tomu, že žiada o kategorizáciu viacerých balení s rôznymi úhradami (Tabuľka 3), a úhradu za najlacnejšie balenie lieku Orkambi (11 427,47 €), získanú zo ZKL k 04/2024. V modeli zapracoval predpoklad o erózii ceny za CFTR modulátory v dôsledku skončenia patentovej ochrany a príchodu generických liekov (49 % v 1. a 2. roku po strate exkluzivity). Za komparátor BSC náklady do modelu nevstupujú [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** výšku úhrady za lieky Kaftrio a Kalydeco. Toto nastavenie je **spojené s pozitívnou neistotou**, nakoľko DR v modeli aplikoval úhradu za najdrahšie balenia liekov Kaftrio a Kalydeco napriek tomu, že žiada o kategorizáciu viacerých balení s rôznymi úhradami (Tabuľka 3). Pri už kategorizovaných baleniach Kaftrio a Kalydeco sme zistili nižšiu úhradu podľa zmluvy o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement, MEA). Na jednu dvojkombináciu liekov Kaftrio a Kalydeco má byť podľa aktuálne platného podľa zoznamu liekov s úradne určenou cenou k 08/2024 aplikovaná zľava vo výške ■■■ € (viac v časti 3.6). V prípade zohľadnenia úhrad jednotlivých balení liekov v súlade s SPC by sme očakávali pokles celkových nákladov na Kaftrio a Kalydeco. Výšku pozitívnej neistoty nie je možné odhadnúť.
- **Neakceptujeme** náklady na balenia Kaftrio a Kalydeco u pacientov s genotypom F/MF liečených IVA/TEZA/ELE + IVA po dovŕšení 12 rokov. V súčasnosti sú na Slovensku kategorizované balenia liekov Kaftrio a Kalydeco určené na liečbu pacientov s genotypom F/F alebo F/MF starších ako 12 rokov. DR túto skutočnosť v modeli neaplikoval a nezohľadnil tak zníženú úhradu podľa dostupnej MEA zmluvy (viď bod vyššie). Model sme upravili. Zmena zníži vážený ICUR o ■■■ €/QALY.
- **Neakceptujeme** predpoklad o budúcej redukcii cien CFTR modulátorov po strate exkluzivity. Modelovanie erózie výšky úhrady je značne neisté a podhodnocuje modelované náklady na CFTR modulátory. Navyše DR svoj odhad o znížení cien nijako nevysvetľuje. V modeli sme tento predpoklad vynechali. Rovnaký postoj zaujala aj zahraničná agentúra CADTH [78 (str. 118), 78 (str. 285)]. Zmena zvyšuje vážený ICUR o 122,5-tis. €/QALY.
- **Akceptujeme** nezahrnutie nákladov na BSC. Predpokladáme zanedbateľnú úhradu v porovnaní s úhradou za Kaftrio a Kalydeco.
- Zistenú zníženú úhradu za liek Orkambi (LUMA/IVA) podľa MEA neaplikujeme vzhľadom na vylúčenie populácie pacientov s F/F genotypom z modelu (časť 5.2.2).

Náklady na následnú liečbu

Náklady na následnú liečbu v modeli nie sú zahrnuté. Za následnú liečbu DR považuje BSC. Pacienti v modeli liečení BSC neukončujú liečbu a zostávajú na BSC až do smrti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** nezahrnutie nákladov na BSC v následnej liečbe po ukončení liečby CFTR modulátormi (IVA/TEZA/ELE + IVA a LUMA/IVA). Nezahrnutie nákladov na následnú liečbu je v súlade s nezahrnutím nákladov na BSC v 1. línii.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na kategorizované balenie Kaftrio a Kalydeco u pacientov s genotypom F/MF liečených BSC a IVA/TEZA/ELE + IVA po dovŕšení 12 rokov. Podľa platného IO pre oba lieky sú takíto pacienti vhodní na liečbu IVA/TEZA/ELE + IVA a nie je dôvod, prečo by na ňu z BSC neprešli. Do modelu sme pridali úhrady za kategorizované balenia liekov Kaftrio a Kalydeco podľa platnej MEA zmluvy. U týchto pacientov sme zároveň modelovali rovnaký prínos, ako bol sledovaný v prípade pacientov liečených intervenciou (časť 5.2.4). Tieto zmeny znižujú vážený ICUR oproti základnému scenáru DR o ■■■ €/QALY.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

Ostatné náklady DR odvodil v samostatnom dokumente dodanom v rámci žiadosti (*Kvantifikácia nákladov na zdravotnú starostlivosť_Kaftrio Kalydeco F_any 2+*). DR pre určenie nákladov na monitorovanie liečby, manažment ochorenia (podľa závažnosti ochorenia deleného podľa ppFEV1 a po transplantácii pľúc) a nežiaducich udalostí použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva [95]. Náklady na farmakoterapiu pri manažmente ochorenia boli prevzaté zo ZKL k 04/2024. Náklady na hospitalizácie boli prepočítané podľa DRG skupín s využitím základnej sadzby za rok 2024 [96] a Katalógu prípadových paušálov pre rok 2024 [97]. Pri výpočte nákladu na výkon transplantácie pľúc (DRG kód: A03A, Transplantácia pľúc s UPV > 179 hodín) bola ponechaná relatívna váha za rok 2023, základná sadzba univerzitných nemocníc bola aplikovaná za rok 2024. DR uvádza, že v súčasnosti je pre tento výkon vykonávaná individuálna kalkulácia nákladov. K nákladu na transplantáciu pľúc DR prirátal pripočítateľnú položku s kódom 8r751.02. Jednotlivé úhrady a náklady sú uvedené vo FER a v uvedenom dokumente.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie.

- **Akceptujeme** náklady na výkon transplantácie pľúc, ktoré DR v modeli použil. Transplantácie pľúc sa na Slovensku nevykonávajú [98], no sú plne hrazené v rámci cezhraničnej zdravotnej starostlivosti, ktorá podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [99]. Neistá je však výška nákladu za výkon, nakoľko sa od roku 2024 kalkuluje individuálne. Neočakávame však, že by mala zmena nákladu veľký dopad na výsledný vážený ICUR, nakoľko nepredpokladáme výrazne odlišnú úhradu a ročne podstúpi transplantáciu málo pacientov (MZ SR odhaduje 10 ročne [98]).
- Ostatné náklady **akceptujeme**, neočakávame výrazný dopad na vážený ICUR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nepočíta s nákladmi navyše za nespotrebované balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Počet dávok v baleniach liekov Kaftrio, Kalydeco a Orkambi súhlasí s dĺžkou modelovaného 28-dňového cyklu, tzn. že za jeden cyklus pacient minie práve jedno balenie. Pri ročných cykloch pacient minie práve 13 balení.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

DR predložil komplexný ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier a aj výsledok prepočítava cez makro. Pri zmenách akýchkoľvek nastavení trvá prepočet viac ako 5 minút. Model považujeme za neštandardný. Overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom možné identifikovať.

Vo FER chýbajú alebo nie sú zrozumiteľné niektoré vysvetlenia nastavení, čo sťažuje ich overovanie. Zároveň DR cituje interné dokumenty, ku ktorým NIHO nemá prístup, alebo cituje publikácie, ktoré v zozname citácií chýbajú a nie sú tak dohľadateľné a overiteľné. DR rovnako nevysvetľuje odvodenie cieľovej populácie pre potreby modelovania dopadu na rozpočet.

5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme model dodaný v rámci žiadosti. Vážené výsledky voči štandardnej liečbe (BSC u F/MF, F/RF a F/G a LUMA/IVA u F/F populácie) sú uvedené v tabuľke nižšie. DR v modeli uvádza aj výsledky pre jednotlivé genotypy. Dvojkombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco nie je v základnom scenári nákladovo efektívna voči štandardnej liečbe s váženým ICUR vo výške ■-tis. €/QALY ani pri jednej z prahových hodnôt.

Tabuľka 29: Výsledky základného scenára podľa DR

	IVA/TEZA/ELE + IVA	Štandard liečby	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. štandard liečby
Prežívanie			
Roky života (nediskontované)	■	■	■
Priemerný vek v čase smrti	■	■	■
Mediánové predikované prežívanie	■	■	■
QALY (diskontované)	■	■	■
Náklady			
Lieky	■	■	■
Manažment liečby (mimo PEx)	■	■	■
Náklady na manažment PEx	■	■	■
Náklady spojené s transplantáciou pľúc	■	■	■
Manažment nežiaducich udalostí	■	■	■
Náklady na monitoring pacienta	■	■	■
Spolu	■	■	■
Prahová hodnota pre Kaftrio (10-násobok HDP)*		199 758,60 €/QALY	
Prahová hodnota pre Kalydeco (3-násobok HDP)*		59 927,58 €/QALY	
ICUR	■	■	■

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že kombinácia IVA/TEZA/ELE + IVA nie je voči komparátoru BSC v cieľovej populácii podľa NIHO nákladovo efektívna.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- V NIHO nastavení sme z modelu vylúčili celú populáciu pacientov s genotypom F/F (kvôli nepreukázanému komparatívne prínosu voči komparátoru LUMA/IVA) a populáciu pacientov s genotypom F/MF starších ako 12 rokov, nakoľko je týmto pacientom podľa súčasne platného IO liečba IVA/TEZA/ELE + IVA hrađená.
- Aplikovali sme najnovšie dostupné úmrtnostné tabuľky, t. j. z roku 2023.
- Pre odvodenie ročného poklesu ppFEV1 (bez vplyvu liečby CFTR modulátormi) sme u pacientov s genotypom F/RF zvolili celú populáciu pacientov namiesto pacientov s genotypom F/RF, ktorí nemajú mutáciu R1117H.
- Výšku dlhodobej redukcie poklesu ppFEV1 sme modelovali podľa EAG.
- Upravili sme výpočet pravdepodobnosti transplantácie pľúc a pravdepodobnosť úmrtia pacientov po transplantácii pľúc.
- V dlhodobom horizonte sme prínos liečby CFTR modulátormi na PEx nezahrnuli.
- Inkrement utilít opatrovateľov pacientov mladších ako 18 rokov sme nezahrnuli.
- Neaplikovali pre liečbu IVA/TEZA/ELE + IVA špecifický inkrement.
- V modeli sme aplikovali dekrement utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Upravili sme dlhodobé miery dodržiavania liečby u jednotlivých podskupín pacientov podľa mier pozorovaných v klinických štúdiách.
- V modeli sme neaplikovali predpoklad o redukcii úhrad za CFTR modulátory po strate exkluzivity.

- U pacientov s genotypom F/MF liečených IVA/TEZA/ELE + IVA sme po dovŕšení 12 rokov aplikovali úhradu za Kaftrio a Kalydeco podľa súčasne platnej MEA zmluvy.
- U pacientov s genotypom F/MF liečených BSC sme v bode dosiahnutia 12 rokov modelovali následnú liečbu IVA/TEZA/ELE + IVA s úhradou podľa súčasne platnej MEA zmluvy.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

V dôsledku stratenej orphan dezinácie je pre liek Kalydeco určená prahová hodnota 3-násobok HDP, t. j. 59 927,58 €/QALY. Pre liek Kaftrio s platnou orphan dezináciou je prahová hodnota stanovená na 199 758,60 €/QALY (10-násobok HDP; viac v časti 3.5). Kombinácia Kaftrio a Kalydeco dosiahla v NIHO nastavení vážený ICUR voči BSC v hodnotenej populácii pacientov (vek 2 rokov a starší s genotypom F/G a F/RF a vek 2 – 11 rokov s genotypom F/MF) na úrovni **816,5-tis. €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna (Tabuľka 30).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť **podľa prahovej hodnoty pre Kaftrio** môže byť maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za jedno balenie lieku:

- Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 411,78 €;
- Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 411,78 €;
- Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 10 099,22 €;
- Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 230,19 €;
- Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 230,19 €;
- Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 451,32 €.

Zľava na balenie tabliet Kaftrio a Kalydeco bola vypočítaná podľa nákladovo efektívnej úhrady oboch liekov (■■■ €, resp. ■■■ €) vypočítanej na základe vstupnej úhrady za Kaftrio 10 411,78 € a Kalydeco 5 230,19 €.

Kombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco nie je nákladovo efektívna **podľa prahovej hodnoty pre Kalydeco**, ■■■■.

Tabuľka 30: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Vážené výsledky	IVA/TEZA/ELE + IVA	BSC	IVA/TEZA/ELE + IVA vs. BSC
Prežívanie			
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
Priemerný vek v čase smrti	■■■	■■■	■■■
Mediánové predikované prežívanie	■■■	■■■	■■■
QALY (diskontované)	■■■	■■■	■■■
Náklady			
Lieky	■■■	■■■	■■■
Manažment liečby (mimo PEx)	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment PEx	■■■	■■■	■■■
Náklady spojené s transplantáciou pľúc	■■■	■■■	■■■
Manažment nežiaducich udalostí	■■■	■■■	■■■
Náklady na monitoring pacienta	■■■	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■	■■■
Prahová hodnota pre Kaftrio (10-násobok HDP)*		199 758,60 €/QALY	
Prahová hodnota pre Kalydeco (3-násobok HDP)*		59 927,58 €/QALY	
ICUR		816 476,71 €/QALY	

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tis. £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 31: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame, pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade za dvojkombináciu liekov Kaftrio a Kalydeco nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Farmako-ekonomický model je komplexný, čo sťažuje jeho overovanie a úpravu.
- DR v ekonomickom modeli používa výsledky ukazovateľov účinnosti pozorované u pacientov v jednej vekovej kategórii (zväčša starších pacientov vo veku 12 a viac rokov) pre celú genotypovú podskupinu. V niektorých prípadoch považuje výsledky získané u jednej genotypovej podskupiny prenesiteľné aj na iný genotyp. Tento prístup je vzhľadom na absenciu klinických dôkazov spojený s vysokou mierou neistoty napriek tomu, že bol v hodnotení akceptovaný.
- Znížené dodržiavanie liečby v modeli ovplyvňuje iba náklady na liečbu a neodzrkadľuje potenciálne zníženie prínosu.
- Do modelu vstupuje náklad za najdrahšie balenie liekov Kaftrio a Kalydeco. Nastavenie je spojené s neistotou, nakoľko pacienti počas svojho života užívajú rôzne sily liekov s rôznou úhradou (Tabuľka 3).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1 Zhrnutie dopadu na rozpočet

Podľa nákladovo efektívnej úhrady zistenej pri prahovej hodnote pre Kaftrio odhadujeme sumárnu úhradu VZP za dvojkombináciu liekov Kaftrio a Kalydeco v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme rovnako na ■ mil. €. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za stredne veľkú a spočíva najmä v odhade populácie.

Podľa prahovej hodnoty pre Kalydeco ■ dopad na rozpočet.

6.2 Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Cieľová populácia a odhad podielu na trhu

DR uvádza, že do analýzy dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) vstupuje populácia pacientov s CF s genotypom F/any (F/F, F/MF, F/RF, F/G) starších ako 2 roky s výnimkou pacientov s genotypom F/F a F/MF starších ako 12 rokov [1]. U tejto populácie je kombinácia Kaftrio a Kalydeco už kategorizovaná [49].

Výpočet populácie podľa DR je nasledovný:

- DR uvádza, že celkovo za rok 2021 je na základe údajov publikovaných v CF registri sledovaných 320 pacientov s CF, u ktorých je prevalencia F/F genotypu v rámci krajín EÚ v dolnom rozsahu [1].
- Na základe údajov z registra CF z roku 2021, ktoré boli prepočítané na rok 2023, a podľa hlásených počtov pacientov zo slovenských CF centier DR uvádza, že celkový počet pacientov s CF s mutáciou F/akákoľvek je 246 (Tabuľka 32).

Tabuľka 32: Počet pacientov s CF podľa CF registra a údajov z CF centier

Vek	F/F	F/MF	F/Gating	F/RF	F/nezaradené	Celkovo
0-1	4	4	-	-	-	8
2-5	15	4	-	-	1	20
6-11	21	11	1	4	6	43
12+	71	39	0	21	44	175
Celkovo	111	58	1	25	51	246

Zdroj: [1, odpoveď na žiadosť o súčinnosť č. 1]

- DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uvádza, že celkovú populáciu (250 pacientov) na rok, v ktorom sa predkladal FER, odvodil na základe dodatočného prospektívneho odhadu počtu novonarodených detí, ktoré neboli zahrnuté v registri z roku 2021 vrátane medziročného rastu. DR predpokladaný počet pacientov liečených IVA/TEZA/ELE + IVA je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 33).

Tabuľka 33: Predpokladaný počet pacientov liečených kombináciou Kaftrio a Kalydeco podľa DR

Populácia pacientov	Pacienti liečení na konci r. 2024	2025*	2026	2027	2028	2029
Penetrácia	-	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Pacienti vo veku 12 rokov a viac s genotypom F/F a F/MF	116	3	3	3	3	3
Pacienti vo veku 12 rokov a viac s iným genotypom F/any (F/RF, F/G)	9	58	2	2	2	2
Pacienti vo veku 6 až 11 rokov s akýmkoľvek genotypom F/any	1	48	3	3	3	3
Pacienti vo veku 2 až 5 rokov akýmkoľvek genotypom F/any	0	30	1	1	1	1
Celkovo liečení pacienti v danom roku	126	265	274	283	292	301

*DR predpokladaná vykonateľnosť rozšírenia indikačného obmedzenia od 01/2025

Zdroj: [1]

Za rok 2025 DR predpokladá postupnú penetráciu IVA/TEZA/ELE + IVA (v 1. cykle začne liečbu 15 % pacientov, v 2. cykle 65 % a v 3. cykle 20 % pacientov). V súčte DR predpokladá, že všetci pacienti vhodní na liečbu v prvom roku začnú s liečbou. Počas nasledujúcich rokov DR predpokladá 100 % penetráciu s nábehom na liečbu v prvom cykle na začiatku roka a nie priebežne počas roka (Tabuľka 33).

Nastavenie BIA

- DR predpokladal, že v prvom roku (rok 2025; predpokladaná zmena IO platná od 01/2025) pribudne celkovo 136 (58 + 48 + 30) pacientov, ktorí nespĺňajú súčasne platné IO (pacienti s genotypom F/any od 2 rokov s výnimkou pacientov s genotypom F/F a F/MF vo veku od 12 rokov; Tabuľka 33). Pacienti s genotypom F/F a F/MF vo veku 12 rokov a starší pribúdajú od 1. roku, v ktorom sa predpokladá zmena IO rovnomerne (Tabuľka 33; 3 pacienti ročne). V rokoch 2026 – 2029 DR predpokladá rovnomerný postupný ročný prírastok všetkých nových pacientov (Tabuľka 33). Vstup pacientov do modelu za daný rok je nastavený na jeho začiatok, tzn., že všetci noví pacienti vhodní na liečbu začnú s liečbou v 1. cykle daného roka a nie rovnomerne v jeho priebehu.
- DR používa prepočet na 28-dňové cykly, do výpočtov vstupuje dávkovanie podľa SPC [18, 19, 46]. Dávkovanie liekov Kaftrio, Kalydeco a Orkambi sa v modeli vzťahuje na hmotnosť pacienta, pretože sa predpokladá, že sa pacientom v modeli bude zvyšovať hmotnosť a podľa IO budú užívať iné balenia liekov.
- Do BIA vstupujú náklady na jednotlivé balenia podľa DR navrhovaných úhrad (Tabuľka 3), náklady na kategorizované balenia liekov Kaftrio, Kalydeco a Orkambi sú prevzaté zo ZKL 04/2024. Náklady na BSC v modeli nie sú zahrnuté. Výsledné náklady sú modelované pre všetky genotypy dokopy (F/any; komparátor pre F/F je liek Orkambi alebo BSC, pre ostatné genotypy je to iba BSC) podľa vekových kategórií (2 – 5 rokov, 6 – 11 rokov a 12+ rokov).
- Pomer komparátorov LUMA/IVA a BSC je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 34). Iba pacienti s genotypom F/F môžu byť v súčasnosti liečení Orkambi.

Tabuľka 34: Pomer komparátorov na trhu podľa DR

Populácia	Orkambi	BSC	Spolu	Podiel Orkambi
12 rokov a viac	0	58	58	0 %
6-11 rokov	21	27	48	44 %
2-5 rokov	15	15	30	50 %

Zdroj: [1]

- DR predpokladá, že počas sledovaného 5-ročného obdobia žiadny pacient neukončí liečbu IVA/TEZA/ELE + IVA ani LUMA/IVA.
- Adherencia na liečbe je v modeli nastavená na 100 %.

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Vzhľadom na odhadovanú vykonateľnosť zmeny IO v 01/2025 je odhadovaný dopad na rozpočet za roky 2025 – 2027 dopadom na rozpočet rozpočítaným na obdobia (Tabuľka 35).

Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR

	2025*	2026*	2027*	2028	2029
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	30	1	1	1	1
Počet pacientov z minulého roku	0	30	31	32	33
Spolu pacienti liečení v danom roku	30	31	32	33	34
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Pacienti na Orkambi	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Pacienti na BSC	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco (bez zmeny IO)	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Genotyp F/akákoľvek; 6 - 11 rokov					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	48	3	3	3	3
Počet pacientov z minulého roku	1	49	52	55	58
Spolu pacienti liečení v danom roku	49	52	55	58	61
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Pacienti na Orkambi	44 %	44 %	44 %	44 %	44 %
Pacienti na BSC	54 %	54 %	54 %	54 %	54 %
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco (bez zmeny IO)	2 %	2 %	2 %	2 %	2 %
Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	58	2	2	2	2
Počet pacientov z minulého roku	9	67	69	71	73
Spolu pacienti liečení v danom roku	67	69	71	73	75
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Pacienti na Orkambi	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Pacienti na BSC	87 %	87 %	87 %	87 %	87 %
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco (bez zmeny IO)	13 %	13 %	13 %	13 %	13 %
Náklady na Kaftrio a Kalydeco					
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov; Kaftrio	3 732 623 €	4 170 278 €	4 274 219 €	4 377 144 €	4 494 367 €
Genotyp F/akákoľvek; 6 - 11 rokov; Kaftrio	5 978 894 €	6 906 807 €	7 325 229 €	7 744 862 €	8 149 000 €
Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Kaftrio	8 332 437 €	9 226 264 €	9 493 692 €	9 761 120 €	10 028 548 €
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov; Kalydeco	2 189 994 €	2 407 841 €	2 421 182 €	2 432 385 €	2 438 499 €
Genotyp F/akákoľvek; 6 - 11 rokov; Kalydeco	3 187 197 €	3 669 716 €	3 877 583 €	4 085 216 €	4 295 837 €
genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Kalydeco	4 386 983 €	4 857 578 €	4 998 377 €	5 139 177 €	5 279 976 €
Spolu	27 808 129 €	31 238 485 €	32 390 281 €	33 539 904 €	34 686 227 €
Náklady na nahrádzanú liečbu**					
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov; Orkambi	2 048 374 €	2 302 679 €	2 377 011 €	2 451 346 €	2 525 766 €
Genotyp F/akákoľvek; 6 - 11 rokov; Orkambi	2 868 252 €	3 315 370 €	3 510 487 €	3 705 610 €	3 900 659 €

Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Orkambi	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Genotyp F/akákoľvek; 2 – 5 rokov; Kaftrio a Kalydeco	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Genotyp F/akákoľvek; 6 – 11 rokov; Kaftrio a Kalydeco	203 135 €	203 436 €	203 762 €	204 089 €	204 114 €
Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Kaftrio a Kalydeco	1 837 023 €	1 837 023 €	1 837 023 €	1 837 023 €	1 837 023 €
Spolu	6 956 784 €	7 658 509 €	7 928 284 €	8 198 067 €	8 467 562 €
Čistý dopad	20 851 345 €	23 579 976 €	24 461 997 €	25 341 837 €	26 218 665 €

*výsledky za roky 2025 – 2027 sú zároveň výsledkami rozpočítanými na obdobia vzhľadom na predpokladanú vykonateľnosť zmeny IO od 1/2025, **s nákladmi na BSC sa v modeli nepočíta

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Cieľová populácia a odhad podielu na trhu

- **S neistotou akceptujeme** odvodenie počtu pacientov vstupujúcich do modelu. DR vo FER ani v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 nevysvetlil, ako z odhadovaného počtu 250 pacientov za rok, v ktorom sa predkladá žiadosť (t. j. rok 2024), získal celkovo 265 liečených pacientov v roku 2025 (Tabuľka 33). Zároveň nevysvetlil odhad o počte pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL). Klinickí odborníci sa vo svojich vstupoch vyjadrili, že v plnej miere súhlasia s odhadovaným počtom pacientov DR, ktorý čerpal zo slovenského registra pacientov s CF. Odhad sme preto akceptovali.
- **Neakceptujeme** populáciu vstupujúcu do BIA. Vzhľadom na súčasné IO sme do výsledných nákladov nezahrnuli náklady na pacientov vo veku 12 rokov a starších s genotypom F/F a F/MF začínajúcich liečbu. Ďalej sme na základe nepreukázaného prínosu liečby IVA/TEZA/ELE + IVA voči LUMA/IVA z modelu vylúčili všetkých pacientov s genotypom F/F (viac v časti 4.6.4). Výsledná populácia je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 36).

Tabuľka 36: Populácia pacientov podľa NIHO

Populácia pacientov	Pacienti liečení na konci r. 2024	2025*	2026	2027	2028	2029
Penetrácia	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL)						
Pacienti vo veku 12 rokov a viac s genotypom F/RF, F/G	9	58	-	-	-	-
Pacienti vo veku 6 až 11 rokov s genotypom F/MF, F/RF, F/G	1	27	-	-	-	-
Pacienti vo veku 2 až 5 rokov s genotypom F/MF, F/RF, F/G	0	15	-	-	-	-
Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL)						
Pacienti vo veku 12 rokov a viac s genotypom F/RF, F/G	-	-	2	2	2	2
Pacienti vo veku 6 až 11 rokov s genotypom F/MF, F/RF, F/G	-	-	2	2	2	2
Pacienti vo veku 2 až 5 rokov s genotypom F/MF, F/RF, F/G	-	-	1	1	1	1
Celkový počet pacientov liečených v danom roku						
	10	110	115	120	125	130

*odhadovaná vykonateľnosť zmeny IO od 01/2025

Zdroj: NIHO nastavenie spracované podľa vstupov od DR

- **Neakceptujeme** postupný nábeh na liečbu IVA/TEZA/ELE + IVA v prvom roku (rok 2025) podľa DR. Podľa diskusie nižšie sme model upravili, aby pacienti s liečbou začínali postupne, avšak rovnomerne počas celého roka a nie iba počas prvých 3 cyklov.

Nastavenie modelu dopadu na rozpočet

- **Akceptujeme** použitie 28-dňových cyklov, nezahrnutie nákladov na BSC v súlade s FEM a modelovanie starnutia pacientov v modeli, čo sa prejaví zmenou úhrady užívaného balenia. Uvedené nastavenia sme v NIHO nastavení ponechali.
- **Akceptujeme** 100 % adhérenciu na liečbe IVA/TEZA/ELE + IVA. Vo FEM bola najnižšia pozorovaná adhérenca na liečbe 98,8 % (Tabuľka 28). Pre zjednodušenie akceptujeme použitie 100 % adhérencie na liečbe.
- **Akceptujeme** predpoklad o vykonateľnosti rozšírenia IO od 01/2025.
- **Neakceptujeme** nastavenie DR, podľa ktorého všetci pacienti začnú liečbu v 1. cykle daného roka. Model sme upravili, aby pacienti začínali s liečbou z hľadiska cyklov rovnomerne naprieč celým rokom a nie len v 1. cykle daného roka.
- **Neakceptujeme** úhradu za kategorizované balenia liekov Kaftrio a Kalydeco. Do modelu sme pri pacientoch vo veku 12 rokov a starších s genotypom F/MF žiadnu úhradu na balenia liekov Kaftrio a Kalydeco neaplikovali, nakoľko títo pacienti už spĺňajú aktuálne platné IO, a teda náklady na ich liečbu by do BIA nemali vstupovať. Zmena bola zapracovaná u pacientov vstupujúcich do modelu vo veku 6 – 11 rokov. Pri 5-ročnom sledovaní nie je možné, aby pacient začínajúci s liečbou vo veku 2 – 5 rokov dovŕšil 12 rokov. Rovnako sme zníženú úhradu nezahrnuli ani pri pacientoch 12+ rokov, ktorí spĺňajú súčasne platné IO, pretože boli z BIA vylúčení. Na základe údajov od DR (Tabuľka 32) sme identifikovali, že 50 % pacientov vo veku 6 – 11 rokov (s vylúčením genotypu F/F) má genotyp F/MF (11 z 22). Tento pomer sme využili v modeli. Použitie navrhovaných úhrad za ostatné balenia v modeli **akceptujeme**.
- **Neakceptujeme** pomer komparátorov podľa DR. V NIHO nastavení sú všetci pacienti v prípade neakceptovania zmeny IO liečenia BSC, nakoľko na LUMA/IVA môžu byť v súčasnosti liečení iba pacienti s genotypom F/F, o ktorých v BIA neuvažujeme.
- **Neakceptujeme** predpoklad DR o neukončovaní liečby. Ukončenie liečby v NIHO nastavení bolo modelované v súlade s prístupom vo FEM (časť 5.2.6 Ukončenie liečby). Pre potreby BIA bola aplikovaná ročná miera ukončenia liečby prerátaná na 28-dňový cyklus po dobu 2 rokov. Po 2 rokoch na liečbe pacienti neukončujú liečbu. Zdrojom pre NIHO nastavenie sú dáta pacientov s genotypom F/MF pozorované počas post-akútnej fázy, tzn. počas sledovania v dlhodobých klinických štúdiách (Tabuľka 37).

Tabuľka 37: Miera ukončenia liečby

	Genotyp F/MF	Genotyp F/RF	Genotyp F/G	Vstup do BIA	
				Ročná miera	Prerátaná na cyklus
2 – 5 rokov	0,031	0,031	0,031	0,031	0,002419427
6 – 11 rokov	0,011	0,011	0,011	0,011	0,00085048
12+ rokov	0,009	0,034	0,034	0,009	0,0006952

Zdroj: [1]

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. **podľa prahovej hodnoty pre Kaftrio**, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za dvojkombináciu liekov Kaftrio a Kalydeco v tretí rok vo výške ■ mil. €, čo zároveň predstavuje čistý dopad na rozpočet, nakoľko náklady na BSC v BIA nie sú modelované. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za stredne veľkú a spočíva najmä v odhade populácie. Dopad na rozpočet na prvé tri roky je zhodný s dopadom na rozpočet podľa obdobia, pretože odhadovaná vykonateľnosť zmeny IO pripadá na 01/2025 (Tabuľka 38).

Podľa prahovej hodnoty pre Kalydeco ■

■ dopad na rozpočet.

Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

	2025*	2026*	2027*	2028	2029
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	15	1	1	1	1
Počet pacientov z minulého roku	0	15	15	16	17
Spolu pacienti liečení v danom roku	15	16	16	17	18
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco	100%	100%	100%	100%	100%
Pacienti na Orkambi	0%	0%	0%	0%	0%
Pacienti na BSC	100%	100%	100%	100%	100%
Genotyp F/akákoľvek; 6 - 11 rokov					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	27	3	3	3	3
Počet pacientov z minulého roku	1	28	31	34	37
Spolu pacienti liečení v danom roku	28	31	34	37	40
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco	100%	100%	100%	100%	100%
Pacienti na Orkambi	0%	0%	0%	0%	0%
Pacienti na BSC	100%	100%	100%	100%	100%
Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov					
Počet pacientov začínajúcich liečbu	58	2	2	2	2
Počet pacientov z minulého roku	9	67	69	70	72
Spolu pacienti liečení v danom roku	67	69	71	72	74
Pacienti na Kaftrio a Kalydeco	100%	100%	100%	100%	100%
Pacienti na Orkambi	0%	0%	0%	0%	0%
Pacienti na BSC	100%	100%	100%	100%	100%
Náklady na Kaftrio a Kalydeco (požadované úhrady)					
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov; Kaftrio	1 082 727 €	2 032 963 €	2 098 310 €	2 200 413 €	2 314 789 €
Genotyp F/ akákoľvek; 6 - 11 rokov; Kaftrio	2 051 440 €	3 740 154 €	3 791 897 €	3 835 290 €	3 847 134 €
Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Kaftrio	5 361 153 €	9 015 309 €	9 218 360 €	9 469 956 €	9 732 592 €
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov; Kalydeco	635 254 €	1 182 554 €	1 198 603 €	1 234 801 €	1 273 575 €
Genotyp F/akákoľvek; 6 - 11 rokov; Kalydeco	1 093 571 €	1 990 882 €	2 012 150 €	2 028 323 €	2 030 864 €
Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Kalydeco	2 822 618 €	4 746 511 €	4 853 416 €	4 985 880 €	5 124 157 €
Spolu	13 046 762 €	22 708 375 €	23 172 737 €	23 754 664 €	24 323 111 €
Náklady na Kaftrio a Kalydeco (nákladovo efektívne úhrady)					
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov; Kaftrio	■	■	■	■	■
Genotyp F/ akákoľvek; 6 - 11 rokov; Kaftrio	■	■	■	■	■
Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Kaftrio	■	■	■	■	■
Genotyp F/akákoľvek; 2 - 5 rokov; Kalydeco	■	■	■	■	■
Genotyp F/akákoľvek; 6 - 11 rokov; Kalydeco	■	■	■	■	■

Genotyp F/RF, F/G; 12+ rokov; Kalydeco	■	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■	■
Náklady na nahradzanú liečbu**	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Čistý dopad (požadované úhrady)	13 046 762 €	22 708 375 €	23 172 737 €	23 754 664 €	24 323 111 €
Čistý dopad (nákladovo efektívne úhrady)	■	■	■	■	■

*výsledky za roky 2025 – 2027 sú zároveň výsledkami rozpočítanými na obdobia vzhľadom na predpokladanú vykonateľnosť zmeny IO od 1/2025, **s nákladmi na BSC sa v modeli nepočíta

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1 Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Dostupné klinická dáta preukazujú prínos kombinácie IVA/TEZA/ELE + IVA v zlepšení pľúcnych funkcií, nižšej miere PEx a kvalite života. Väčšina dostupných dôkazov je však získaná z jednoramenných pivotných alebo OLE štúdií. Iba jedna štúdia poskytuje komparatívne výsledky voči komparátoru BSC (reprezentované placebo). U mladších pacientov s genotypom F/MF vo veku 2 – 5 rokov neexistuje klinický dôkaz o komparatívnej účinnosti IVA/TEZA/ELE + IVA voči BSC. U pacientov s genotypom F/RF a F/G vo veku 2 – 11 rokov dokonca neexistuje žiadna klinická štúdia dokazujúca klinický prínos liečby IVA/TEZA/ELE + IVA v tejto populácii. Vzhľadom na etiológiu ochorenia predpokladáme, že klinický prínos intervencie preukázaný u starších pacientov by bol pozorovaný aj u mladších pacientov. Komparatívne výsledky voči komparátoru LUMA/IVA v populácii pacientov s genotypom F/F vo veku 2 – 11 rokov neboli DR dodané. NIHO preto navrhuje úpravu indikačného obmedzenia, aby nebola liečba IVA/TEZA/ELE + IVA týmto pacientom hrazená.

Implementácia kombinácie liekov Kaftrio a Kalydeco negeneruje potenciálne straty na zdraví pacientov. Väčšina vyskytujúcich sa nežiaducich udalostí v štúdiách bola menej závažného stupňa. Zároveň v dôsledku liečby nedošlo k úmrtiu žiadneho pacienta. U pacientov liečených ivakaftorom, najmä v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, bola hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a pokusu o samovraždu), ktorá sa zvyčajne vyskytla do troch mesiacov od začiatku liečby a u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze [18, 19]. Etickou prekážkou môže byť skutočnosť, že liek má byť podľa navrhovaného IO podávaný iba pacientom so špecifickým genotypom, tzn. pacientom s prítomnou F508del. V súčasnosti prebiehajú klinické skúšania liečby IVA/TEZA/ELE + IVA u pacientov starších ako 6 rokov bez prítomnej F508del mutácie [100, 101].

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Obaja odborníci sa zhodli, že kategorizácia kombinovanej liečby Kaftrio a Kalydeco u pacientov mladších ako 12 rokov a u pacientov starších ako 12 rokov, ktorí majú genotyp F/akákoľvek mutácia *CFTR* (nie iba F/F a F/MF genotyp, ako je tomu doteraz) vyrieši etickú výzvu, s ktorou sa v dnešnej dobe slovenskí lekári potýkajú. Uvádzajú, že lekár má dostatok informácií o účinnej liečbe, ale všetkých svojich pacientov nemôže liečiť na základe poznatkov modernej medicíny založenej na dôkazoch a podľa svojho najlepšieho presvedčenia. Klinická odborníčka B dodáva, že výzvou pre lekára je zdôvodnenie nedostupnosti tejto liečby zo zdrojov VZP pacientom nespĺňajúcim aktuálne IO a ich rodinám vzhľadom na jej dostupnosť pre pacientov starších ako 6 rokov s genotypom F/akákoľvek mutácia *CFTR* vo všetkých okolitých krajinách.

7.1.3 Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie hodnotenej liečby ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Obaja odborníci uviedli, že všetci pacienti s CF s aspoň jednou mutáciou F508del vo veku od 2 rokov sú na hodnotenú liečbu vhodní a že neexistuje žiadna podskupina z vyššie uvedenej populácie, ktorá by na liečbu neodpovedala. Dodali, že v súčasnosti nie všetci pacienti s CF majú štandardne hradenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov.

SAZCH uviedla, že na hodnotenú liečbu nie sú vhodní pacienti podľa SPC, t. j. pacienti po transplantácii pľúc alebo pacienti s ochorením pečene. Rovnako uvádzajú, že k hodnotenej liečbe nemajú prístup pacienti, ktorí sú podľa EMA schválených indikácií vhodní na liečbu. Dodávajú, že v kategórii 6+ rokov, genotyp F/lubovoľná mutácia (subpopulácia pacientov podľa DR navrhovaného IO), sme jedinou krajinou EÚ, ktorá liečbu *CFTR* modulátormi neposkytuje a máme pacientov v kritickom stave čakajúcich na liek.

7.2 Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Odborníci uvádzajú, že pacient s CF si vyžaduje komplexnú starostlivosť a liečbu, ktorá je v kompetencii Centier CF. Špecialista v CF Centre indikuje symptomatickú liečbu pacienta s CF, po splnení indikačných kritérií aj liečbu *CFTR* modulátormi. Z toho vyplýva, že liečba (symptomatická – BSC alebo *CFTR* modulátory – IVA/TEZA/ELE + IVA resp. LUMA/IVA u pacientov s F/F genotypom) nemá vplyv na organizačnú záťaž na pacienta a CF Centrum.

CFTR modulátory Kaftrio, Kalydeco aj Orkambi sa užívajú denne perorálne vo forme tabliet alebo granulátu (viď Tabuľka 2 pre Kaftrio a Kalydeco a časť 0 pre Orkambi). Záťaž na pacienta by sa teda kvôli rovnakému typu podania nemala meniť. V porovnaní s BSC (symptomatická liečba) je možné uvažovať o zníženej záťaži na pacienta. Podľa SAZCH dochádza u pacientov liečených *CFTR* modulátormi k zlepšeniu pľúcnych funkcií, zníženej potrebe antibiotickej liečby spojenej s hospitalizáciou (súčasť symptomatickej liečby), ústupu zápalov, či zníženej potrebe tráviacich enzýmov (súčasť symptomatickej liečby) alebo inzulínu.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť kombinovaná liečba liekmi Kaftrio a Kalydeco indikovaná pacientom vo veku viac ako 2 roky s genotypom F/akákoľvek mutácia *CFTR* génu (podrobnejšie v časti 3.8).

Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou po transplantácii pľúc. Hradenú liečbu môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra pre liečbu cystickej fibrózy. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Obaja odborníci sa vyjadrili, že liečbu hodnotenými liečivami môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra CF podľa kritérií uvedených v SPC príslušného lieku. Podmienkou pre indikovanie liečby je validovanou metódou genotypizácie potvrdená prítomnosť 2 mutácií a predchádzajúci súhlas poisťovne. Dodávajú, že pacientom po transplantácii pľúc liečba hodnotenými liekmi nebude hradená.

7.3 Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

SAZCH očakáva zastavenie progresie ochorenia a s tým spojenú zníženú potrebu symptomatickej liečby, predĺženie a skvalitnenie života. Uvádzajú, že pacienti sú schopní vrátiť sa do školy či práce alebo založiť si rodinu.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

Z návrhu limitovania indikácie na vybrané centrá (časť 3.2.1) vyplýva, že súčasní slovenskí pacienti môžu mať potenciálne obmedzenú dostupnosť liečby v špecializovaných centrách. Kritickým je väčšina územia Slovenska, nakoľko liečba má byť indikovaná v CF centrách lokalizovaných v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach.

Podľa vstupu SAZCH majú pacienti v súčasnosti dobrý prístup k symptomatickým terapiám vo všetkých regiónoch.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

SAZCH uvádza, že na základe skúseností z klinickej praxe má hodnotená liečba veľký dopad na prežitie pacienta; predpokladajú, že pacient môže žiť normálny život desiatky rokov a nie v priemere 22 rokov. Pacient už ďalej nepotrebuje opatrovateľa a môže sa vrátiť do práce/školy. V prípade starostlivosti o maloletého, kedy väčšinou ostáva s dieťaťom doma jeden z rodičov, sa rodič môže vrátiť do práce. Pacienti sa začleňujú do spoločnosti, niektorí si zakladajú rodiny. Pacient rovnako nepotrebuje symptomatickú liečbu v takej miere ako predtým. Rozdiely medzi pacientmi s rovnakým genotypom v rovnakom veku, ktorí užívajú liečbu, a tými, ktorí nie, je drastický.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by podľa SAZCH mali byť dôkladne informovaní o užívaní liekov (nutnosť užívať lieky s jedlom bohatým na tuky) a liekových či potravinových interakciách (nevhodné je súbežné užívanie so silnými inhibítormi CYP3A, nutnosťou je vyhýbanie sa potravinám a nápojom, ktoré obsahujú grep).

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

IVA/TEZA/ELE aj IVA sa podľa SPC môže podávať deťom od 2 rokov a dospelým pacientom. V prípade tehotenstva je lepšie sa užívaníu liekov vyhnúť. Konzultácia s lekárom má pacientke pomôcť rozhodnúť sa, čo je v jej najlepšom záujme a záujme jej dieťaťa. Prípadné dojčenie má byť tiež lekárom a pacientom zvažované, nakoľko IVA/TEZA/ELE aj IVA sa vylučuje do materského mlieka. Kombinovaná liečba Kaftrio a Kalydeco sa neodporúča u pacientov s ťažkou a stredne ťažkou poruchou pečene. Liečba pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene sa má zvažovať jedine pri jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká [18, 19].

7.4 Právne aspekty

7.4.1 Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby

navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2 Udelenie súhlasu za neplnoleté a pre rozhodovanie nespôsobilé osoby (I0034)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov a spočívajú vo vymedzení pojmu neplnoletá a nespôsobilá osoba, ako i okruhu osôb, ktoré môžu byť o zdravotnom stave neplnoletého či nespôsobilého informované a za akých podmienok. Cieľom by malo byť uchopenie problematiky jednania za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za neplnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možnosti právnej ochrany takýchto osôb.

7.4.3 Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Mgr. Zuzana Katona, PhD.
Ing. Martin Schoeller, PhD.
MUDr. Matej Palenčár
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
	Odborníčka B:	MUDr. Marta Hájková, CSc., MPH

Pacientske organizácie: Slovenská aliancia zriedkavých chorôb: Ing. Peter Štepánek

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Katona Z., Schoeller M., Palencar M., Seliga L.: Liečivá ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (Kaftrio) v kombinácii s ivakaftorom (Kalydeco), na liečbu pacientov s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 70; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor pre lieky Kaftrio a Kalydeco a jeho prílohy; ID konania 32704 – 32711, typ A1N a ZM; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/32704>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] MZ SR; Schválené nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [3] SAZCH; Slané deti. Dostupné 04/2024 z odkazu: <https://sazch.sk/slane-deti/>
- [4] Foltánová T. MODERNÁ LIEČBA cystickej fibrózy na Slovensku stále chýba. Lekárnicke listy, 2019; dostupné 04/2024 z odkazu: https://sazch.sk/wp-content/uploads/2020/01/Leka%CC%81rnicke%CC%81-listy-12_2019-1.pdf
- [5] UpToDate; Simon RH, Chmiel JF, Hoppin AG. Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators; dostupné 04/2024 z odkazu: [Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators - UpToDate](#)
- [6] UpToDate; Katkin JP, Chmiel JF and Hoppin AG. Cystic Fibrosis: Genetics and pathogenesis. Last updated Mar 04 2024; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis>
- [7] ECFSPR; European Cystic Fibrosis Society Patient Registry; Introduction – interaktívna mapa; dostupné 04/2024 z odkazu: [Introduction | European Cystic Fibrosis Society \(ECFS\)](#)
- [8] ECFSPR; European Cystic Fibrosis Society Patient Registry ECFSPR Annual Report 2022, Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Rens J et al, 2024. dostupné 06/2024 z odkazu: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
- [9] NHS; Overview Cystic fibrosis; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.nhs.uk/conditions/cystic-fibrosis/>
- [10] Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. Mol Biol Cell. 2016;27(3):424-433. doi:10.1091/mbc.E14-04-0935.
- [11] Cystic Fibrosis Foundation; Types of CFTR mutations; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations>
- [12] Foil KE, Powers A, Raraigh KS, Wallis K, Southern KW, Salinas D. The increasing challenge of genetic counseling for cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019;18(2):167-174. doi:10.1016/j.jcf.2018.11.014.
- [13] Hovancová M. WILSONOVA CHOROBA, CYSTICKÁ FIBRÓZA, DEFICIT ALFA-1-ANTITRYPSÍNU. ČO ICH SPÁJA?; Unilabs; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.unilabs.sk/clanky-invitro/wilsonova-choroba-cysticka-fibroza-deficit-alfa-1-antitrypsinu-co-ich-spaja>
- [14] Slovenská pneumologická a ftizeologická spoločnosť; Centrá pre liečbu cystickej fibrózy na Slovensku; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.spfs.sk/centra-pre-liecbu-cystickej-fibrozy>
- [15] UpToDate; Katkin JP, Chmiel JF and Hoppin AG. Cystic Fibrosis: Clinical manifestation and diagnosis. Last updated Mar 07 2023; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- [16] Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2023;22(1):17-30. doi:10.1016/j.jcf.2022.10.002.
- [17] Trikafta, Vertex; How trikafta works? Dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.trikafta.com/how-trikafta-works>
- [18] EMA; Kaftrio: Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_sk.pdf
- [19] EMA; Kalydeco: Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_sk.pdf
- [20] EMA; Kaftrio; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
- [21] EMA; Kaftrio; Summary of opinion; ; dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kaftrio-x-08-g_en.pdf
- [22] EMA; Kaftrio – granulát; Summary of opinion; EMA/344229/2023; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/kaftrio>
- [23] EMA; EU/3/18/2116: Orphan designation for the treatment of cystic fibrosis; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2116>
- [24] Kalydeco; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
- [25] EMA; Kalydeco - tablety; Summary of opinion; EMA/590546/2021; dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-kalydeco-ii-96_en.pdf
- [26] EMA; Kalydeco - granulát; Summary of opinion; EMA/405326/2023; dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kalydeco-x-114-g_en.pdf
- [27] EMA; Kalydeco; EU/3/08/556: Orphan designation for the treatment of cystic fibrosis; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-08-556>
- [28] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2024 – 31.5.2024; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202405>
- [29] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27599 – typ ZM – Kaftrio (ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor) dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27599>

- [30] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27600 – typ ZM – Kalydeco (ivakaftor) dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27600>
- [31] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27601 – typ A1N – Kaftrio (ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor) dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27601>
- [32] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27602 – typ A1N – Kalydeco (ivakaftor) dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27602>
- [33] Bačík A.; Kozák D.; Palenčár M.: Liečivo ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (Kaftrio) v kombinácii s ivakaftorom (Kalydeco), na liečbu pacientov s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 38; 2023; Bratislava: NIHO. dostupné 04/2024 z odkazu: <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [34] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27599 – typ ZM – Kaftrio (ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor); Detail konania o námietkach. ID námietky N 1095; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionDetails/664>
- [35] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27600 – typ ZM – Kalydeco (ivakaftor); Detail konania o námietkach. ID námietky N 1094; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionDetails/663>
- [36] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27601 – typ A1N – Kaftrio (ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor); Detail konania o námietkach. ID námietky N 1093; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionDetails/662>
- [37] MZ SR; Ministerstvo zdravotníctva SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov; ID konania 27602 – typ A1N – Kalydeco (ivakaftor); Detail konania o námietkach. ID námietky N 1092; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionDetails/661>
- [38] NHS England; NEWS: Landmark NHS deal to open up access to life-changing cystic fibrosis drug; 21 August 2020; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.england.nhs.uk/2020/08/landmark-nhs-deal-to-open-up-access-to-life-changing-cystic-fibrosis-drug/>
- [39] VERTEX; News & Events: Vertex Announces Expansion of Reimbursement Agreement With NHS England to Include KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) in Combination With KALYDECO® (ivacaftor); Jun 30, 2020 dostupné 04/24 z odkazu: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-expansion-reimbursement-agreement-nhs-england>
- [40] NHS England: News: ‘Miracle’ Cystic Fibrosis treatment for children on the NHS; 12 January 2022; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.england.nhs.uk/2022/01/miracle-cystic-fibrosis-treatment-for-children-on-the-nhs/>
- [41] NICE; Data collection agreement; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>
- [42] NICE; Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis [ID3834]; In development [GID-TA11187]; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11187>
- [43] NICE CP; Multiple Technology Appraisal Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor– ivacaftor for treating cystic fibrosis [ID3834] Committee Papers, Nov 2023; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11187/documents/committee-papers>
- [44] NICE; Draft guidance consultation Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor ivacaftor for treating cystic fibrosis; Oct 2023; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11187/documents/draft-guidance>
- [45] SÚKL; správni řízení k lieku Kaftrio; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=kaftrio&data%5Bcode%5D=&data%5B atc%5D=&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>
- [46] EMA; Orkambi: Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_sk.pdf
- [47] 2 – 5 rokov; CADTH Recommendation and Reasons; CADTH Reimbursement Recommendation Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta) For the treatment of cystic fibrosis in patients aged 2 and older who have at least one F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Dec 2023. Dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor-0>
- [48] 6+ rokov; CADTH Recommendation and Reasons; CADTH Reimbursement Recommendation Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta) Treatment of cystic fibrosis in patients aged 6 years and older who have at least 1 F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. July 2022. Dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>
- [49] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2024 – 31.5.2024, časť B: Indikačné obmedzenia; dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202405>
- [50] EMA; Symkevi: Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_sk.pdf
- [51] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2024 – 31.5.2024, dostupné 04/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202405>
- [52] VX20-445-111 (NCT04537793); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537793>

- [53] VX20-445-111B; Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(1):59-67. doi:10.1164/rccm.202301-0084OC
- [54] VX20-445-112 (NCT05153317); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153317>
- [55] VX18-445-106 (NCT03691779); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779>
- [56] VX18-445-106; Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-1532. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC
- [57] VX19-445-107 (NCT04183790); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790>
- [58] VX19-445-107; Wainwright C, McColley SA, McNally P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥ 6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(1):68-78. doi:10.1164/rccm.202301-0021OC.
- [59] VX19-445-116 (NCT04353817); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353817>
- [60] VX19-445-116; Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1361-1369. doi:10.1164/rccm.202202-0392OC
- [61] VX20-445-119 (NCT04545515); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545515>
- [62] VX18-445-104 (NCT04058353); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058353>
- [63] VX18-445-104 ; Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021;385(9):815-825. doi:10.1056/NEJMoa2100665.
- [64] VX18-445-110 (NCT04058366); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058366>
- [65] American Thoracic Society, Quality of life resources; Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ); Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R). dostupné 05/2024 z odkazu: <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/cfq-cfq-r.html>
- [66] VX20-445-112; Goralski JL, Daines CL, Pittman J. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 2 Years and Older With Cystic Fibrosis and At Least One F508del Allele: 48-week Results of an Open-Label Extension Study. 137; Presented at the 37th Annual North American Cystic Fibrosis Conference of the Cystic Fibrosis Foundation, Phoenix, AZ, USA, 2-4 November 2023.; dostupné 06/2024 od DR v rámci odpovědi na výzvu č. 1.
- [67] VX20-445-119; Wainwright C, Davies JC, Legg J et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Ages 6 Years and Older With Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Open-Label Extension Study. PW4.8; Presented at the 26th Deutsche Mukoviszidose Tagung; 23-25 November 2023; Würzburg, Germany; dostupné 06/2024 od DR v rámci odpovědi na výzvu č. 1.
- [68] VX18-445-110; Chmiel J, Barry J, Colombo C. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR and a Gating or Residual Function Mutation. P185; Presented at the 36th Annual North American Cystic Fibrosis Conference; November 3-5, 2022; Philadelphia, PA; dostupné 06/2024 od DR v rámci odpovědi na výzvu č. 1.
- [69] VX20-445-111; Clinical Study Protocol: A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age; Vertex Study Number: VX20-445-111 EudraCT Number: 2020-002251-38 Date of Protocol: 21 October 2021 (Version 3.0); dostupné 05/2024 z odkazu: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/93/NCT04537793/Prot_000.pdf
- [70] VX18-445-106; Clinical Study Protocol A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Vertex Study Number: VX18-445-106 EudraCT Number: 2018-001695-38 Date of Protocol: 18 December 2019 (Version 3.0); dostupné 05/2024 z odkazu: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT03691779/Prot_000.pdf
- [71] Wainwright C, McColley SA, McNally P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥ 6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(1):68-78. doi:10.1164/rccm.202301-0021OC.
- [72] VX19-445-116; Clinical Study Protocol A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) Vertex Study Number: VX19-445-116 EudraCT Number: 2019-003554-86; Date of Protocol: 18 December 2019 (Version 1.0); dostupné 05/2024 z odkazu: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/17/NCT04353817/Prot_000.pdf
- [73] VX18-445-104; Clinical Study Protocol: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes); Vertex Study Number: VX18-445-104 EudraCT Number: 2018-002835-76 Date of Protocol: 02 December 2019 (Version 2.0).
- [74] VX18-445-110; Clinical Study Protocol: A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes); Vertex Study Number: VX18-445-110 EudraCT Number: 2019-000833-57. Date of Protocol: 30 May 2019 (Version 1.0); dostupné 05/2024 z odkazu: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/66/NCT04058366/Prot_000.pdf
- [75] SÚKL 6+ rokov; Hodnotící zpráva o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravu určeného pro léčbu vzácného onemocnění KAFTRIO; spisová značka SUKLS155130/2022; dostupné 07/2024 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS155130%2F2022>

- [76] Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kiriara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009;135(6):1610-1618. doi:10.1378/chest.08-1190
- [77] CADTH 6+ rokov; CADTH Reimbursement Review Elexacaftor-Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta) Sponsor: Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated Therapeutic area: Cystic fibrosis, F508del-CFTR mutation, 6 years and older; dostupné 06/2024 z odkazu: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0710-Trikafta_combined.pdf
- [78] CADTH 2 – 5 rokov; CADTH Reimbursement Review Elexacaftor-Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta) Sponsor: Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated Therapeutic area: Cystic fibrosis, F508del CFTR mutation, 2 to 5 years; dostupné 06/2024 z odkazu: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0776-Trikafta-Combined-Report.pdf>
- [79] VX14-661-108 (NCT02565914); dostupné 06/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565914>
- [80] VX08-770-102 (NCT00909532); dostupné 06/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909532>
- [81] VX12-770-111 (NCT01614470); dostupné 06/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614470>
- [82] VX11-770-110 (NCT01614457); dostupné 06/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614457>
- [83] Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-352. doi:10.1093/aje/153.4.345.
- [84] Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF, et al. Rate of Lung Function Decline in People with Cystic Fibrosis Having a Residual Function Gene Mutation. *Pulm Ther*. 2022;8(4):385-395. doi:10.1007/s41030-022-00202-y
- [85] UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2019; Published August 2020; dostupné 07/2024 z odkazu: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/about-us/uk-cf-registry/reporting-and-resources>
- [86] Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match [published correction appears in *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jan;39(1):91. doi: 10.1016/j.healun.2019.11.001]. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-1066. doi:10.1016/j.healun.2019.08.004
- [87] Whiting P, Al M, Burgers L et. al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *NHS* (2014) Vol 18 Issue 18.
- [88] Goss, C. H., & Burns, J. L. (2007). Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 62(4), 360-367. doi:10.1136/thx.2006.060889.
- [89] Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639
- [90] Wainwright, C. E., Elborn, J. S., Ramsey, B. W., Marigowda, G., Huang, X., Cipolli, M., . . . Group, T. S. (2015). Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 373(3), 220-231. doi:10.1056/NEJMoa1409547.
- [91] Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:33. Published 2015 Mar 12. doi:10.1186/s12955-015-0224-6.
- [92] Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. An economic evaluation of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(3):411-420. doi:10.1067/mtc.2002.120342.
- [93] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku – Farmako-ekonomický rozbor na účely kategorizácie liekov; dostupné na: <https://health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [94] Ara, R. and Brazier, J.E. (2010), Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*, 13: 509-518. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x>
- [95] MZ SR, Databáza jednotkových nákladov; dostupné 06/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [96] Základné sadzby pre rok 2024; dostupné 06/2024 z odkazu: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2024?id=338
- [97] DRG; Katalóg prípadových paušálov pre rok 2024; dostupné 06/2024 z odkazu: <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>
- [98] MZ SR; Tlačová správa: Slovenská pacientka absolvovala transplantáciu pľúc v Českej republike; dostupné 06/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?slovenska-pacientka-absolvovala-transplantaciu-pluc-v-ceskej-republike>
- [99] Vykonávací predpis č. 341/2013 Z. z. - Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 23. októbra 2013, ktorou sa ustanovuje cezhraničná zdravotná starostlivosť, ktorá podlieha predchádzajúcemu súhlasu príslušnej zdravotnej poisťovne na účely jej preplatenia; dostupné 06/2024 z odkazu: <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2013/341/20131101>
- [100] VX21-445-124 (NCT05274269); dostupné 04/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269>
- [101] VX21-445-125 (NCT05331183); dostupné 06/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331183>

9. Apendix

9.1 Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Liečivo ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (Kaftrio) v kombinácii s ivakaftorom (Kalydeco) na liečbu pacientov s cystickou fibrózou (CF).

Indikácia: Liečba pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF.

Vstup klinického odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
Názov organizácie/pracoviska	Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy
Pracovná pozícia	Pneumológ a ftizeológ, primár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Za relevantné klinické ukazovatele považujem celkové zlepšenie klinického stavu pacienta - u detských pacientov je to napríklad prospievajúce v raste, prírastok hmotnosti, zníženie počtu hospitalizácií asociovaných s ochorením u dospelých pacientov s cystickou fibrózou (CF) za relevantné klinické ukazovatele považujem napríklad zníženie počtu hospitalizácií asociovaných s ochorením, zníženie množstva užívaných antibiotík a antimykotík, oddialenie potreby transplantácie pľúc a najmä zlepšenie celkovej kvality života pacienta.

	<ol style="list-style-type: none"> Vzhľadom na rôznorodosť klinických prejavov CF považujem za klinicky významnú odpoveď na liečbu zlepšenie celkového klinického stavu pacienta, ktoré vyhodnotí špecialista v Centre pre liečbu cystickej fibrózy (Centrum CF). Hodnotené liečivo má určite významný klinický prínos pre pacientov starších ako 2 roky s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> Na základe údajov z národného registra, ktorý je jedným z najstarších registrov pacientov s CF v Európskej únii. Všetci pacienti s potvrdenou diagnózou musia mať potvrdené ochorenie validovaným a spoľahlivým genetickým testovaním, vykonané genotypizáciou presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch mutácií génu CFTR. Na základe uvedených faktov súhlasím s odhadovaným počtom pacientov vhodných na liečbu hodnoteným liečivom, tak ako je uvedené v Žiadosti. U pacientov s CF starších ako 2 roky, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) neexistuje žiadna podskupina, ktorá by na liečbu nereagovala, resp. reagovala lepšie ako iná skupina pacientov.
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Hodnotené liečivo je v súlade so súčasným znením SPC podľa EMA: t. j. liečba je určená pacientom vo veku 2 rokov a starším, ktorí majú potvrdenú aspoň jednu mutáciu F508 del na CFTR géne.</p> <p>Nad rámec SPC by sa liečivo mohlo v budúcnosti používať u pacientov, ktorí nemajú ani jednu F508del mutáciu, a ich mutácie sú doplnené v príbalovom letáku hodnoteného liečiva podľa FDA.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Sú pacienti vo veku menej ako 12 rokov s genotypom <u>F/ME</u> (F508del, mutácia spôsobujúca minimálnu funkciu CFTR), <u>F/G</u> (F508del, mutácia ovplyvňujúca vrátkovanie CFTR) alebo <u>F/RE</u> (F508del, mutácia spôsobujúca reziduálnu funkciu CFTR) liečení najlepšou podpornou liečbou spojenou s manažmentom symptómov ochorenia? 	<ol style="list-style-type: none"> Starostlivosť o pacientov s CF od potvrdenia diagnózy vyžaduje komplexnú liečbu a je plne v kompetencii Centra CF. Na Slovensku existuje šesť Centier CF – tri pre detských a tri pre dospelých pacientov (v Bratislave, Banskej Bystrici, Košiciach). Novorodenecký skrining ochorenia na CF bol na Slovensku zavedený v roku 2009, odber suchej kvapky krvi zabezpečujú neonatológovia v pôrodnici. Informácia o pozitívite sa zo skriningového centra oznamuje CF centráram podľa miesta bydliska pacienta. Všetci pacienti musia mať potvrdené ochorenie validovaným a spoľahlivým genetickým testovaním, vykonaným genotypizáciou presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch mutácií génu CFTR. Pacienti narodení pred rokom 2009 s klinickými ťažkosťami sú opakovane vyšetrení v CF Centre. Centrum CF tvorí tím ktorý úzko spolupracuje so špecialistami ďalších odborností. CF tím vedie lekár – pneumológ, ktorý manažuje a pravidelne sleduje CF pacienta. Špecialista v Centre CF indikuje symptomatickú liečbu a po splnení indikačných kritérií liečbu CFTR modulátormi. Starostlivosť o pacientov s CF je tímová, je potrebná spolupráca všetkých špecialistov podľa klinických ťažkostí.

<p>4. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>5. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)?</p>	<p>2. U pacientov, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del génu CFTR, by sa ako komparátor mohlo použiť liečivo ivafaktor/lumafaktor, podľa aktuálnych štandardov pre liečbu CF ECFS však majú byť všetci pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu, nastavení na liečivo ivafaktor/tezafaktor/elexafaktor, vzhľadom na ďalšie profitovanie z liečby týmto CFTR modulátorom.</p> <p>3. V súčasnosti neexistuje možnosť vyliečenia CF (CFC 2022), včasnou intervenciou je však možné spomaliť progresiu ochorenia a zabrániť ďalšiemu orgánovému poškodeniu. Pre pacientov vo veku 12 rokov a menej s genotypom F/MF (F508del, mutácia spôsobujúca minimálnu funkciu CFTR), F/G (F508 del, mutácia ovplyvňujúca vrátkovanie CFTR) alebo F/RF (F508del, mutácia spôsobujúca reziduálnu funkciu CFTR) je na Slovensku hradená symptomatická liečba, ktorá pomáha zvládať symptómy, komplikácie a komorbidity ochorenia napríklad antibiotiká, mukolytiká, substitučná terapia pankreatickými enzýmami [PERT]). Symptomatická liečba zahŕňa najlepšiu podpornú starostlivosť (BSC) pre pacienta s CF a hoci je zameraná na kľúčové aspekty patológie CF, nerieši primárny defekt funkcie proteínu CFTR. Modulátory CFTR predstavujú hlavný pokrok v liečbe CF, pretože sú schopné zvýšiť množstvo proteínu CFTR a/alebo zlepšiť funkciu CFTR.</p> <p>4. Na Slovensku máme vypracované štandardné diagnostické a terapeutické postupy pre pacientov s cystickou fibrózou, ktoré v roku 2021 vypracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Hany Kayserovej. Vzhľadom na stále pribúdajúce ukončené klinické skúšania, zmeny terapeutických indikácií CFTR modulátorov a dôkazy z reálnej praxe o používaní CFTR modulátorov, bude potrebné v blízkej budúcnosti ŠDTP aktualizovať.</p> <p>5. Hodnotené liečivo je poslednou líniou liečby, po zlyhaní liečby zostáva pre pacientov už len posledná možnosť, ktorou je transplantácia pľúc alebo paliatívna liečba.</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečbu môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra CF.</p> <p>Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií.</p> <p>Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Najväčšou etickou výzvou je, že pre nedostatok finančných prostriedkov v systéme sa diskriminuje určitá skupina pacientov (pacienti mladší ako 12 rokov a starší ako 12 rokov s mutáciami F/any CFTR génu). Túto skupinu pacientov neliečime adekvátne na základe najmodernejších poznatkov medicíny. Etickou výzvou pre lekára je skutočnosť, že má dostatok informácií/ vlastných skúseností o účinnej liečbe, ale všetkých svojich pacientov nemôže liečiť podľa svojho najlepšieho presvedčenia. Pacienti v dnešnej dobe majú prístup k moderným technológiám, k odborným publikáciám, komunikujú s pacientami z iných krajín, preto je pre lekára náročné zdôvodniť nedostupnosť liečby pre nich alebo ich deti. Mutácie CFTR zhoršujú transport iónov cez epitelové</p>

	<p>membrány, čo spôsobuje hromadenie hustého hlienu v pľúcach, obštrukciu a poškodenie pečene, pankreasu a iných orgánov, pričom podporujú infekciu a zápal. V priebehu času ľudia s CF zažívajú progresívne poškodenie mnohých orgánov, čo vedie k vážnej záťaži symptómami, častým komplikáciami. Prežívanie je závislé predovšetkým na závažnosti pľúcneho postihnutia s 80% mortalitou.</p> <p>Počiatkové schválenie liečiva ELX/TEZ/IVA v kombinácii s liečivom IVA u pacientov vo veku 12 rokov a starších a následné rozšírenie do vekovej skupiny 6 až 11 rokov predstavuje veľký pokrok v liečbe CF tým, že po prvýkrát poskytuje vysoko účinnú liečbu základnej príčiny ochorenia CF až u 90 % pacientov. Výsledky klinického skúšania a údaje z reálnej praxe poukazujú na bezprecedentný klinický prínos hodnoteného liečiva u pacientov s aspoň 1 alelou F508del-CFTR.</p> <p>Včasná intervencia je rozhodujúca pre zlepšenie dlhodobých výsledkov. Intervencia s modulátormi CFTR u mladších populácií zlepšuje pľúcne funkcie a ponúka príležitosť spomaliť ich pokles, ku ktorému dochádza v priebehu času. Nedávne dôkazy o IVA z reálnej klinickej praxe zdôrazňujú výhody začatia liečby modulátorom CFTR u pacientov hneď, ako sú vhodní, ešte predtým, ako dôjde k nezvratnému poškodeniu, vrátane lepšie zachovaných pľúcnych funkcií a zníženého počtu pľúcnych exacerbácií neskôr v živote.</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hodnotenú liečivo môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra CF.</p> <p>Kritériá sú uvedené v SPC príslušného lieku.</p> <p>Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií.</p> <p>Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebne zabezpečiť kontinuitu dostupnosti liekov pre našich pacientov • Nutná komunikácia s patientskymi organizáciami – jednotné podávanie informácií
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CF je najčastejšie, zriedkavé, geneticky podmienené, život skracujúce ochorenie. Ľudia s CF majú dve alely s mutáciou CFTR, čo zapríčiňuje nízku až žiadnu aktivitu CFTR proteínu ako dôsledok buď zníženého množstva CFTR proteínov, zhoršenej funkcie CFTR proteínov alebo obidvoch porúch súčasne. Tieto mutácie CFTR zhoršujú transport iónov cez epitelové membrány, čo spôsobuje hromadenie hustého hlienu v pľúcach, obštrukciu a poškodenie pečene, pankreasu a iných orgánov, pričom podporujú infekciu a zápal. V priebehu času ľudia s CF zažívajú progresívne poškodenie mnohých orgánov, čo vedie k vážnej záťaži symptómami, častým komplikáciami a nakoniec k predčasným úmrtiam. • Napriek zlepšeniu prognózy spojenej s včasnou diagnózou a intervenciou, samotné včasné použitie najlepšej podpornej liečby nezabráni progresii ochorenia. Modulátory CFTR sú jedinečné v terapii CF, pretože sa zameriavajú na základnú príčinu CF. Tieto liečivá modifikujú priebeh ochorenia spomalením rýchlosti jeho progresie. 	

- Údaje z reálnej praxe potvrdzujú fakty, že používanie hodnoteného liečiva pomáha znižovať počet hospitalizácií, množstvo používaných inhalačných antibiotík a v neposlednom rade môže pomôcť pri oddialení potreby vykonania transplantácie pľúc u pacientov s CF.
- Terapia CFTR modulátormi predstavuje zmenu paradigmy v liečbe pacientov s CF. CFTR modulátory sú prvé liečivá, ktoré preukazujú, že je možná korekcia základného molekulárneho defektu a výsledkom je významné zlepšenie klinického stavu pacienta s CF .
- Pretrváva neuspokojená medicínska potreba včasnej intervencie a účinnejšej liečby u pediatrických pacientov a u nepediatrických pacientov, ktorí nespĺňajú aktuálne platné indikačné obmedzenia pre hradenú liečbu liečivom ivafaktor/tezafaktor/elexafaktor na Slovensku.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup klinickej odborníčky B

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás

Vaše meno	MUDr. Marta Hájková, CSc., MPH
Názov organizácie/pracoviska	Univerzitná nemocnica Bratislava, Centrum Cystickej fibrózy pre dospelých, Nemocnica Ružinov
Pracovná pozícia	Pneumológ a ftizeológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):

Zdravotný problém a opis liečiva

<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Relevantné klinické ukazovatele sú: u dospelých pacientov s cystickou fibrózou (CF) napríklad zníženie počtu hospitalizácií súvisiacich s ochorením, zníženie množstva používaných antibiotík (ATB) počas hospitalizácie, zníženie množstva užívaných antimykotík a ATB, oddialenie transplantácie pľúc, zlepšenie celkovej kvality života pacienta. U detských pacientov zníženie počtu hospitalizácií súvisiacich s ochorením, prospievajúce v raste, prírastok hmotnosti a v neposlednom rade zlepšenie celkovej kvality života pacienta. 2. Pacienti s CF majú rôzne klinické prejavy ochorenia, dokonca pacienti s rovnakými mutáciami nemusia mať rovnaké klinické prejavy ochorenia, považujem za klinicky významnú odpoveď na liečbu zlepšenie celkového klinického stavu pacienta, ktoré vyhodnotí špecialista v Centre pre liečbu cystickej fibrózy (Centrum CF). 3. Významný klinický prínos má hodnotené liečivo pre pacientov od 2 rokov s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).
---	---

<p>A0023</p> <p>3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>3. Súhlasím s odhadovaným počtom pacientov vhodných na liečbu hodnoteným liečivom, tak ako je uvedené v Žiadosti. Na Slovensku je dostupný register pacientov s CF, z ktorého vychádzajú počty očakávaných pacientov vhodných na liečbu hodnoteným liečivom.</p> <p>4. U pacientov s CF od 2 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) neexistuje žiadna podskupina, ktorá by na liečbu neodpovedala.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Hodnotenú liečivo je v súlade s platným znením európskeho Súhrnu charakteristických vlastností lieku - liečba je určená pacientom vo veku 2 rokov a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508 del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF.</p> <p>Nad rámec SPC je hodnotené liečivo vhodné u pacientov, ktorí nemajú ani jednu F508del mutáciu, a zároveň ich mutácie sú doplnené v príbalovom letáku schváleného FDA. Na Slovensku je takto nad rámec SPC hodnotené liečivo používané u 2 pacientov.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Sú pacienti vo veku menej ako 12 rokov s genotypom <u>F/ME</u> (F508del, mutácia spôsobujúca minimálnu funkciu CFTR), <u>F/G</u> (F508del, mutácia ovplyvňujúca vrátkovanie CFTR) alebo <u>F/RF</u> (F508del, mutácia spôsobujúca reziduálnu funkciu CFTR) liečení najlepšou podpornou liečbou spojenou s manažmentom symptómov ochorenia?</p> <p>4. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>5. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)?</p>	<p>1. Pacient s CF si vyžaduje komplexnú starostlivosť a liečbu. Táto je v kompetencii centra CF. Na Slovensku máme šesť Centier CF: tri sú určené detským a tri dospelým pacientom (Bratislava, Banská Bystrica, Košice). V roku 2009 bol na Slovensku zavedený novorodenecký skrining pre ochorenie CF. Odber sa vykonáva zo suchej kvapky krvi v pôrodnici. U všetkých pacientov musí byť ochorenie potvrdené validovaným a spoľahlivým genetickým testovaním, vykonaným genotypizáciou presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch mutácií génu CFTR. Pacienti s klinickými ťažkosťami, ktorí sa narodili pred rokom 2009 sú sledovaní v centre CF. Špecialista v CF centre indikuje symptomatickú liečbu pacienta s CF, po splnení indikačných kritérií aj liečbu CFTR modulátormi. Pacient s CF vyžaduje koordinovanú, multidisciplinárnu spoluprácu so všetkými špecialistami na základe klinických ťažkostí.</p> <p>2. Podľa aktuálne platných Európskych štandardov pre liečbu CF (ECFS) majú byť všetci pacienti, ktorí sú vhodní na liečbu hodnoteného liečiva, nastavení na hodnotené liečivo (elxafaktor/ tezafaktor/ivafaktor), vzhľadom na ďalšie profitovanie z liečby týmto CFTR modulátorom.</p> <p>3. CF nie je možné vyliečiť. Včasná intervencia je dôležitá pre spomalenie progresie ochorenia a rozvoju ďalšieho orgánového poškodenia. Symptomatická liečba pomáha zvládať symptómy, komplikácie a komorbidity ochorenia. Zahŕňa najlepšiu podpornú starostlivosť pre pacienta s CF aj keď sa zameriava na kľúčové aspekty patológie CF, tak nerieši pôvodný defekt funkcie proteínu CFTR. CFTR modulátory predstavujú významný pokrok v liečbe CF, vďaka ich schopnosti zvýšiť množstvo proteínu CFTR, zlepšiť funkciu CFTR.</p>

	<p>4. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy pre pacientov s CF na Slovensku máme platné od roku 2021. Vo svetle pribúdajúcich ukončených klinických skúšaní, zmien terapeutických indikácií CFTR modulátorov a dôkazov z reálnej praxe o používaní CFTR modulátorov, bude potrebné ŠDTP aktualizovať.</p> <p>5. Po zlyhaní liečby hodnoteným liečivom je pre pacientov s CF poslednou možnosťou transplantácia pľúc alebo paliatívna liečba.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečbu môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra CF.</p> <p>Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií.</p> <p>Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Etickou výzvou pre lekára je, že má dostatok informácií/vlastných skúseností o účinnej liečbe, ale všetkých svojich pacientov nemôže liečiť na základe poznatkov modernej medicíny založenej na dôkazoch. Výzvu pre lekára prináša skutočnosť, že hodnotené liečivo je v populácii 12 rokov a starších s minimálne jednou mutáciou F508del hradené z verejného zdravotného poistenia vo všetkých okolitých krajinách. To vyvoláva otázky a tlak pacientov, prečo na Slovensku nie je pre nich dostupná táto najmodernejšia liečba. Rovnaká situácia je aj v skupine pacientov vo veku 6 rokov a starších. Pacienti v dnešnej dobe majú prístup k moderným technológiám, k odborným publikáciám, komunikujú s pacientami z iných krajín, preto je pre lekára náročné zdôvodniť nedostupnosť liečby pre nich alebo ich deti. V počas progresie ochorenia dochádza k hromadeniu viskózneho hlienu v pľúcach, poškodeniu pečene, pankreasu a iných orgánov. Nastáva u nich progresívne poškodenie mnohých orgánov, čo vedie k častým komplikáciám. Prežívanie závisí hlavne na závažnosti pľúcneho postihnutia s 80% mortalitou.</p> <p>Schválenie liečiva ELX/TEZ/IVA predstavuje markantný pokrok v liečbe a starostlivosti o pacientov s CF. Hodnotené liečivo poskytuje vysoko účinnú liečbu základnej príčiny ochorenia CF až u 90 % pacientov. Výsledky klinických skúšaní, údaje z reálnej praxe ukazujú bezprecedentný klinický prínos hodnoteného liečiva u pacientov minimálne jednou mutáciou F508del.</p> <p>U mladších populácií je dôležité zabezpečiť včasnú liečbu CFTR modulátormi, preto aby došlo k spomaleniu poklesu pľúcnych funkcií. Na terapiu modulátormi CFTR majú byť pacienti</p>

	nastavení hned, ako sú vhodné, ešte predtým, ako nastáva nezvratné poškodenie pľúc neskôr v živote.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	<p>Hodnotené liečivo môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra CF.</p> <p>Kritériá sú uvedené v SPC príslušného lieku.</p> <p>Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií.</p> <p>Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cystická fibróza je najčastejšie sa vyskytujúce, zriedkavé, geneticky podmienené, život skracujúce ochorenie. Pacienti s CF majú dve alely s mutáciou CFTR, čo vedie k nízkej až žiadnu aktivite CFTR proteínu, dôsledkom buď zníženého množstva CFTR proteínov, zhoršenej funkcie CFTR proteínov alebo obidvoch porúch súčasne. Mutácie CFTR zhoršujú transport iónov cez epitelové membrány, čo spôsobuje hromadenie viskózneho hlienu v pľúcach, obštrukciu a poškodenie pečene, pankreasu a iných orgánov, pričom dochádza k podpore infekcie a zápalu. Pacienti s CF zažívajú progresívne poškodenie mnohých orgánov, čo pre nich prináša časté komplikácie ochorenia a vedie k predčasnej úmrtiam. • V terapii CF predstavujú modulátory CFTR bezprecedentný pokrok. Zameriavajú sa na základnú príčinu CF, modifikujú priebeh ochorenia a spomaľujú rýchlosť progresie ochorenia. • Včasnou intervenciou hodnoteného liečiva sa v reálnej praxi podarilo znížiť počet hospitalizácií, množstvo používaných inhalačných antibiotík a oddialiť potrebu transplantácie pľúc u pacientov s CF. • Liečba CFTR modulátormi prináša zmenu paradigmy v liečbe pacientov s CF. Sú to prvé liečivá, ktoré ukazujú, že je možná korekcia základného molekulárneho defektu, ktorého výsledkom je preukázateľne významné zlepšenie klinického stavu pacienta s CF. • Na Slovensku pretrváva neuspokojená medicínska potreba včasnej intervencie a účinnejšej liečby u pediatrických pacientov a u pacientov, ktorí nespĺňajú platné indikačné obmedzenia pre hradenú liečbu liečivom elexafaktor/tezafaktor/ivafaktor. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2 Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie a klinického odborníka, kedy by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (Kaftrio) v kombinácii s ivakaftorom (Kalydeco) na liečbu pacientov s cystickou fibrózou (CF).

Pacienti s cystickou fibrózou starší ako 2 roky, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (CFTR).

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O vás	
Vaše meno	Ing. Peter Štepánek
Názov organizácie	Slovenská aliancia zriedkavých chorôb, správna rada Klub CF, Slovenská asociácia CF, člen Eurordis, člen komisie MZ pre zriedkavé ochorenia
Pracovná pozícia	Predseda SAZCH
Krátky opis organizácie	Strešná patientska organizácia pre zriedkavé ochorenia v SR, oficiálny člen Eurordis, momentálne združuje 29 členských organizácií pacientov so zriedkavým ochorením, vrátane troch pre cystickú fibrózu
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	<u>Osobná skúsenosť</u> s priebehom a mechanizmom ochorenia 20 rokov priamo od pacientov a rodín pacientov v SR a ČR. Odborné poznanie liečiva, mechanizmus fungovania, klinické štúdie, klinická prax a opakované klinické štúdie po 5 rokoch prezencie na trhu, hodnotenia HTA a podobných inštitúcií v SR, ČR, Nemecku, Francúzsku, Británii, informácie EMA.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Cystická fibróza je genetické, progresívne, multiorgánové ochorenie. Pacient žije s ochorením od narodenia, doživotne. Postihuje degeneratívnym spôsobom pľúca, pankreas, pečeň, tráviaci trakt, rozmnožovaciu sústavu. V bunke sa kvôli chybe v DNA nesprávne vytvorí proteín, ktorý zabezpečuje funkciu tzv. chloridového kanála, čoho následkom sú husté hlien v tele a orgánoch pacienta. Pri liečení iba symptómov a tlmení progresie bol priemerný vek dožitia pacienta v SR podľa údajov nášho registra 22 rokov

	<p>Nepostihuje intelekt. Naopak. Pacienti v stabilnej fáze ochorenia, sú začlenení do spoločnosti.</p> <p>Pacient potrebuje pomoc špecialistov na cystickú fibrózu, pankreas, pečeň, obličky, cukrovku, osteoporózu, stravovanie, rehabilitačné cvičenia.</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>24 hodinová starostlivosť, ktorá zahŕňa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odhlieňovanie pľúc, inhalácie 5 až 3 krát denne, ráno, obed, večer, sterilizácia prístrojov • rehabilitačné cvičenia na odhlieňovanie pľúc 1 až 2 krát denne • špeciálna strava, vysoko kalorická, ale zároveň často diabetická • manažment cukrovky s postupom ochorenia • ochrana pred baktériami, pseudomonáza, burkhordelia, mykobaktérie, plesne, ale aj bežné nákazy, sú podstatou mechanizmu ochorenia, keď sa stávajú rezistentné, trvalé • preliečenia a hospitalizácie na ATB IV • užívanie liekov (pečeň, atb, tráviace enzými s každým jedlom) <p>Pacient potrebuje pomoc pri vyššie uvedených úkonoch, najbežnejší scenár je, že jeden z rodičov, zväčša matka sa stáva opatrovateľom 24 hodín, prestáva pracovať a druhý partner naopak berie viac zamestnaní kvôli nákladom, cvičeniam, liekom, rehabilitáciám. Tento scenár je mnohoročný a preto áno máme systematický zvýšený výskyt ochorení opatrovateľa, rodiča, napríklad onkologických. Máme tiež prípady, že partner situáciu nezvládne a opustí rodinu. A častý je tiež scenár, že pomoc jedného opatrovateľa nestačí a do starostlivosti je zapojená ďalšia rodina.</p>
Diagnostika a cesta pacienta	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavu sa prvých príznakov?</p>	<p>Sú dve základné metódy na potvrdenie diagnózy. Potný test, tzv. Chloridy v pote, norma 30 mmol/l u zdravej populácie a hodnoty 30 – 150 mmol/l u pacientov s CF.</p> <p>Genetické vyšetrenie, potvrdená chyba a mutácia v DNA.</p> <p>Príznaky sú nie ľahko rozpoznateľné po narodení. Dieťa má slaný pot, nepriberá, môže mať nepriechodné črevá, opakované zápal v pľúcach. U každého sa prejavujú inak, je to zriedkavé ochorenie, preto je aj veľký rozptyl pre prvé zacytenie pacienta od niekoľkých týždňov po niekoľko mesiacov a až rokov.</p>

<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Funkčné vyšetrenie pľúc spirometria, celkový stav pľúc, odbery krvi, parametre hlavne pečene, kontrola zápalov, dutín, polypov, tráviaca sústava; pravidelná frekvencia kontrol je raz za 3 mesiace pri stabilizovanom stave; 4x do roka ATB IV preliečenie hospitalizácia (<i>pred existenciou korektorov a modulátorov</i>) a CT pľúca, dutiny a trávenie a pankreas v x ročných intervaloch, záťažový test tolerancie glukózy, denzitometria 1x do 18 rokov, rastové parametre každé 2 roky... 2. Odhlieňovanie a čistota pľúc: Pulmozyme, Ventolín, ATB, ACC, inhalačné roztoky, enzýmy na trávenie pri každom jedle, rôzne ďalšie typy ATB podľa prítomnej baktérie, lieky na rozpúšťanie hlienov v pľúcach a pankrease (<i>mukolytiká</i>), (<i>toto všetko, ak sa neužívajú korektory a modulátory</i>) 3. Liečba je jednak náročná na režim, každodennosť, rozsah, disciplínu. Najviac náročná časť je trvalé dusenie a odstraňovanie hustých hlienov z pľúc, čistota dýchania a pľúc. Najdôležitejšie ale je, že symptomatická liečba má len obmedzené možnosti a nezastaví progresiu k zhoršovaniu stavu a úmrtiu pacienta.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>V symptomatickej liečbe majú pacienti dobrý prístup k terapiám, vo všetkých regiónoch.</p> <p>V príčinnej liečbe korektory, modulátory, nemá prístup k liečbe asi 100 pacientov, vhodných podľa indikácií schválených EMA, kde pre kategóriu 6+, mutácia F508delta a ľubovoľná mutácia, sme jedinou krajinou EÚ, ktorá liečbu neposkytuje a máme pacientov v kritickom stave čakajúcich na liek.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p><u>Hodnoteného liečiva rozhoduje, či pacient zomrie alebo bude žiť.</u></p> <p>Priemerné dožitie bez hodnoteného liečiva je 22 rokov. Hodnoteného liečiva pridáva v modeloch 12+; 35 kvalitného života. <u>Pacienti liečivo poznajú, lebo je dostupné vo viac než 40 krajinách, je štandardom na liečbu CF a je aj v našich štandardoch MZ. Pacienti liečivo poznajú už aj z klinickej praxe na Slovensku, kde je dostupné pre časť pacientov a máme priamo pacientov s liečbou a bez liečby týmto liečivo s drasticky odlišným priebehom ochorenia.</u></p> <p>Hodnoteného liečiva prináša výsledky podľa štúdií aj klinickej praxe; chloridy v pote 15-20 mmol/l reálne už aj u našich pacientov, čo je ako zdravý človek; FEV nárast v priemere o 15%, čisté pľúca, ústup zápalov, priberanie, nárast energie, menej inzulínu, menej tráviacich enzýmov, pacient neabsolvuje ATB IV hospitalizácie; pacienti študujú, pracujú, majú partnerov...</p> <p>Nepoznáme žiadne nevýhody hodnoteného liečiva.</p>

<p>D0017 Ak má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku?</p> <p><i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Áno máme pacientov, ktorí boli v klinickej štúdií alebo mali liečivo na výnimku.</p> <p>Prejavili sa všetky očakávané pozitívne účinky, radikálna zmena a zvrátenie progresie ochorenia.</p> <p>Vieme poskytnúť údaje pacientov v prípade potreby.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma ako riziko?</p>	<p>Sú popísané vedľajšie účinky zistené v štúdiách a klinickej praxi.</p> <p>Najmä parametre a záťaž a stav pečene pacienta, teda pravidelné sledovanie parametrov pečene.</p> <p>Niektoré ďalšie menej závažné popísané v štúdiách.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa Vás potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Hodnotené liečivo je dôležité užívať s jedlom, istým množstvom tuku, popisuje to samotný výrobca, je to dôležitá informácia pre pacienta.</p> <p>Hodnotené liečivo sa nesmie kombinovať s istými látkami, popísanými ako niektoré typy CYP3A inhibítorov (<i>napríklad grepý</i>).</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Podľa príbalového letáku výrobcu (<i>napríklad ochorenie pečene alebo prekonaná transplantácia pľúc a pod.</i>)</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Hodnotené liečivo má radikálny účinok, nie marginálny.</p> <p>Zvráti progresiu ochorenia.</p> <p>Vieme doložiť pacientov v ťažkom štádiu choroby bez liečiva a identických pacientov vekom, genetickou mutáciou s liečivom, ktorí študujú, pracujú, dokonca dokážu založiť rodinu, neostávajú na invalidných príspevkoch, ale nastupujú normálne do práce.</p> <p>Tento rozdiel je drastický a vieme vám poskytnúť informácie.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Bez liečiva pacient zomiera v priemernom veku 22 rokov podľa registra SR, zväčša udusením, zlyhaním funkcie pľúc.</p> <p>S liečivom pacient má predpoklad žiť, normálny život desiatky rokov, čo potvrdzujú modely, štúdie, štúdie opakované po 5 rokoch a klinická prax.</p> <p>Toto je liečivo, ako inzulín pre diabetika.</p> <p>Liečivo má dopad na režim pacienta, liečbu, počet iných čerpaných terapií, rodinu, začlenenie do spoločnosti a základné prežitie pacienta.</p>

F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?	Pacient prestáva potrebovať opatrovateľa. Odoberá terapie a symptomatickú liečbu. Vracia sa do spoločnosti. Pacient sa vracia do práce. Rodič sa vracia do práce. Rovnako pre takéto prípady vieme doložiť údaje, kontakty, rodiny.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.	Hodnotené liečivo je príčinná liečba, ktorá opravuje chybné vytvorený proteín v bunke. Je to liečba základná, je štandardom v EÚ, svete, viac než 40 krajinách sveta. Existujú indikácie a genetické mutácie, kde je SR jediná krajina EÚ, ktorá neposkytuje prístup k liečbe. Účinok liečiva nie je marginálny, symptomatický, ale radikálny a určuje prežitie alebo neprežitie pacienta. Liečivo dáva pacientom roky kvalitného života v plnohodnotnej kvalite.
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodnotené liečivo je príčinná liečba, ktorá opravuje chybné vytvorený proteín v bunke. • Hodnotené liečivo je liečba základná, je štandardom v EÚ, svete, viac než 40 krajinách sveta, je priamo v platných štandardoch MZ na liečbu CF. • Existujú indikácie a genetické mutácie, kde je SR jediná krajina EÚ, ktorá neposkytuje prístup k liečbe. • Účinok liečiva nie je marginálny, symptomatický, ale radikálny a určuje prežitie alebo neprežitie pacienta. • Liečivo dáva pacientom roky kvalitného života v plnohodnotnej kvalite. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia IVA/TEZA/ELE + IVA komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie (Tabuľka 39, Tabuľka 40). Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 39: Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 12.06.2024	Dátum odpovede: 28.06.2024	
Dodať najnovšie výsledky OLE štúdií a doplniť ich do farmako-ekonomického modelu a modelu dopadu na rozpočet.	DR poskytol dostupné požadované výsledky, pričom nedodal aktuálne výsledky zo štúdie VX19-445-107, nakoľko sú práve v procese spracovávania. Zároveň uviedol, že v žiadosti dodaný model je najaktuálnejšou verziou.	Odpoveď akceptujeme .
Doplniť výsledky porovnaní IVA/TEZA/ELE + IVA voči LUMA/IVA u pacientov s genotypom F/F vo veku 2 – 5 a 6 – 11 rokov a voči BSC u pacientov s genotypom F/MF vo veku 2 – 5 rokov. Výsledky doplniť do farmako-ekonomického modelu a modelu dopadu na rozpočet.	DR sa k bodu v odpovedi nijako nevyjadril.	Neakceptujeme nedodanie porovnania IVA/TEZA/ELE + IVA voči LUMA/IVA a prínos považujeme u pacientov s genotypom F/F za nepreukázaný. Nedodanie porovnania IVA/TEZA/ELE + IVA voči BSC akceptujeme s neistotou a predpokladáme podobný účinok aký bol pozorovaný u starších pacientov.

Tabuľka 40: Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 02.07.2024	Dátum odpovede: 09.07.2024	
Doplniť výpočty a k tomu príslušné zdroje a vysvetlenia, z ktorých DR vychádzal pri odhade počtu pacientov vhodných na liečbu liekmi Kaftrio a Kalydeco od januára 2025, kedy očakáva hradenie liečby. Vysvetliť, ako presne boli odhadované počty pacientov odvodené.	DR požadované čiastočne vysvetlil. Vysvetlil rozdiely medzi celkovým počtom pacientov vo FER, FEM a odhadovanou modelovanou populáciou, no presne neobjasnil zastúpenie jednotlivých genotypov a vekových skupín.	Odpoveď akceptujeme aj na základe vstupu od klinických odborníkov, ktorí sa vyjadrili, že súhlasia s odvodenou cieľovou populáciou podľa DR.
Podrobnejšie vysvetliť a objasniť spôsob výpočtu hodnoty absolútnej zmeny ppFEV1 a z-skóre hmotnosti pre vek vrátane použitej metódy a zdrojov.	DR požadované vysvetlil.	Odpoveď akceptujeme .
Doplniť publikáciu Khush et al., 2019 spomínanú vo FER, no chýbajúcu v zozname použitých zdrojov alebo dodanej literatúre.	DR požadované predložil.	Odpoveď akceptujeme .