



REPUBLIKA HRVATSKA  
MINISTARSTVO ZDRAVSTVA

Uprava za bolničku zdravstvenu zaštitu, transplantaciju, biomedicinu i kvalitetu zdravstvene zaštite

Sektor za bolničku zdravstvenu zaštitu i kvalitetu zdravstvene zaštite

Služba za kvalitetu zdravstvene zaštite

KLASA: 023-03/21-01/449

URBROJ: 534-04-1-2/3-21-07

Zagreb, 30.09. 2021.

**Predmet: Procjena zdravstvene tehnologije za lijekove koji se koriste u liječenju cistične fibroze (Kalydeco, ivakaftor (ivacaftorum), Orkambi, lumakaftor (lumacaftorum) i ivakaftor (ivacaftorum), Kaftrio, (ivakaftor (ivacaftorum), tezakaftor (tezacaftorum) i eleksakaftor (elexacaftorum))**

Sadržaj	Stranica
Preporuka	3
1. Uvod	5
2. Opis zdravstvenih tehnologija: Kalydeco, ivakaftor (ivacaftorum), Orkambi, lumakaftor (lumacaftorum) i ivakaftor (ivacaftorum), Kaftrio, (ivakaftor (ivacaftorum), tezakaftor (tezacaftorum) i eleksakaftor (elexacaftorum)	5
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	8
3.1. Smjernice za liječenje cistične fibroze	10
3.2. Liječenje	13
4. Klinička učinkovitost, sigurnost i kvaliteta života	22
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	
4.2. Randomizirana kontrolirana i nerandomizirana nekontrolirana ispitivanja	
4.3. Ostala ispitivanja	
5. Troškovi i ekonomske analize	41
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	
6. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	55
7. Zaključak	58
8. Literatura	63

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

## Preporuka za lijekove Kalydeco, Orkambi i Kaftrio

Prema dostupnim dokazima sva su tri lijeka klinički učinkovita i sigurna.

Prema sustavnom pregledu Dagenais, Su i Quon (2021.) prijavljeni tipovi nuspojava su uglavnom bili usklađeni s onima koje su bile primijećene u kliničkim ispitivanjima. Orkambi je bio povezan s većom učestalošću respiratornih nuspojava i isključivanjem iz studija u stvarnom svijetu. Uz sva tri CFTR modulatora identificiran je signal vezan uz mentalno zdravlje i neurokognitivne nuspojave.

Visoki troškovi ovih lijekova mogu se pokazati kao prepreka u prihvaćanju liječenja od strane platitelja zdravstvenih usluga.

U svim uključenim procjenama zdravstvenih tehnologija za ova tri lijeka nađene su brojne nesigurnosti vezane uz troškovne modele koji je podnio proizvođač lijeka. Budući da se radilo o nezadovoljenoj medicinskoj potrebi pacijenata i lijekovima siročadi, prihvatljiva je veća nesigurnost u ekonomskom modelu. Detalji u dijelu 5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza.

Preporučuje se stavljanje lijeka na listu lijekova s određenim vremenskim ograničenjem i snižavanje cijene lijeka shodno povjerljivom komercijalnom dogovoru s proizvođačem lijeka.

## Obrazloženje

### Kalydeco

Dostupni dokazi upućuju na to da je ivakaftor klinički učinkovito liječenje za bolesnike s CF i mutacijom **G551D**. Pokazano je da liječenje ivakaftorom poboljšava plućnu funkciju (mjerenu kao apsolutna promjena u odnosu na početnu vrijednost u postotku predviđenog FEV1 kroz 24 tjedna liječenja) što je rezultiralo klinički značajnom promjenom u CF pacijenata u dobi od 6 godina i starijih s mutacijom G511D-CFTR. Veličina ovog učinka (od oko 10% od početne vrijednosti) iz kliničke perspektive je značajna i relevantna jer je poznato da je mali FEV1 povezan s povećanjem morbiditeta i mortaliteta. Ivakaftor je također pokazao pozitivan učinak na druge relevantne kliničke ishode, poput tjelesne težine i plućne egzacerbacije i povezane događaje. Ovaj učinak na povećanje tjelesne težine također sugerira da ivakaftor može imati potencijal za poboljšanje egzokrine funkcije gušterače. Plućna pogoršanja su glavni uzrok morbiditeta i mogu značajno utjecati na kvalitetu života ovih pacijenata. Liječenje ivacaftorom rezultiralo je značajnim smanjenjem stope plućnih egzacerbacija i srednjeg trajanja egzacerbacija u ključnoj studiji 102. Rezultati analiza osjetljivosti provedeni za primarne ciljeve su bili konzistentno robustni i podržavali su rezultate analize primarnih ciljeva. Evaluirani podatci registra osoba s CF do 5 godina dostupnosti ivakaftora u SAD-u i do 4 godine njegove dostupnosti u Velikoj Britaniji pokazali su da pacijenti liječeni ivakaftorom imaju konzistentno povoljnije kliničke ishode u odnosu na neliječene iz skupine usporedbe. Glavni prioritet daljnjih istraživanja je dugoročna učinkovitost ivakaftora.

U studiji KONDUCT ivakaftor nije bio povezan sa statistički značajnim povećanjem u ppFEV1 u odnosu na placebo za ukupnu populaciju pacijenata s CF i **mutacijom R117H** u ispitivanju. Slično, nisu pronađene statistički značajne razlike u vremenu do prvog plućnog pogoršanja, stopi pogoršanja ili promjeni u BMI. Međutim, ivakaftor je bio povezan sa statistički i klinički značajnim poboljšanjem

respiratornih simptoma mjerenim pomoću respiratorne domene revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi (Cystic Fibrosis Questionnaire, CFQ-R). Razine klorida u znoju također su bile statistički značajno smanjene, iako klinička važnost promjena razine klorida u znoju povezana s liječenjem nije poznata. Pacijenti koji započinju terapiju vjerojatno će biti oni s dokazima plućne bolesti na temelju plućne funkcije, radiološkog snimanja (tj. dokaza bronhiektazija) i/ili kulture sputuma. Teško je utvrditi granicu za početak liječenja na temelju FEV1, jer se ova mjera tumači u kontekstu dobi pacijenta i prirode CF kao progresivne bolesti.

Cistična fibroza, 6 godina i stariji, **gating mutacija koja nije G551D**: Zbog faze liječenja od samo 8 tjedana, studija VX12-770-111 koju je uključila tvrtka nije prikladna za procjenu koristi u terapijskoj indikaciji CF. Na temelju kratkoročnih studija ne mogu se donijeti zaključci o tome da li se kratkoročni učinci održavaju na duži rok. Također nije moguće zabilježiti bilo kakve učinke koji postaju vidljivi tek kroz dulje vrijeme, poput plućnih egzacerbacija i njihovih posljedica ili, nuspojava. Prijenos rezultata s pacijenata s mutacijom G551D na one s ne-G551D mutacijama ne može se izvesti iz dostupnih rezultata. Sveukupno za procjenu koristi u terapijskoj indikaciji CF, odnosno za usporedbu koristi i štete, potrebne su studije od najmanje 24 tjedna. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina za liječenje u odnosu na placebo glede ishoda: Plućna pogoršanja, Hospitalizacija zbog plućnih egzacerbacija, Domena "probavni simptomi", Domena "težina", Domena „uključenost“ (engl. role functioning). U svim dobnim skupinama zabilježena je kvaliteta života povezana sa zdravljem. Za bolesnike u dobi od 12 godina i starijih (ali ne i za djecu od 6 do 11 godina) pokazana je statistički značajna razlika u korist ivakaftora + najbolja potporna skrb u odnosu na placebo + najbolja potporna skrb za promjenu u odnosu na početnu vrijednost u domeni „respiratorni simptomi“. Nije bilo statistički značajne razlike između liječenih skupina.

## **Troškovi**

### **Velika Britanija, 2014.:**

Inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti ivakaftora varirao je između 335.000 i 1.274.000 £ po postignutoj kvalitetom prilagođenoj godini života (engl. Quality adjusted life year, QALY). Ukupni dodatni cjeloživotni troškovi za sve podobne pacijente s CF u Engleskoj kretali su se od 438 do 479 milijuna funti; cjeloživotni trošak samo za standardnu skrb iznosio je 72 milijuna funti.

## Orkambi

### **Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 11 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR**

U Studiji 109 (NCT02514473) primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je apsolutna promjena indeksa klirensa pluća (engl. lung clearance index, LCI<sub>2,5</sub>) LCI<sub>2,5</sub> od početka do 24. tjedna. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su prosječnu apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka do 15. dana i 4. tjedna te 24. tjedna, apsolutnu promjenu indeksa tjelesne mase (ITM) od početka do 24. tjedna, te apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R od početka do 24. tjedna. Nađena je statistički značajna razlika u LCI<sub>2,5</sub> u odnosu na placebo skupinu, kao i u smanjenju klorida u znoju. Zabilježen je značajan napredak u BMI i respiratornoj domeni CFQ-R, ali bez statističke značajnosti. Liječenje je bilo prekinuto zbog nuspojava u tri (3%) od 103 bolesnika u skupini koja je primala lumakaftor i ivakaftor te u dva (2%) od 101 bolesnika u skupini koja je primala placebo. Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 13 (13%) od 103 bolesnika u skupini koja je primala lumakaftor i ivakaftor te u 11 (11%) od 101 bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Bolesnici su iz ispitivanja 109 (NCT02514473) i 011B (VX15-809-110, NCT01897233) potom bili uključeni u multicentrični nastavak ispitivanja faze III „Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor” (NCT02544451). Svrha toga nastavka ispitivanja bila je procjena sigurnosti i djelotvornosti dugoročnog liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. Liječenje su pacijenti dobro podnosili, a je kod njih bila poboljšana funkcija pluća i drugi ishodi učinkovitosti. Nuspojave su bile u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lumakaftor-ivakaftora u starije djece i odraslih. S produljenim liječenjem lumakaftor-ivakaftorom nisu identificirani novi sigurnosni problemi.

### **Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR**

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u RCT ispitivanjima VX12-809-103 (Study 103, TRAFFIC) i VX12-809-104 (Study 104, TRANSPORT)) bila je apsolutna promjena vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> u 24. tjednu liječenja u odnosu na početnu vrijednost. U oba ispitivanja liječenje je rezultiralo statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV<sub>1</sub>. ). Poboljšanja vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> opažena su bez obzira na dob, težinu bolesti, spol i zemljopisnu regiju. U 24. tjednu, udio bolesnika koji i dalje nije imao plućne egzacerbacije bio je značajno veći u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s placebo. U objedinjenoj analizi Studije 103 i Studije 104, stopa omjera egzacerbacija do 24. tjedna smanjena je 39% u odnosu na placebo. Liječenje je značajno smanjilo rizik od egzacerbacija koje zahtijevaju hospitalizaciju u odnosu na placebo za 61%, a broj egzacerbacija koje zahtijevaju liječenje intravenskim antibioticima smanjio se je za 56%. Ti se rezultati nisu smatrali statistički značajnima unutar hijerarhije testiranja u pojedinačnim ispitivanjima. Dugoročno prijelazno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (Study VX12-809-105, PROGRESS) bio je multicentrični nastavak ispitivanja faze III s prijelazom ispitanika (engl. rollover) iz ispitivanja Studija 103 i ispitivanja Studija 104. Dugoročni sigurnosni profil kombinirane terapije lumakaftor/ivakaftor bio je u skladu s prethodnim RCT-ovima. Terapija lumakaftorom/ivakaftorom bila je povezana s multisustavnim prednostima na dulje vrijeme i mogla bi modificirati progresiju cistične fibroze.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem mjerena je pomoću revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, CFQ R) i EuroQol-5 dimensions-3 levels survey (EQ-5D-3L) . Prema proizvođaču, ljudi u ispitivanjima su imali vrlo visoke početne vrijednosti EQ 5D 3L jer su rođeni s cističnom fibrozom i smatraju da je njihova kvaliteta života "normalna" (to jest, ekvivalentna ljudima bez cistične fibroze). Kao rezultat toga, ljudi s cističnom fibrozom ocjenjuju kvalitetu života povezanu sa zdravljem kao visoku, pa je vjerojatno da se, za razliku od CFQ R, zbog tog učinka plafona, u EQ-5D-3L nisu vidjeli statistički značajna poboljšanja kvalitete života povezana sa zdravljem.

Najčešće nuspojave prijavljene za lumakaftor-ivakaftor u usporedbi s placeboom bile su kašalj (28,2% u usporedbi s 40,0%), proljev (12,2% u usporedbi s 8,4%), dispneja (13,0% u usporedbi sa 7,8%), hemoptiza (13,6% u usporedbi s 13,5%), glavobolja (15,7% u usporedbi s 15,7%), povećanje stvaranja sputuma (14,6% u usporedbi s 18,9%), infektivno pogoršanje pluća (35,8% u usporedbi s 49,2%), nazofaringitis (13,0% u usporedbi s 10,8%), mučnina (12,5% u usporedbi sa 7,6%) i infekcija gornjih dišnih putova (10,0% u usporedbi s 5,4%). Nije prijavljen smrtni slučaj niti u ispitivanju TRAFFIC niti u TRANSPORT, a 1 smrt je prijavljena u ispitivanju PROGRESS, što se smatralo nepovezanim s liječenjem.

#### **Ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju F508del gena CFTR (Study VX09-809-102 (NCT01225211))**

Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom nije rezultiralo značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 u odnosu na placebo u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju F508del gena CFTR niti značajnim poboljšanjem indeksa tjelesne mase.

#### **Troškovi**

##### **Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019**

SMC nije zbog poslovne povjerljivosti u mogućnosti predstaviti procjene troškovne učinkovitosti s PAS-om koje su služile za donošenje odluke.

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

Cijena lumacaftor-ivacaftora iznosi 8.000 £ po pakiranju od 112 tableta (bez PDV-a; dokazi tvrtke). Cijena jednogodišnjeg tečaja liječenja iznosi 104 000 £ (bez PDV-a). Troškovi se mogu razlikovati u različitim okruženjima zbog dogovorenih popusta pri nabavci.

##### **National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Irska, srpanj 2020**

Proizvođač nije uspio dokazati troškovnu učinkovitost terapije lumakaftor + ivakaftor (Orkambi) za liječenje pacijenata s cističnom fibrozom u dobi od 12 godina i starijih koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu. Osim toga, utjecaj na proračun je značajan s povezanim oportunitetnim troškovima.

#### **Utjecaj na proračun**

Veleprodajna cijena za paket uključuje 28-dnevnu opskrbu lumakaftor + ivakaftor i iznosi 12 144 €. Godišnji trošak terapije lumakaftor + ivakaftor iznosi 158.306 € ili 159.050 € uključujući pristojbu za

skrb pacijenata. Proizvođač procjenjuje petogodišnji bruto utjecaj terapije lumakaftor + ivakaftor na proračun na 352.281.736 €. Procjena NCPE o petogodišnjem utjecaju na proračun iznosi 391.892.681 €.

## Kaftrio

Djelotvornost IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u tri ispitivanja faze 3.

### **Ispitivanje 445-102 (NCT03525444)**

**Osobe u dobi od 12 godina i starije, heterozigoti za mutaciju *F508del* i MF\* mutacija na drugom alelu**

Liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s placebom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 14,3 postotna boda (95% CI: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena je na prvom pregledu 15. dana i održala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena su bez obzira na dob, početnu vrijednost ppFEV1, spol i zemljopisnu regiju.

*\*„minimalne funkcije“.*

### **Ispitivanje 445-103 (NCT03525548)**

**Osobe u dobi od 12 godina i starije, homozigoti za mutaciju *F508del***

Uočeno je statistički značajno poboljšanje vrijednosti ppFEV1 od 10,0 postotnih bodova (95% CI: 7,4; 12,6;  $P < 0,0001$ ). Poboljšanja ppFEV1 su opažena bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV1 i zemljopisnu regiju.

### **Ispitivanje 445-104 (NCT04058353)**

**Osobe u dobi od 12 godina i starije, heterozigoti za mutaciju *F508del* i na drugom alelu imali mutaciju s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću (RF) CFTR**

Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 3,7 postotnih bodova (95% CI: 2,8; 4,6;  $P < 0,0001$ ) u odnosu na početnu vrijednost. Ukupno poboljšanje ppFEV1 opaženo je bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV1, zemljopisnu regiju i genotipove (F/*gating* ili F/RF).

### **Ispitivanje 445-105 (NCT03525574)**

Otvorena 96-tjedna studija, produžetak ispitivanja radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103. Bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del* koji su u ispitivanju 445-103 primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i koji su nastavili s tim liječenjem u ispitivanju 445-105, pokazali su održana poboljšanja vrijednosti ppFEV1, u rezultatu respiratorne domene upitnika CFQ-R i vrijednosti klorida u znoju do 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105). Ishodi za stopu događaja plućnih egzacerbacija na godišnjoj razini do kraja 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105) i ITM te ITM-z rezultat u 28 tjedana kumulativnog liječenja (u 24. tjednu u ispitivanju 445-105), bili su u skladu s onima u bolesnika s genotipovima ispitivanim u ispitivanju 445-102.



**National Institute for Health and Care Excellence je sa NHS England, proizvođač, UK Cystic Fibrosis Trust i NICE sklopio Ugovor o prikupljanju podataka (studeni, 2019) za Kalydeco, Orkambi, Kaftrio zbog Područja kliničke nesigurnosti :**

- dugotrajni (više od 1 godine) učinci liječenja na apsolutni ppFEV1
- utjecaj liječenja na pad funkcije pluća\*†
- stope prekida Vertex terapija i razlozi za prekid\*
- stope usklađenosti Vertex terapija\*
- usporedni rezultati za različite težine bolesti
- usporedni troškovi puta liječenja\*
- utjecaj na kvalitetu života pacijenta\* † i njegovatelja, uključujući razlike povezane s dobi pacijenata
- stopa plućnih egzacerbacija\*†.

\* označava stavke podataka koje su korištene u ekonomskom modelu za TA398.

† označava da su se u kontekstu procjene TA398 te nesigurnosti odnosile na relativni učinak u usporedbi s drugim tretmanima ili standardom skrbi.

## Troškovi

### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021

Uvjeti za nadoknadu troškova i razlozi

Uvjet za nadoknadu troškova	Razlog
Inicijacija (uvođenje terapije)	
1. Potvrđena dijagnoza CF s najmanje jednom F508del mutacijom u CFTR genu	Liječenje s ELX/TEZ/IVA pokazalo je dodatnu kliničku korist za pacijente s najmanje jednom F508del mutacijom u CFTR genu, temeljem 4 RCT-a u pacijenata s genotipima F/F, F/MF, F/G i F/RF.
2. Dob 12 godina i stariji	Indikacija odobrena od Health Canada za ELX/TEZ/IVA je ograničena na pacijente od najmanje 12 godina starosti.
3. ppFEV1 ≤ 90%	<p>U sva 4 RCT-a s ELX/TEZ/IVA je zahtijevano da pacijenti imaju ppFEV1 od ≥40% do ≤90% u vrijeme probira.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podskupina pacijenata bila je uključena s početnim ppFEV1 &lt;40%, a post hoc analize podskupina u Studiji 102 sugerirale su da je liječenje ELX/TEZ/IVA-om rezultiralo klinički značajnim poboljšanjem plućne funkcije ovih pacijenata. Pacijenti s ppFEV1&lt;40% predstavljaju skupinu s teškom bolešću i značajnim nezadovoljenim potrebama za liječenjem.</li> <li>• Nema dostupnih podataka za procjenu učinkovitosti ELX/TEZ/IVA u bolesnika s početnim ppFEV1&gt; 90%.</li> </ul>
4. Bazalna spirometrijska mjerenja FEV1 i FVC moraju biti završena prije	Za utvrđivanje osnovne funkcije pluća i za izračun ppFEV1.

uvođenja ELX/TEZ/IVA liječenja.	
5. Pacijenti trebaju biti optimizirani najboljom potpornom skrbi, imati stabilnu bolest i ne bi trebali imati neliječene infekcije. Pacijenti ne smiju imati aktivnu egzacerbaciju CF i/ili primati oralnu ili i.v. antibiotsku terapiju ili biti hospitalizirani iz razloga povezanih s CF u vrijeme započinjanja terapije.	U skladu s RCT-ovima koji su provedeni s ELX/TEZ/IVA, pacijentima treba procijeniti ppFEV1 kod optimizacije njihovog funkcionalnog statusa.
Obnavljanje terapije	
1. Nadoknada troškova liječenja ELX/TEZ/IVA trebala bi se nastaviti ako je nakon početnih šest mjeseci liječenja zabilježeno poboljšanje ppFEV1 za najmanje 5% u usporedbi s početnim mjerenjima.	ppFEV1 povećan za oko 10% do 14% od bazalnog u 24-tjednim studijama.  Klinički stručnjaci su primijetili da veličina poboljšanja ishoda CF koja bi se smatrala klinički značajnom ovisi o početnom statusu pacijenta. Međutim, za ppFEV1 poboljšanje od najmanje 5% obično bi se smatralo klinički značajnim za većinu pacijenata u kanadskoj kliničkoj praksi.
2. Naknadne procjene za obnavljanje nadoknade troškova trebale bi se odvijati godišnje. Dokumentirano održavanje ppFEV1 veće od 5% u odnosu na početne vrijednosti mora se podastrijeti pri svakoj sljedećoj procjeni radi nastavka nadoknade troškova.	Trajanje studija nije bilo primjereno za utvrđivanje koliko dugo će se održavati učinak liječenja ELX/TEZ/IVA. Godišnja procjena za nastavak nadoknade troškova daje fleksibilnost za prilagođavanje praktičnim izazovima procjene kliničkog odgovora na liječenje, osobito dugoročnih učinaka na funkciju pluća, s obzirom na prirodu CF.
Isključivanje iz terapije	
1. Pacijent je podvrgnut transplantaciji pluća.	Dokazi o uporabi ELX/TEZ/IVA u pacijenata nakon transplantacije pluća su ograničeni, a kanadski klinički stručnjaci su ukazali na to da liječenje treba prekinuti u pacijenata kod kojih su transplantirana pluća.

Na temelju cijene koju je dostavio sponzor za ELX/TEZ/IVA i javno navedenih cijena za sve ostale troškove lijekova, inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti (ICER) za ELX/TEZ/IVA iznosio je 1.140.840 \$ po kvalitetom prilagođenoj godini života (QALY) u F/F genotipu; 1.150.105 \$ po QALY u F/MF genotipu, 1.911.977 \$ po QALY u F/RF genotipu i 1.067.215 \$ u F/G genotipu u usporedbi s najboljom potpornom skrbi. Za genotip F/G, ELX/TEZ/IVA bio je povezan s ICER 181 718 \$ po QALY u usporedbi s monoterapijom IVA. Na ovim ICER-ovima ELX/TEZ/IVA nije troškovno učinkovit s pragom od 50.000 \$ po QALY spremnosti za plaćanje (engl. willingness to pay, WTP) za pacijente u dobi od 12 godina i starijih s CF koji imaju najmanje jednu F508del mutaciju u CFTR genu. Smanjenje cijene od najmanje 90% je potrebno da bi se ELX/TEZ/IVA smatralo troškovno učinkovitim pri 50.000 \$ po QALY pragu.

**Kalydeco, ivakaftor (ivacaftorum),  
Orkambi, lumakaftor (lumacaftorum) i ivakaftor (ivacaftorum),  
Kaftrio, (ivakaftor (ivacaftorum), tezakaftor (tezacaftorum) i eleksakaftor (elexacaftorum)**

## **1. Uvod**

Temeljem dopisa Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (KLASA: UP/I-530-02/21-01/116; URBROJ: 338-01-10-01-21-03) od 07.07.2021. godine, zaprimljenog u Ministarstvo zdravstva 07.07.2021. godine, zatražena je procjena zdravstvene tehnologije za lijekove Kalydeco, ivakaftor (ivacaftorum), Orkambi, lumakaftor (lumacaftorum) i ivakaftor (ivacaftorum) i Kaftrio, (ivakaftor (ivacaftorum), tezakaftor (tezacaftorum) i eleksakaftor (elexacaftorum).

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zaprimio je zahtjev nositelja odobrenja Vertex Pharmaceuticals (Irska) za stavljanjem navedenih lijekova na Osnovnu listu i Popis posebno skupih lijekova Zavoda.

Povjerenstvo za lijekove Zavoda razmatralo je zahtjeve za stavljanje na listu ovih lijekova na svojim sjednicama u svibnju, lipnju i srpnju 2021. godine. Na sjednicu od 06.07. 2021. su bili pozvani predstavnici Nositelja odobrenja, kako bi im se dala mogućnost da predstave svoj zahtjev za stavljanje i financiranje ovih lijekova iz sredstava obveznog osiguranja te kako bi članovima Povjerenstva za lijekove mogli dati dodatne odgovore na otvorena pitanja. Nakon detaljne analize prijedloga i rasprava na održanim sjednicama, nije se moglo donijeti konačno mišljenje. Nositelj odobrenja je podnio izračunatu najvišu dozvoljenu cijenu lijekova ali nije podnio prijedlog odnosa financiranja za te lijekove. Povjerenstvo za lijekove je zaključilo da je dokumente potrebno nadopuniti i zatražiti procjenu zdravstvenih tehnologija s podacima o dosadašnjoj primjeni i učinkovitosti ovih lijekova i predložiti/procijeniti kriterije temeljem kojih se u određenoj grupi pacijenta lijek treba ili ne treba započeti primjenjivati, vrijeme u kojem se radi procjena učinka liječenja i temeljem kojih parametara, te kriterije kojima bi se eventualno liječenje prekinulo ako isto nije pokazalo očekivani učinak. Pretpostavljeno je da se mogu pribaviti podaci o gotovim procjenama koje su izradile druge zemlje u EU a koje bi se uz prilagodbu podataka mogle koristiti i za našu zemlju.

## 2. Opis zdravstvene tehnologije:

### Kalydeco, ivakaftor (ivacaftorum),

Kalydeco sadrži djelatnu tvar ivakaftor.

Lijek Kalydeco primjenjuje se samostalno za liječenje cistične fibroze u pacijenta u dobi od četiri mjeseca i starijih koji imaju jednu od sljedećih mutacija (promjena) u genu za bjelančevinu koji se naziva „cistično-fibrozni transmembranski regulator provodljivosti” (CFTR): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* i *S549R*.

Primjenjuje se i zajedno s lijekom koji sadrži tezakaftor i ivakaftor za liječenje pacijenta u dobi od šest godina i starijih koji su naslijedili mutaciju *F508del* u genu *CFTR* od obaju roditelja ili koji su naslijedili mutaciju *F508del* i jednu od sljedećih mutacija u genu *CFTR*: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G*, ili *3849+10kbC→T*.

Kalydeco se također primjenjuje zajedno s drugim lijekom koji sadrži ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor za liječenje pacijenta u dobi od 12 godina i starijih koji imaju barem jednu mutaciju *F508del* u genu *CFTR*.

Cistična fibroza rijetka je bolest, a lijek Kalydeco dobio je status „lijeka za rijetku bolest” 8. srpnja 2008.

### Sažetak podataka za Kalydeco prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA), srpanj, 2021

<b>Kalydeco</b> <b>ivakaftor</b> <b>(ivacaftorum)</b>	Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete
<b>Aktivna tvar</b>	Ivakaftor (ivacaftorum)  Ivakaftor pojačava aktivnost proteina za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), tj. ivakaftor in vitro povećava otvaranje kanala CFTR kako bi se poboljšao transport klorida kod određenih mutacija kanala (engl. gating mutations) sa smanjenom vjerojatnošću otvaranja kanala u usporedbi s normalnim CFTR-om. Ivakaftor je također povećava vjerojatnost otvaranja kanala R117H-CFTR koji ima i malu vjerojatnost otvaranja i smanjenu amplitudu struje (provodljivost). Mutacija G970R uzrokuje defekt u prekranju s posljedicom da na površini stanice gotovo ili uopće nema proteina CFTR. Točan mehanizam zbog kojega ivakaftor pojačava otvaranje kanala u normalnim i nekim mutiranim oblicima CFTR-a u ovom sustavu još nije potpuno razjašnjen.
<b>ATK oznaka</b>	R07AX02 (Farmakoterapijska skupina drugi lijekovi za dišni sustav)
<b>Odobrena indikacija</b>	• kao monoterapija za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od <u>6 i više godina</u> i tjelesne težine od 25 kg ili više, koji u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) imaju mutaciju R117H ili jednu od sljedećih

	<p>mutacija (III. klase) zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ili S549R</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u kombiniranom režimu s tabletama tezakaftor/ivakaftor za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od <u>6 i više godina</u> koji su homozigoti za mutaciju F508del ili su heterozigoti za mutaciju F508del i imaju jednu od sljedećih mutacija u genu CFTR: P67L, 3 R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T</li> <li>• u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih i adolescenata u dobi od <u>12 i više godina</u> koji imaju najmanje jednu mutaciju F508del u genu CFTR.</li> </ul>	
<b>Doziranje</b>	<b>Doziranje</b>	
	<b>Ujutro</b>	<b>Navečer</b>
	<b>6 i više godina, ≥ 25 kg</b>	
	1 tableta ivakaftora od 150 mg	1 tableta ivakaftora od 150 mg
	<b>od 6 do &lt; 12 godina, &lt; 30 kg</b>	
	1 tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg	1 tableta Ivakaftora od 75 mg
	<b>od 6 do &lt; 12 godina, ≥ 30 kg</b>	
	1 tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	1 tableta Ivakaftora od 150 mg
	<b>12 i više godina</b>	
	1 tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	1 tableta Ivakaftora od 150 mg
	<b>12 i više godina</b>	
	2 tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg	1tableta Ivakaftora od 150 mg
<b>Način primjene</b>	-Primjeniti na usta.	

	<p>Kalydeco smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip pacijenta nije poznat, potrebno je napraviti <u>genotipizaciju</u> pomoću točne i validirane metode prije početka liječenja kako bi se potvrdilo postojanje neke od navedenih mutacija gena CFTR. Fazu varijante poli-T identificirane kod mutacije R117H treba utvrditi u skladu s lokalnim kliničkim preporukama.</p>
<b>Kontraindikacije</b>	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
<b>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</b>	<p><u>Učinak na testove jetrene funkcije</u>  U svih se pacijenta preporučuju pretrage funkcije jetre prije početka liječenja ivakaftorom, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja i jedanput godišnje nakon toga. U svih pacijenta s povišenjem transaminaza u anamnezi potrebno je razmotriti češće praćenje testova jetrene funkcije. U slučaju značajnog povišenja vrijednosti transaminaza (npr. bolesnici s vrijednostima ALT ili AST &gt; 5 puta gornje granice normale [GGN] ili ALT ili AST &gt; 3 puta GGN s bilirubinom &gt; 2 puta GGN), potrebno je prekinuti primjenu i pažljivo kontrolirati laboratorijske nalaze sve dok se poremećaj ne povuče. Nakon normalizacije vrijednosti transaminaza potrebno je razmotriti koristi i rizike od nastavka liječenja</p> <p><u>Oštećenje funkcije jetre</u>  Ne preporučuje se primjena ivakaftora, bilo kao monoterapija ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom u pacijenta s teškim oštećenjem funkcije jetre, osim ako se očekuje da će korist od liječenja biti veća od rizika.</p> <p><u>Oštećenje funkcije bubrega</u>  Preporučuje se oprez za vrijeme primjene ivakaftora, bilo kao monoterapija ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u pacijenta s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti</p> <p><u>Bolesnici nakon presađivanja organa</u>  Ne preporučuje se primjena u pacijenta s presađenim organom</p> <p><u>Događaji osipa</u>  Incidencija je bila viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje uzimaju hormonske kontraceptive.</p> <p><u>Interakcije lijekova:</u>  Induktori CYP3A  Izloženost ivakaftoru značajno je smanjena, a za izloženosti eleksakaftoru i tezakaftoru očekuje se da će se smanjiti kod istodobne primjene induktora CYP3A, što može rezultirati gubitkom djelotvornosti ivakaftora. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena ivakaftora (kao monoterapija ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom) s jakim induktorima CYP3A</p> <p>Inhibitori CYP3A  Doza ivakaftora (kao monoterapija ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom) mora se prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A</p> <p><u>Pedijatrijska populacija</u>  Slučajevi zamućenja leće/katarakte koje nisu prirodne, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih pacijenta liječenih ivakaftorom i režimima koji sadrže ivakaftor. U pedijatrijskih pacijenta koji započinju liječenje ivakaftorom bilo kao monoterapija ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom /eleksakaftorom preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja</p> <p><u>Sadržaj laktoze</u></p>

	<p>Kalydeco sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.</p> <p><u>Sadržaj natrija</u></p> <p>Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.</p>
<b>Nuspojave</b>	<p><u>Sažetak sigurnosnog profila</u></p> <p>Najčešće nuspojave u pacijenta u dobi od 6 i više godina koji su primali ivakaftor jesu: glavobolja (23,9%), orofaringealna bol (22,0%), infekcija gornjih dišnih puteva (22,0%), kongestija nosa (20,2%), bol u abdomenu (15,6%), nazofaringitis (14,7%), proljev (12,8%), omaglica (9,2%), osip (12,8%) i bakterije u iskašljaju (12,8%). Transaminaze su bile povišene u 12,8% pacijenta liječenih ivakaftorom naspram 11,5% pacijenta koji su primali placebo. U pacijenta u dobi od 2 do manje od 6 godina, najčešće nuspojave bile su kongestija nosa (26,5%), infekcija gornjih dišnih puteva (23,5%), povišene transaminaze (14,7%), osip (11,8%) i bakterije u iskašljaju (11,8%). Ozbiljne nuspojave u pacijenta koji su primali ivakaftor uključivale su bol u abdomenu i povišene transaminaze.</p>

## Orkambi, lumakaftor (lumacaftorum) i ivakaftor (ivacaftorum),

je lijek za liječenje cistične fibroze u pacijenta u dobi od dvije godine i starijih. Orkambi se primjenjuje u pacijenta koji imaju genetsku mutaciju (promjenu) nazvanu mutacija F508del. Ta mutacija utječe na gen za bjelančevinu pod nazivom transmembranski regulator provodljivosti (engl. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), koji djeluje na regulaciju proizvodnje sluzi i probavnih tekućina. Orkambi se primjenjuje u pacijenta koji su mutaciju naslijedili od oba roditelja. Orkambi sadrži djelatne tvari lumakaftor i ivakaftor. Jedna od djelatnih tvari lijeka Orkambi, lumakaftor, povećava količinu bjelančevine CFTR na površini stanica, dok druga, ivakaftor, povećava djelovanje nepravilne bjelančevine CFTR. Ta djelovanja razrjeđuju sluz i probavne sokove. Lijek Orkambi dobio je odobrenje za stavljanje u TRAFFIC koje je na snazi na prostoru EU-a od 19. studenoga 2015.

<b>Orkambi lumakaftor (lumacaftorum) i ivakaftor (ivacaftorum)</b>	Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete						
<b>Aktivna tvar</b>	lumakaftor (lumacaftorum) i ivakaftor (ivacaftorum)  Protein CFTR je kloridni kanal prisutan na površini epitelnih stanica mnogih organa. Mutacija F508del utječe na protein CFTR na više načina, a prvenstveno tako da uzrokuje nepravilnost u staničnoj obradi i prijenosu što smanjuje količinu CFTR-a na površini stanice. Mala količina F508del-CFTR-a koja dospjeje na površinu stanice ima malu vjerojatnost otvaranja kanala (nepravilna regulacija kanala). Lumakaftor je korektor CFTR-a koji djeluje izravno na F508del-CFTR kako bi poboljšao staničnu obradu i prijenos, čime se povećava količina funkcionalnog CFTR-a na površini stanice. Ivakaftor je pojačivač CFTR-a koji olakšava povećan prijenos klorida, povećavajući vjerojatnost otvaranja kanala CFTR proteina na površini stanice. Kombinirani učinak lumakaftora i ivakaftora sastoji se u povećanju količine i funkcije F508del-CFTR-a na površini stanice, što dovodi do povećanog prijenosa iona klorida. Točni mehanizmi kojima lumakaftor poboljšava staničnu obradu i prijenos F508del-CFTR-a, a ivakaftor pojačava F508del-CFTR, nisu poznati.						
<b>ATK oznaka</b>	R07AX30 (Farmakoterapijska skupina drugi lijekovi za dišni sustav)						
<b>Odobrena indikacija</b>	Orkambi tablete indicirane su za liječenje cistične fibroze (CF) u pacijenta u dobi od <u>6 i više godina</u> koji su homozigoti za mutaciju F508del gena koji je transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (engl. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR).						
<b>Doziranje</b>	<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">Doziranje</th></tr><tr><th>6-11 godina</th><th>12 i više godina</th></tr></thead><tbody><tr><td>2 tablete lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg svakih 12 sati</td><td>2 tablete lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg svakih 12 sati</td></tr></tbody></table>	Doziranje		6-11 godina	12 i više godina	2 tablete lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg svakih 12 sati	2 tablete lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg svakih 12 sati
Doziranje							
6-11 godina	12 i više godina						
2 tablete lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg svakih 12 sati	2 tablete lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg svakih 12 sati						



	<p><b>Ukupna dnevna doza</b></p> <p>lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 500 mg</p>	<p><b>Ukupna dnevna doza</b></p> <p>lumakaftor 800 mg/ ivakaftor 500 mg</p>	
	<p>Bolesnici mogu započeti s liječenjem bilo koji dan u tjednu. Ovaj lijek treba uzimati s hranom koja sadrži masti. Obrok ili međuobrok koji sadrži masti treba konzumirati neposredno prije ili odmah poslije primjene doze</p>		
<p><b>Način primjene</b></p>	<p>-Primjeniti na usta.</p> <p>Bolesnike se mora upozoriti da tablete progutaju cijele. Bolesnici ne smiju žvakati, lomiti ili otapati tablete</p>		
<p><b>Kontraindikacije</b></p>	<p>Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.</p>		
<p><b>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</b></p>	<p><u>Bolesnici s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju F508del gena CFTR</u> Lumakaftor/ivakaftor nije učinkovit u pacijenta s cističnom fibrozom koji na jednom alelu imaju mutaciju F508del, a na drugom alelu mutaciju za koju se predviđa da će za posljedicu imati nedostatnu proizvodnju CFTR-a ili CFTR koji nije osjetljiv na ivakaftor in vitro</p> <p><u>Bolesnici s cističnom fibrozom koji imaju mutaciju III. klase gena CFTR zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala</u> Kombinacija lumakaftor/ivakaftor nije ispitana u pacijenta s cističnom fibrozom koji na jednom alelu imaju mutaciju III. klase (engl. gating mutation) gena CFTR zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala, s mutacijom ili bez mutacije F508del na drugom alelu. Budući da je izloženost ivakaftoru vrlo značajno smanjena kada se primjenjuje u kombinaciji s lumakaftorom, lumakaftor/ivakaftor se ne smije primjenjivati u tih pacijenta.</p> <p><u>Respiratorne nuspojave</u> Respiratorne nuspojave (npr. nelagoda u prsištu, dispneja, bronhospazam i poremećeno disanje) bile su češće za vrijeme započinjanja liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. U pacijenta s postotkom predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi (ppFEV1) &lt; 40 češće su opaženi ozbiljni respiratorni događaji koji mogu dovesti do prekida primjene lijeka. Zbog ograničenog kliničkog iskustva s bolesnicima u kojih je ppFEV1 &lt; 40, preporučuje se dodatno praćenje tih pacijenta za vrijeme započinjanja liječenja. U nekih je pacijenta nakon početka liječenja lumakaftorom/ivakaftorom opaženo i prolazno smanjenje FEV1. Nema iskustva sa započinjanjem liječenja lumakaftorom/ivakaftorom u pacijenta s plućnom egzacerbacijom pa se započinjanje liječenja u pacijenta s plućnom egzacerbacijom ne preporučuje</p> <p><u>Učinak na krvni tlak</u> U nekih pacijenta liječenih lumakaftorom/ivakaftorom opažen je povišen krvni tlak. Tijekom liječenja, krvni tlak treba periodički pratiti u svih pacijenta</p> <p><u>Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre</u> U pacijenta s cističnom fibrozom mogu biti prisutni poremećaji funkcije jetre, uključujući uznapredovalu bolest jetre. Zabilježeno je pogoršanje funkcije jetre u pacijenta s uznapredovalom bolešću jetre. Dekompenzacija jetrene funkcije, uključujući zatajenje jetre koje je dovelo do smrtnog ishoda, zabilježena je u pacijenta s cističnom fibrozom i već prisutnom cirozom s portalnom hipertenzijom koji su primali lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor se mora primjenjivati oprezno u pacijenta s uznapredovalom bolešću jetre, te samo ako se očekuje da će koristi primjene biti veće od rizika. Ako se u tih</p>		

	<p>pacijenta primjenjuje lumakaftor/ivakaftor, mora ih se pažljivo pratiti nakon započetog liječenja, a dozu treba smanjiti</p> <p><u>Hepatobilijarne nuspojave</u></p> <p>Povišene vrijednosti transaminaza često su zabilježene u pacijenta s cističnom fibrozom koji primaju lumakaftor/ivakaftor. U nekim slučajevima ta su povišenja povezana s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina u serumu. Povišenje transaminaza češće je bilo opaženo u pedijatrijskih pacijenta nego u odraslih pacijenta</p> <p>Budući da se povezanost s oštećenjem jetre ne može isključiti, prije nego što se započne liječenje lumakaftorom/ivakaftorom preporučuju se procjene testova jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin), i to svaka 3 mjeseca tijekom prve godine liječenja, a nakon toga jednom godišnje. U pacijenta s povišenim vrijednostima ALT, AST ili bilirubina u anamnezi, potrebno je razmotriti češće praćenje testova jetrene funkcije. U slučaju značajnih povišenja ALT-a ili AST-a, bez obzira na to je li bilirubin povišen ili ne (ili ALT ili AST &gt; 5 x iznad gornje granice normale [GGN], ili ALT ili AST &gt; 3 x GGN s bilirubinom &gt; 2 x GGN i/ili klinički prisutnom žuticom), primjenu lumakaftora/ivakaftora potrebno je prekinuti, a laboratorijske testove pažljivo pratiti sve dok se poremećene vrijednosti ne riješe. Potrebno je temeljito istražiti moguće uzroke i u pacijenta pomno pratiti kliničke pokazatelje progresije. Nakon što se povišene transaminaze snize, potrebno je razmotriti koristi i rizike od nastavka primjene doze.</p> <p><u>Interakcije s lijekovima</u></p> <p><u>Supstrati enzima CYP3A</u></p> <p>Lumakaftor je jaki induktor enzima CYP3A. Ne preporučuje se istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP3A ili supstratima CYP3A s uskim terapijskim indeksom</p> <p>Na hormonsku kontracepciju, uključujući oralnu, injekcijsku, transdermalnu i kontracepcijske implantate, ne smije se oslanjati kao na učinkovitu metodu kontracepcije kada se primjenjuje istodobno s lijekom Orkambi</p> <p><u>Jaki induktori CYP3A</u></p> <p>Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (npr. rifampicinom, gospinom travom [Hypericum perforatum])</p> <p><u>Oštećenje funkcije bubrega</u></p> <p>Preporučuje se oprez kod primjene lumakaftora/ivakaftora u pacijenta s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti</p> <p><u>Katarakte</u></p> <p>Slučajevi zamućenja leće koja nisu prirođena, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih pacijenta liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i monoterapijom ivakaftorom. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida i izloženost zračenju), mogući rizik koji se može pripisati ivakaftoru ne može se isključiti. U pedijatrijskih pacijenta koji započinju liječenje lumakaftorom/ivakaftorom, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja</p> <p><u>Bolesnici nakon presađivanja organa</u></p> <p>Lumakaftor/ivakaftor nije ispitan u pacijenta s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u pacijenta s presađenim organom.</p> <p><u>Sadržaj natrija</u></p> <p>Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.</p>
<b>Nuspojave</b>	<p><u>Sažetak sigurnosnog profila</u></p> <p>U kliničkim ispitivanjima faze 3 najčešće nuspojave bile su dispneja (14,0% naspram 7,8% za placebo), proljev (11,0% naspram 8,4% za placebo) i mučnina (10,2% naspram 7,6% za placebo). Ozbiljne nuspojave uključile su hepatobilijarne događaje, npr. povišenja</p>

	transaminaza, kolestatski hepatitis i hepaticku encefalopatiju.
--	---

## Kaftrio, (ivakaftor (ivacaftorum), tezakaftor (tezacaftorum) i eleksakaftor (elexacaftorum))

Kaftrio je lijek koji se koristi za liječenje pacijenta u dobi od 12 i više godina koji imaju cističnu fibrozu. Primjenjuje se u kombinaciji s ivakaftorom (150 mg) u pacijenta u kojih cističnu fibrozu uzrokuje barem jedna mutacija F508del na genu CFTR. Dvije djelatne tvari lijeka Kaftrio, eleksakaftor i tezakaftor, povećavaju broj bjelančevina CFTR na površini stanica, dok treća, ivakaftor, poboljšava djelovanje oštećene bjelančevine CFTR. Tim zajedničkim djelovanjem razrjeđuju se sluz i probavni sokovi, što pomaže pri ublažavanju simptoma bolesti.

Cistična fibroza rijetka je bolest, a lijek Kaftrio dobio je status „lijeka za rijetku bolest“ 14. prosinca 2018.

<b>Kaftrio</b> <b>ivakaftor (ivacaftorum), tezakaftor (tezacaftorum) i eleksakaftor (elexacaftorum)</b>	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete								
<b>Aktivna tvar</b>	ivakaftor (ivacaftorum), tezakaftor (tezacaftorum) i eleksakaftor (elexacaftorum)  Mehanizam djelovanja ELX i TEZ korektori su CFTR-a koji se vežu na različita mjesta proteina CFTR i imaju aditivni učinak na olakšavanje stanične obrade i transporta F508del-CFTR, čime se povećava količina proteina CFTR koji se doprema do površine stanice u usporedbi s primjenom samo jedne ili druge molekule. IVA pojačava vjerojatnost otvaranja kanala (engl. gating) proteina CFTR na površini stanice. Kombinirani učinak ELX, TEZ i IVA dovodi do veće količine i bolje funkcije F508del-CFTR na površini stanice, što rezultira povećanom aktivnosti CFTR-a mjenom na temelju transporta klorida posredovanog CFTR-om. U pogledu ne-F508del CFTR varijanti na drugom alelu, nije jasno povećava li i u kojem opsegu kombinacija ELX, TEZ i IVA i količinu tih mutiranih varijanti CFTR na površini stanice i pojačava li vjerojatnost otvaranja kanala (gating).								
<b>ATK oznaka</b>	R07AX32 (Farmakoterapijska skupina: ostali pripravci za dišni sustav)								
<b>Odobrena indikacija</b>	Kaftrio je indiciran u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftora od 150 mg za liječenje cistične fibroze (CF) u pacijenta u dobi od <u>12 i više godina</u> koji imaju najmanje jednu mutaciju F508del u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)								
<b>Doziranje</b>	<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">Doziranje</th></tr><tr><th colspan="2">≥12 godina</th></tr><tr><th>Ujutro</th><th>Navečer</th></tr></thead><tbody><tr><td>2 tablete  (svaka sadrži ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg)</td><td>1 tableta  ivakaftora od 150 mg  uzete u razmaku od približno 12</td></tr></tbody></table>	Doziranje		≥12 godina		Ujutro	Navečer	2 tablete  (svaka sadrži ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg)	1 tableta  ivakaftora od 150 mg  uzete u razmaku od približno 12
Doziranje									
≥12 godina									
Ujutro	Navečer								
2 tablete  (svaka sadrži ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg)	1 tableta  ivakaftora od 150 mg  uzete u razmaku od približno 12								

		sati	
<b>Način primjene</b>	<p>-Primjeniti na usta.</p> <p>Bolesnicima treba savjetovati da tablete progutaju cijele. Tablete se prije gutanja ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti jer trenutačno nema kliničkih podataka koji bi poduprli druge načine primjene; stoga se žvakanje ili drobljenje tableta ne preporučuje.</p> <p>Tablete lijeka Kaftrio treba uzimati s hranom koja sadrži masti.</p> <p>Tijekom liječenja lijekom Kaftrio potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut .</p>		
<b>Kontraindikacije</b>	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.		
<b>Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi</b>	<p><u>Učinak na pretrage funkcije jetre</u></p> <p>Povišene transaminaze česte su u pacijenta s cističnom fibrozom i opažene su u nekih pacijenta liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (IVA/TEZ/ELX) u kombinaciji s ivakaftorom (IVA). U svih se pacijenta preporučuje procijeniti transaminaze (ALT i AST) prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U pacijenta s povišenjem transaminaza u povijesti bolesti potrebno je razmotriti češće praćenje. U slučaju da su vrijednosti ALT ili AST &gt;5 x gornje granice normale (GGN) ili ALT ili AST &gt;3 x GGN i bilirubin &gt;2 x GGN, doziranje treba prekinuti i pažljivo pratiti laboratorijske nalaze sve dok se poremećene vrijednosti ne normaliziraju. Nakon normalizacije povišenih transaminaza, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja</p> <p><u>Oštećenje funkcije jetre</u></p> <p>Ne preporučuje se liječenje pacijenta s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U pacijenta s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, o primjeni IVA/TEZ/ELX treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primijeni, to treba biti s oprezom i u smanjenoj dozi. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti primjenom IVA/TEZ/ELX.</p> <p><u>Oštećenje funkcije bubrega</u></p> <p>Nema iskustva u pacijenta s teškim oštećenjem funkcije bubrega/završnim stadijem bubrežne bolesti pa se u toj populaciji preporučuje oprez</p> <p><u>Bolesnici nakon presađivanja organa</u></p> <p>Primjena IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije ispitana u pacijenta s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u pacijenta s presađenim organom.</p> <p><u>Događaji osipa</u></p> <p>Incidencija osipa bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U bolesnica koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip valja razmisliti o prekidu liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA uz hormonske kontraceptive. Kad se osip povuče, valja razmotriti je li prikladno nastaviti primjenu IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip više ne pojavi, može se razmotriti mogućnost ponovnog uzimanja hormonskih kontraceptiva</p> <p><u>Starija populacija</u></p> <p>Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nisu obuhvaćala dovoljan broj pacijenta u dobi od 65 godina i starijih da bi se odredilo razlikuje li se odgovor u tih pacijenta od onoga u mlađih odraslih. Preporuke za dozu temelje se na farmakokinetičkom profilu i saznanjima iz ispitivanja s TEZ/IVA u kombinaciji s IVA, i IVA u monoterapiji.</p> <p><u>Interakcije s lijekovima</u></p>		

	<p><u>Induktori CYP3A</u> Izloženost IVA značajno je smanjena, a za izloženosti ELX i TEZ očekuje se da će se smanjiti kod istodobne primjene induktora CYP3A, što bi moglo rezultirati smanjenom djelotvornošću IVA/TEZ/ELX i IVA; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A</p> <p><u>Inhibitori CYP3A</u> Izloženost ELX, TEZ i IVA povećava se kod istodobne primjene s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA potrebno je prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A</p> <p><u>Katarakta</u> Slučajevi zamucenja leće koje nije urođeno, bez utjecaja na vid, prijavljeni su u pedijatrijskih pacijenta liječenih režimima s IVA. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida, izloženost zračenju), mogući rizik koji bi se mogao pripisati liječenju IVA ne može se isključiti. U pedijatrijskih pacijenta u kojih se započinje liječenjem primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja</p> <p><u>Sadržaj natrija</u> Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.</p>
<b>Nuspojave</b>	<p><u>Sažetak sigurnosnog profila</u> Najčešće nuspojave nastale u pacijenta u dobi od 12 i više godina koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bile su glavobolja (17,3%), proljev (12,9%) i infekcija gornjeg dišnog sustava (11,9%). Ozbiljne nuspojave u obliku osipa zabilježene su u 3 (1,5%) pacijenta liječena primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s 1 (0,5%) bolesnikom koji je primao placebo.</p>

### 3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija

Cistična fibroza (CF) je bolest koja zahvaća funkciju egzokrinih žlijezda a uključuje više organskih sustava. Bolest rezultira kroničnim respiratornim infekcijama, nedostatkom enzima gušterače i s tim povezanim komplikacijama u neliječenih pacijenta. Pluća su zahvaćena u 90% pacijenta koji su preživjeli neonatalno razdoblje. Glavni uzrok smrti je posljednji stadij bolesti pluća.

#### Etiologija

Cistična fibroza je autosomno recesivna bolest uzrokovana poremećajima gena *CFTR*, cistično-fibrozni transmembranski regulator provodljivosti, (engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) koji kodira protein koji ima ulogu kloridnog kanala, a također regulira protok ostalih iona kroz apikalnu površinu epitelnih stanica. CF lokus je 1989. godine lokaliziran na dugom kraku ljudskog kromosoma 7, pozicija q31. Do sada su identificirane 1893 *CFTR* mutacije. Polovica zahvaćenih osoba sjevernoeuropskog porijekla homozigotna je za mutaciju  $\Delta F508$ , odnosno deleciju jednog ostatka fenilalanina u aminokiselini 508 *CFTR* gena (poremećaj klase II). Ostalih 25-30% ima jednu kopiju  $\Delta F508$  uz još jednu mutaciju.

U nekim se populacijama određeni aleli nakupljaju s povećanom učestalošću. Primjerice, W1282X je čest kod židova Aškenazija, a A455E je čest kod Nizozemaca i kod pojedinaca iz sjevernog Quebeca.  $\Delta 1152H$  je treći najzastupljeniji alel kod Aškenazija i drugih etničkih židovskih skupina. Prevalencija mutacije  $\Delta 1152$  u židovskim populacijama čini 5,2% svih *CFTR* mutacija.

*CFTR* mutacije rezultiraju abnormalnostima u cAMP-om reguliranom prijenosu klorida kroz epitelne stanice na površinama sluznica. Greška epitelnih stanica u provodljivosti klora i s tim povezane abnormalnosti transporta vode, rezultiraju viskoznom sekretom u respiratornom traktu, gušterači, gastrointestinalnom (GI) traktu, znojnim žlijezdama i drugim egzokrinim tkivima. Povećana viskoznost ovih sekreta otežava njihovo uklanjanje.

Korelacija genotip-fenotip pokazuje da homozigotnost  $\Delta F508$  gotovo uvijek uzrokuje egzokrinu insuficijenciju gušterače. Pojedinci s 1 ili 2 kopije pogrešnih (engl. missense) mutacija (npr. R117H) imaju sklonost prema zadovoljavajućoj funkciji gušterače i blažoj bolesti.

Incidencija mekonijskog ileusa veća je u pacijenta koji su homozigoti za  $\Delta F508$  ili koji imaju  $\Delta F508$  i G542X. Nasuprot tome, nemaju svi bolesnici s ovim genotipovima mekonijski ileus, pa u patogenezu mekonijskog ileusa moraju biti uključeni drugi čimbenici koji nisu *CFTR*.

Nepotpuna korelacija genotipa s fenotipom sugerira ulogu komponenti okoliša u disfunkciji organa ili modificiranih gena koji su tek nedavno okarakterizirani. Ulogu gena modifikatora podupire činjenica da novorođenčad s cističnom fibrozom koja ima crijevnu opstrukciju najčešće ima abnormalnosti u 2 ili više gena modifikatora *CFTR*. Nasuprot tome, kod starije djece opstrukcija se uglavnom javlja kao rezultat okolišnih čimbenika, poput uvođenja enzima gušterače koji uzrokuju strikturu.

Studije cistične fibroze na mišjim modelima pokazale su porast mastocita i neutrofila kao dio imunološkog odgovora. Na primjer, gen *KITL* (KIT ligand) (engl. ligand for the receptor-type protein-tyrosine kinase) igra vitalnu ulogu u diferencijaciji mastocita, što se očituje smanjenom ekspresijom *MCPT2* (engl. Mast cell protease 2). Drugi fokus uključuje proteine selektin i molekulu međustanične

adhezije – 1 (ICAM-1), koji olakšavaju ekstravazaciju neutrofila. Neutrofili i mastociti oslobađaju proteaze, prostaglandine i histamin, utječući na stvaranje sluzi.

Istraživački model pronađen kod tzv. *CFTR*- knockout gen miševa, naglasio je važnost ekspresije MCLCA3 u vrčastim stanicama. Ovaj gen utječe na stvaranje sluzi, a njegova je ekspresija smanjena kod ovih miševa. Ispravljanje ovog nedostatka povećalo je preživljenje i smanjilo crijevne bolesti. U ljudi se ovo otkriće može prevesti u primjenu poput korekcije gena modifikatora (npr. HCLCA1) kako bi se poboljšali ishodi u pacijenata s cističnom fibrozom.

Dodatni genetski modifikatori uključuju alelni doprinos 129/Sv u miševa koji daje blaži upalni odgovor u CF i potencijalno je povezan s kromosomima 1, 9 i 10. Regulacija ovih gena i procesa pomaže objasniti raspon fenotipske varijabilnosti u sličnim genetskim mutacijama.

### Epidemiologija

Cistična fibroza je autosomno-recesivna bolest. Procijenjena učestalost heterozigota u bijelaca je do 1 na 20. Svaki potomak dvaju roditelja heterozigota ima 25% šanse za razvoj cistične fibroze.

Cistična fibroza je najčešća smrtonosna nasljedna bolest bijele populacije. U Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija je sljedeća:

- Bijelci sjevernoeuropskog podrijetla - 1 slučaj na 3.200-3.500 stanovnika
- Latinoamerikanci - 1 slučaj na 9.200-9.500 stanovnika
- Afroamerikanci - 1 slučaj na 15.000-17.000 stanovnika
- Amerikanci azijati - 1 slučaj na 31 000 stanovnika

U svijetu incidencija varira od 1 na 377 živorođene djece u dijelovima Engleske do 1 na 90 000 azijske živorođene djece na Havajima. Veća učestalost u azijsko-američkom ili afroameričkom stanovništvu u usporedbi s domaćim Azijatima ili Afrikancima odražava primjesu bijelaca.

### Rasna demografija

Raspodjela *CFTR* mutacija varira ovisno o porijeklu pacijenata; na primjer,  $\Delta F508$  je najčešća mutacija pronađena u bijeloj populaciji sjevernoeuropskog podrijetla. Nisu zabilježene varijabilnosti u kliničkim značajkama među ljudima različitih rasa s istim genotipom.

### Patofiziologija

Cistična fibroza je uzrokovana nedostacima gena za cističnu fibrozu, koji kodira cistično-fibrozni transmembranski regulator provodljivosti proteina (*CFTR*) koji funkcionira kao kloridni kanal, a reguliran je cikličkim adenzin monofosfatom (cAMP). Mutacije u *CFTR* genu rezultiraju abnormalnostima u transportu klorida reguliranim cAMP-om preko epitelnih stanica na površinama sluznice.

Opisano je šest klasa poremećaja nastalih kao posljedica mutacija *CFTR*:

- Potpuno odsustvo sinteze proteina *CFTR*
- Manjkavo sazrijevanje proteina i rana razgradnja (uzrokovana najčešćom mutacijom,  $\Delta F508$ )
- Poremećena regulacija (smanjeno vezanje ATP-a i hidroliza)



- Manjkava provodljivost klorida ili tzv. gating kanala (otvaranje i zatvaranje)
- Smanjena transkripcija zbog promotora ili abnormalnosti tzv. splicinga (dodavanje ili insertiranje)
- Ubrzana izmjena kanala s površine stanice

CFTR mutacije imaju slabu penetraciju. To znači da genotip ne predviđa obrazac ili težinu bolesti.

Neispravan CFTR rezultira smanjenim lučenjem klorida i povećanom reapsorpcijom natrija i vode kroz epitelne stanice. Posljedično se smanjuje visina tekućine koja oblaže epitel i smanjuje hidratacija sluzi a to rezultira sa sluzi ljepljivom za bakterije, koja potiče infekciju i upalu. Sekreti u dišnom traktu, gušterači, gastrointestinalnom traktu, znojnim žlijezdama i drugim egzokrinim tkivima imaju povećanu viskoznost, što otežava njihovo čišćenje.

### Znakovi i simptomi

Srednja dob pri postavljanju dijagnoze je 6-8 mjeseci; međutim, dob pri postavljanju dijagnoze uvelike varira. Kliničke manifestacije variraju ovisno o dobi pacijenta u trenutku prezentacije.

### Gastrointestinalni (GI) simptomi mogu uključivati sljedeće:

Mekonijski ileus, abdominalna distenzija, opstrukcija crijeva, povećana učestalost stolica, neuspjeh u napredovanju (unatoč odgovarajućem apetitu), flatulencija ili smrdljivi flatus, steatoreja, ponavljajuća bol u trbuhu, žutica, krvarenje iz probavnog trakta

### Respiratorni simptomi mogu uključivati sljedeće:

Kašalj, ponavljajuće piskanje, ponavljajuća upala pluća, atipična astma, dispneja pri naporu, bol u prsima

### Genitourinarni simptomi mogu uključivati sljedeće:

Testisi koji se nisu spustili ili hidrokela, odgođen sekundarni spolni razvoj, amenoreja

### Fizički znakovi ovisno o stupnju zahvaćenosti različitih organa i napredovanju bolesti, kako slijedi:

Nos - rinitis, nosni polipi

Plućni sustav - tahipneja, respiratorni distres s retrakcijom, piskanje ili pucketanje, kašalj (suhi ili produktivni s mukoidnim ili purulentnim sputumom), povećan anteroposteriorni promjer prsnog koša, batićasti prsti, cijanoza, hiperrezonantno prsište kod perkusije.

GI trakt – abdominalna distenzija, hepatosplenomegalija, prolaps rektuma, suha koža, helioza

### 3.1. Kliničke smjernice za cističnu fibrozu

#### 1. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora (2004),

sastavljeno prema : Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković Do, Barbarić I, Despot R, Hegeduš-Jungvirth M, Jelić N, Kolaček S, Mišak Z, Omerza L, Peršić M, Pinotić Lj, Radman D, Senečić-Čala I, Vuković J, Žaja Franulović O. Preporuke Hrvatskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu: Postupnik za dijagnozu cistične fibroze, u tisku.

Bolest je dokazana ako postoji barem jedan kriterij iz stupca A i barem jedan kriterij iz stupca B:

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za cističnu fibrozu

A		B
Jedna ili više karakterističnih fenotipskih odlika ili Pozitivna obiteljska anamneza (brat ili sestra s CF) ili *Pozitivni novorođenački skrining	+	Povećana koncentracija Cl u znoju (barem 2 nalaza) Ili Identifikacija 2 mutacije CFTR gena Ili * Poremećaj transporta iona u nosnoj sluznici

\*ne radi se sustavno u Hrvatskoj

Najčešći, vrlo koristan i pouzdan test je određivanje koncentracije klorida (Cl) u znoju (Tablica 2) koji je pozitivan (visoka koncentracija) u 99,0 i 99,9% bolesnika. "Zlatni standard"- metoda mjerenja koncentracije Cl u znoju je pilokarpinski test (iontoforeza).

Tablica 2. Granične vrijednosti koncentracije Cl u znoju

<ul style="list-style-type: none"><li>• Normalna koncentracija Cl u znoju &lt;40 mmol/L</li><li>• Granična koncentracija Cl u znoju 40-60 mmol/L</li><li>• Povećana koncentracija Cl u znoju &gt;60 mmol/L</li></ul>
--

Tablica 3. Elementi klasične kliničke prezentacije cistične fibroze

<b>A) Respiratorni simptomi: kronična plućna bolest/sinusitisi koja se može ocitovati jednim ili više od navedenog:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Kolonizacija ili infekcija bakterijama karakterističnim za CF: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Burkholderia capacia</i>, netipizirani <i>Hemofilus influenzae</i></li><li>b. Kronični kašalj i iskašljaj</li><li>c. Trajne rtg promjene na plućima (npr. bronhiektazije, atelektaza, hiperinfalacija, infiltracije)</li><li>d. Bronhoopstrukcija</li><li>e. Nosni polipi, rtg ili CT promijenjeni paranasalni sinusi</li><li>f. Batićasti prsti</li></ul>
--

<p><b>B) Gastrointestinalni simptomi (jedan ili više od navedenih):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Crijeva: mekonij-ileus, sindrom distalne crijevne opstrukcije, prolaps rektuma</li> <li>b. Gušterača: insuficijencija gušterače (nedostatak egzokrinih enzima), kronični recidivirajući pankreatitis</li> <li>c. Jetra: kronična jetrena bolest s kliničkim ili histološkim pokazateljima fokalne bilijarne ciroze ili multilobularne ciroze</li> <li>d. Uhranjenost: zaostatak u tjelesnom razvoju (proteinsko-kalorijska malnutricija), hipoproteinemija, simptomi manjka enzima topljivih u mastima</li> </ul>
<p><b>C) Sindrom gubitka soli</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Akutni gubitak soli</li> <li>b. Kronična metabolička alkalozna</li> </ul>
<p><b>D) Neplodnost u muškom spolu (opstruktivna azoospermija)</b></p>

Tablica 4. Klinička evaluacija bolesnika s atipičnom prezentacijom cistične fibroze

<p>Dišni sustav</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrobiološke pretrage sputuma (potraga za karakterističnom florom: <i>PS. aerug.</i>, <i>Staph.aureus</i>, <i>Hempoh. infl</i>, <i>Burk. cepacia</i>, <i>aspergilum</i>)</li> <li>• Rendgenska snimka pluća (potreba za karakterističnim strukturnim promjenama)</li> <li>• CT pluća (potraga za strukturnim promjenama: bronhiektazije, atelektaza...)</li> <li>• Rendgenske pretrage sinusa i ORL obrada</li> </ul>
<p>Kvantitativna procjena funkcije gušterače</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indirektni testovi (izlučivanje masti stolicom, apsorpcija masti, fekalna elastaza-1 u stolici)</li> </ul>
<p>Dijagnostički testovi za utvrđivanje hepatobilijarne bolesti</p> <p>-ultrazvuk jetre</p> <p>-AST, ALT, gama GT, AF, bilirubin, protrombinsko vrijeme, albumin u serumu</p>
<p>Procjena reproduktivne funkcije u muškom spolu (ovisno o dobi bolesnika)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza sjemena, urološki pregled, ultrazvučni pregled, eksploracija skrotuma</li> </ul>
<p>Odbacivanje drugih dijagnoza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procjena funkcije i morfologije cilija</li> <li>• imunološke bolesti</li> <li>• alergija</li> <li>• infekcija</li> </ul>

- ponavljajuće aspiracije
- druge malapsorpcije

## 2. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines (2014, revizija 2018)

### Sažetak i izvadci iz smjernica vezanih uz liječenje bolesti

#### A) Sažetak

##### Probir novorođenčadi i pristup specijalističkoj skrbi od rane dobi

Pad incidencije, koji je rezultat probira nositelja bolesti u populaciji, ne bi trebao utjecati na indikaciju za program probira novorođenčadi.

- Čimbenici pri donošenju odluke o tome hoće li se provesti probir novorođenčadi trebaju uključivati raspoložive zdravstvene resurse i sposobnost pružanja jasnog puta do liječenja.
- Dojenčad s mekonijским ileusom ima povećanu stopu lažno negativnih rezultata probira novorođenčadi.
- Obitelji pregledane dojenčadi u probiru s pozitivnim rezultatom trebaju biti obaviještene o funkciji i postignućima istraživanja CF i upoznate s mogućnostima sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima.

##### Dijagnoza

- Za mutacije koje nisu okarakterizirane od strane CFTR2 baze podataka, mogu se razmotriti i drugi dokazi za postavljanje dijagnoze, a svi zahtijevaju popratnu potvrdu klorida u znoju.
- Elektrofiziološka ispitivanja (razlika u nazalnom potencijalu, tzv. intestinal short circuit current measurement – svježe uzeta rektalna biopsija se testira pomoću Ussing komore na električni odgovor na seriju sekretogena) trebaju se provesti u centru sa znatnim iskustvom u postupku.

##### Liječenje plućne bolesti

- Ivakaftor treba smatrati dijelom standarda skrbi kod pacijenata s tzv. “gating” mutacijama.
- Ivakaftor je također pokazao učinkovitost u mutacijama sa rezidualnom funkcijom CFTR.
- Lumakaftor u kombinaciji s ivakaftorom trebao bi biti dostupan kao mogućnost liječenja za 508del/508del pacijente.

##### Prehrana i metaboličke komplikacije

- Razine vitamina topljivih u mastima treba mjeriti najmanje jednom godišnje.
- Prevelike doze PERT-a (Pancreatic Enzyme Replacement Therapies) mogu rezultirati bolovima u trbuhu ili zatvorom.
- Prilikom razmatranja procjene glukoze, jedan abnormalni oralni test tolerancije glukoze zahtijeva potvrdu drugim testom. Neki centri koriste kontinuirano praćenje glukoze kao dio dijagnostičkog procesa.

### **Liječenje komplikacija**

- Centri za CF trebali bi uspostaviti protokole za desenzibilizaciju na alergije na antibiotike.
- Ivakaftor i kombinacija lumakaftora/ivakaftora mogu uzrokovati oštećenje jetre. Kada je prisutna bolest jetre, možda će biti potrebno prilagoditi dozu ovih lijekova.
- Interakcije između lijekova, osobito nakon uvođenja korektora i modulatora CFTR, komplikacije su kojih bi liječnici trebali biti svjesni, a kada je to moguće, spriječiti ih prilagodbom doze.
- Gastrointestinalni maligniteti češći su u bolesnika s CF nego li u zdravoj populaciji, s većom godišnjom incidencijom raka debelog crijeva i progresijom adenomatoznih kolorektalnih polipa u kolorektalni karcinom. Pregledi na kolorektalni karcinom su isplativi i trebaju se započeti u dobi od 40 godina.

### **Pitanja transplantacije i kraja života**

- Procjena i prioritizacija mlađe djece s CF zahtijeva pažljivo razmatranje s transplantacijskim timovima koji imaju specifičnu pedijatrijsku stručnost.
- Treba uspostaviti stalni kontakt između referentnog centra za CF i službe za transplantaciju pluća glede zdravstvenog stanja pacijenata na listi čekanja.
- Potrebno je istaknuti potencijalne rizike od komplikacija nakon transplantacije u pacijenata s aktivnom infekcijom s *Mycobacterium abscessus*.
- Stres koji procjena transplantacije i stavljanje na popis čekanja može staviti na pacijenta i njegovu obitelj mora se proaktivno procijeniti i njime upravljati.

### **Psihosocijalna skrb**

- Preporuke za pregled, procjenu i liječenje mentalnog zdravlja dane su u skladu sa smjernicama za mentalno zdravlje u CF.
- Standard o „starenju s CF-om“ proširen je na razmatranje života sa završnim stadijem bolesti kako bi se uravnotežilo prepoznavanje i liječenje psihosocijalnih problema s promicanjem psihološke otpornosti.
- Postoje prošireni detalji o podršci CF timu i identificiranju ključnih vremena ranjivosti.

## B) Izvadci iz smjernica

### 3. Pregled novorođenčadi i rana specijalistička skrb

Postoje jasni dokazi koji podržavaju probir novorođenčadi na CF. Rano prepoznavanje osigurava temelje za buduće liječenje i sprječava kašnjenje u dijagnostici koje zahvaća mnoge obitelji u područjima koja ne obavljaju probir. Protokoli bi trebali biti osmišljeni tako da odražavaju infrastrukturu zdravstvenih usluga i genetiku CFTR-a svake populacije te minimiziraju potencijalne negativne utjecaje.

#### 3.1. Koje karakteristike populacije potvrđuju skrining novorođenčadi na cističnu fibrozu?

Zdravstvene vlasti trebaju uravnotežiti omjer koristi i rizika novorođenačkog probira na CF u njihovoj populaciji. Ako je incidencija CF 1/7000 rođenih, potrebna je pažljiva procjena je li novorođenački probir valjan. Mora se pokazati da protokol uzrokuje minimalni mogući negativan utjecaj na populaciju. Pad incidencije zbog probira kod nositelja u populaciji ne bi trebao narušiti indikaciju za program ranog dijagnosticiranja CF jer novorođenački probir na CF i probir nositelja imaju komplementarne uloge i ne mogu zamijeniti jedna drugu. Ostali čimbenici pri donošenju odluke o uvođenju probira trebali bi uključivati raspoložive zdravstvene resurse i sposobnost pružanja jasnog puta do liječenja.

## 4. Dijagnoza

### 4.1. Koji su zahtjevi za postavljanje dijagnoze CF?

- a. Sposobnost podvrgavanju testiranju klorida u znoju prema dolje opisanim standardima.
- b. Sposobnost izvođenja genskog testiranja za najprikladniji panel CFTR mutacija za lokalno stanovništvo. Pristup proširenoj analizi egzona DNK trebao bi biti dostupan kada je to potrebno.
- c. Resursi za kliničku procjenu, uključujući procjenu respiratornog stanja (kultura dišnog trakta na patogene povezane s CF-om, testiranje i snimanje respiratorne funkcije primjereno dobi), neinvazivna procjena egzokrine funkcije gušterače i broj spermija u odraslih muškaraca.

### 4.2. Koji su dijagnostički kriteriji za CF?

Positivan rezultat testa novorođenačkog probirnog testa ili kliničke značajke koje ukazuju na CF, uključujući, ali ne ograničavajući se na, difuzne bronhiektazije; pozitivne kulture sputuma za patogene povezane s CF (osobito *P. aeruginosa*); egzokrina insuficijencija gušterače; sindrom gubitka soli; i opstruktivna azoospermija kod muškaraca i kloridi u znoju  $\geq 59$  mmol/L i/ili dvije CFTR mutacije "in trans".

Prema CFTR-2 bazi podataka, pojam "mutacija" se odnosi na "patogenu varijantu". Za mutacije koje nisu okarakterizirane od strane CFTR-2 baze, mogu se razmotriti i drugi dokazi, poput bibliografskih podataka i drugih genetičkih baza podataka, a sve zahtijevaju popratnu potvrdu klorida u znoju.

### 4.4. Koji su dijagnostički standardi u ispitivanju znoja?

- a. Količina znoja trebala bi ukazivati na odgovarajuću brzinu proizvodnje znoja (15 $\mu$ L za Macroduct™ tube system).

b. Uzorak znoja treba obraditi odmah nakon prikupljanja znoja.

c. Vrijednost klorida znoja > 59 mmol/L u skladu je s dijagnozom CF.

d. Vrijednost klorida znoja <30 mmol/L čini dijagnozu CF-a malo vjerojatnom. Međutim, specifične mutacije koje uzrokuju CF mogu se povezati s testom znoja ispod 30 mmol/L. To uključuje c.3718-2477C N T (3849 + 10kbC N T) i mutacije povezane s različitim kliničkim posljedicama kao što su c.617T N G (L206W), c.1040G N A (R347H) i c.3454G N C (D1152H).

e. Pojedinci s vrijednostima klorida u znoju u graničnom rasponu (30–59 mmol/L) trebali bi se podvrgnuti ponovljenom testiranju znoja i daljnjoj procjeni u specijaliziranom centru za CF, uključujući detaljnu kliničku procjenu i opsežnu analizu mutacije gena CFTR.

#### **4.10. Trebaju li pacijenti s nejasnom dijagnozom napraviti CFTR biotestove (razlika nazalnog potencijala, intestinal current measurements (ICM)\* )?**

Pacijente s nejasnom dijagnozom treba pregledati specijalistički centar za CF. U slučajevima s srednjim rezultatima ispitivanja znoja, potrebno je organizirati daljnja elektrofiziološka ispitivanja (razlika u potencijalu nosa i ICM), ako su dostupni. Analize bi se trebale provoditi u centru sa znatnim iskustvom u tim postupcima.

*\*svježe uzeta rektalna biopsija se testira pomoću Ussing komore na električni odgovor na seriju sekretogena*

## **5. Liječenje plućne bolesti**

### **5.1. Treba li liječiti inicijalnu ili novu bakterijsku infekciju s *Pseudomonas aeruginosa*?**

Ako se ne liječi, nova infekcija s *P. aeruginosa* preći će u kroničnu infekciju, koja je povezana s lošijom funkcijom pluća, lošijom prehranom, više plućnih egzacerbacija i većim mortalitetom. Nema jasnih dokaza koliko brzo treba započeti terapiju eradikacije, ali liječenje treba započeti odmah (ne >4 tjedna nakon dobivanja pozitivnog rezultata kulture). Postoje čvrsti dokazi da je eradikacijsko liječenje *P. aeruginosa* učinkovito, ali se još niti jedan režim nije pokazao preferiranim zbog superiorne učinkovitosti. Mogućnosti uključuju 28 dana inhalacijske otopine tobramicina (tobramycin inhalation solution, TIS) i do 3 mjeseca kombinacije inhaliranog kolistimetata (kolistin) i oralnog ciprofloksacina. Ključne su kulture praćenja za dokumentiranje iskorjenjivanja nakon liječenja.

### **5.2. Kako se treba liječiti kronična bakterijska infekcija s *P. aeruginosa*?**

Kada eradikacijska terapija nije uspjela, postavlja se dijagnoza kronične infekcije i treba započeti dugotrajnu inhalacijsku terapiju antibioticima. Američke smjernice preporučuju inhalacijske otopine tobramicina (TIS) svaki drugi mjesec za pacijente starije od 6 godina s kroničnom *P. aeruginosa*, bez obzira na težinu plućne bolesti, koje se nastavljaju neodređeno dugo. Iako nedostaju studije za djecu mlađu od 6 godina, u toj se dobnoj skupini također preporučuje liječenje ekvivalentnim dozama. Odobreni režim je 300 mg dva puta dnevno tijekom 28 dana, naizmjenično s 28 dana prekida liječenja. Pokazalo se da je inhalacija tobramicina (TOBI Podhaler™) tvrde kapsule praha za inhalaciju jednake učinkovitosti. Europske i američke smjernice preporučuju kao alternativu inhalacijski aztreonam lizin. Kolistimetat (2 MU dva puta dnevno) široko se koristi u Europi, a sada je dostupan i kao pripravak u obliku suhog praha. Specijalist fizioterapeut trebao bi savjetovati o vremenu primjene inhalacijskih lijekova i odgovarajućim tehnikama inhalacije.

### **5.3. Je li indicirana kronična terapija održavanja za liječenje drugih bakterija?**

Iako pojedini pacijenti mogu imati koristi od produljenog uzimanja antibiotika, trenutno nema dovoljno dokaza koji bi podržali kroničnu terapiju održavanja za druge bakterije osim *P. aeruginosa*.

### **5.4. Je li profilaktička terapija indicirana za liječenje bakterija?**

Profilaktički flukloksacilin u prvim godinama života za sprječavanje infekcije sa *Staphylococcus aureusom* u nekim je zemljama prihvaćen smjernicama, a u drugima se ne preporučuje; njegova uporaba ostaje kontradiktorna. Nema dokaza koji bi poduprli profilaktičku terapiju drugih bakterija.

### **5.5. Je li fizioterapija bitna komponenta kronične terapije održavanja i je li bilo koji oblik čišćenja dišnih putova bolji od drugih?**

Fizioterapija prsnog koša za postizanje čišćenja dišnih putova zagovara se u smjernicama Velike Britanije i SAD -a i trebala bi biti dostupna svim pacijentima s CF. Nedavno izravno ispitivanje ( engl. head-to-head) pokazalo je da je konvencionalni pozitivni ekspiracijski tlak (engl. positive expiratory pressure, PEP) superiorniji od visokofrekventnih oscilacija prsne stijenke (koja se oslanja na skupu opremu). Međutim, u većini slučajeva postoji malo dokaza koji podržavaju uporabu jedne tehnike nad drugom. Tehniku čišćenja dišnih putova stoga treba prilagoditi pojedincu

#### **5.6.2. Multidisciplinarna skrb**

Liječenje egzacerbacija CF ne ovisi samo o antibiotskoj terapiji i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Pacijente treba redovito pregledavati specijalist fizioterapeut koji će prilagoditi čišćenje dišnog puta i optimizirati režime aerosola prema potrebi. Pacijenti često imaju smanjen apetit i zahtijevaju povećan unos kalorija tijekom plućnih pogoršanja (engl. pulmonary exacerbations, PEX), zbog većih metaboličkih zahtjeva. Pristup specijalistu dijetetičaru od presudne je važnosti. Intravenozne antibiotike treba odabrati uz pomoć ljekarnika i stručnjaka za zarazne bolesti/mikrobiologiju.

#### **5.6.3. Režim antibiotika**

Farmakokinetika antibiotika razlikuje se između pojedinaca sa CF i onih koji nemaju CF, pa je potrebno prilagoditi doze antibiotika u skladu sa smjernicama specifičnim za bolest (uključujući veće doze u nekim slučajevima). Za *P. aeruginosa* se preporučuje kombinacija dva ili više antibiotika i, iako nedostaju dokazi o izboru antibiotika i optimalnom trajanju liječenja, 14-dnevno intravenozno liječenje je rutinsko. Neki pacijenti mogu imati koristi od dulje terapije i ova bi se odluka trebala temeljiti na medicinskim potrebama, a ne na resursima i troškovima. Intravenska antibiotska terapija kod kuće koristi se u pojedinačnim slučajevima, ali program kućne skrbi mora osigurati da su svi gore navedeni aspekti dio plana liječenja. Stoga bolničko liječenje ostaje standard skrbi za većinu pacijenata kojima je potrebna intravenska antibiotska terapija.

### **5.7. Koje se kronične terapije održavanja preporučuju za održavanje zdravlja pluća?**

Sveobuhvatni pregled ove teme izlazi iz okvira ovog dokumenta i dostupan je drugdje. Tehnike čišćenja dišnih putova, tjelesna aktivnost i nutritivna potpora važne su komponente u održavanju zdravlja pluća; ovdje se usredotočujemo samo na terapiju lijekovima.



### 5.7.1. Mukolitici

Jedino sredstvo za razgradnju sluzi koje je dokazalo učinkovitost u CF je dornaza alfa. Studije su pokazale poboljšanje plućne funkcije i smanjenje plućnih egzacerbacija u pacijenata bez obzira na težinu bolesti. Nedavni dokazi iz analize velike baze podataka pokazuju da dornaza alfa smanjuje pad funkcije pluća. Učinci liječenja gube se nakon prestanka liječenja pa je potrebna dugotrajna terapija održavanja.

Drugi mukolitici, poput N acetil cisteina, nisu dokazani kao učinkoviti u bolesnika s CF.

### 5.7.2. Hidracijska terapija

Zračni putovi u CF su dehidrirani, a povećanje tekućine na površini dišnih putova može se postići osmotskim sredstvima koja se nazivaju hidratori (ovlaživači). Mehanizam djelovanja razlikuje se od mehanizma djelovanja dornaze alfa i oba su pristupa komplementarna. Hipertonična otopina soli i manitol su dostupni kao inhalacijski agensi u Europi. U sustavnom pregledu je pokazano da hipertonična otopina soli (7%) smanjuje plućne egzacerbacije i neznatno poboljšava funkciju pluća. Hipertonična otopina soli se trenutno koristi u mnogih pacijenata s umjerenom do teškom plućnom bolešću i podržana je smjernicama. Manitol je uveden u novije vrijeme i poboljšava funkciju pluća. Lijek je dostupan u obliku suhog praha čime se skraćuje vrijeme liječenja. Oba sredstva djeluju nadražujuće i zahtijevaju prethodni tretman bronhodilatatorom i početno ispitivanje podnošljivosti.

### 5.7.3. Antibiotička terapija

Infekcija dišnih putova u CF može se podijeliti na ranu, povremenu i kroničnu. Ova je shema bila korisna za infekciju *P. aeruginosa*, a može se primijeniti i na druge bakterije. Ukoliko eradikacija ne uspije i razvije se kronična infekcija s *P. aeruginosa*, inhalacijska antibiotička terapija je dokazala učinkovitost u smanjenju plućnih egzacerbacija, poboljšanju funkcije pluća i respiratornih simptoma te je stoga dio standarda skrbi. Inhalacijsku antibiotičku terapiju treba primjenjivati kao dugotrajnu terapiju održavanja bilo terapijom s jednim lijekom ili naizmjeničnom terapijom. Naizmjenični različiti antibiotici također se koriste u pacijenata čije se stanje pogoršalo tijekom mjeseci uzimanja antibiotika, iako su dokazi o učinkovitosti ovog pristupa ograničeni. Prednosti liječenja nadmašuju rizike povezane s razvojem antimikrobne rezistencije koja se često nadilazi visokim lokalnim koncentracijama antibiotika.

### 5.7.4. Makrolidi

Makrolidi su korisni za pacijente s CF vjerojatno zbog njihovog dvostrukog učinka na infekciju i upalu. Iako nije primarno učinkovit protiv *P. aeruginosa*, postoje dokazi koji ukazuju na učinkovitost ako se organizam nalazi u biofilmovima, što je slučaj kod kronične infekcije s *P. aeruginosa*. Pokazalo se da terapija održavanja azitromicinom poboljšava plućnu funkciju i smanjuje plućna pogoršanja (PEX) u kronično inficiranih pacijenata i dio je preporučene skrbi. Smanjenje PEX-a primijećeno je i kod mlađih pacijenata koji nisu zaraženi *P. aeruginosa*. Ostaju neke zabrinutosti u pogledu trajnosti njihovog učinka i utjecaja na izazivanje rezistencije na druge bakterije.

## 5.11. Kako bismo trebali pratiti plućnu bolest?

- a. Potreban je multidisciplinarni tim za procjenu i raspravu o svim aspektima skrbi za CF.
- b. Redovito praćenje uključuje procjenu sposobnosti čišćenja dišnih putova i tehnike inhalacije te praćenje pridržavanja.
- c. Kliničke procjene treba provoditi najmanje svaka 3 mjeseca i u vrijeme simptomatskog pogoršanja
- d. Budući da je infekcija dišnih putova kod CF glavni pokretač bolesti pluća, kulture dišnih putova treba uzimati pri svakom posjetu klinici.
- e. Mikrobiološka procjena mora uključivati medije specifičnih kultura za niz patogena u CF kako bi se osiguralo da se relevantni organizmi ne previde.
- f. Terapija CFTR modulatorom zahtijeva nadzor sigurnosti koji uključuje ispitivanje funkcije jetre kao najčešće utvrđene laboratorijske abnormalnosti, ali i procjenu katarakte u djece, kao i praćenje potencijalnih interakcija lijekova.
- g. Testiranje funkcije pluća usmjerava terapiju i trebalo bi ga provoditi pri svakom posjetu klinici kod pacijenata dovoljno starih za suradnju (obično 5 godina i starijih). Testovi za mlađu djecu trenutno su u razvoju. Rutinsko ispitivanje plućne funkcije treba uključivati spirometriju izvedenu prema ATS/ERS (American Thoracic Society/ European Respiratory Society) kriterijima, a testiranje prije i poslije bronhodilatatora mora biti dostupno.
- h. RTG snimke prsnog koša rutinski se provode godišnje u većini CF centara, kao i u vrijeme kliničkog pogoršanja. Također bi trebali biti dostupni i drugi načini snimanja, poput CT skeniranja visoke razlučivosti, koji se rutinski koriste u nekim CF centrima.

## **6. Prehrana i metaboličke komplikacije**

### **6.1. Koji su ciljevi prehrambenog statusa u bolesnika s CF?**

Dojenčad i djeca trebali bi normalno rasti, s time da dojenčad do dvije godine postiže normalne percentile težine i visine slične populaciji koja ne boluje od CF. Starija djeca i adolescenti trebali bi rasti poput zdravih vršnjaka, s ciljem da budu na 50. percentili indeksa tjelesne mase (BMI). U odraslih bi se apsolutni BMI trebao održavati iznad 20 kg/m<sup>2</sup>, idealno 22 kg/m<sup>2</sup> (žene) i 23 kg/m<sup>2</sup> (muškarci). Svi pacijenti trebaju imati normalan status vitamina topljivih u mastima i mikronutrijenata. Ako je analiza dostupna, potrebno je pratiti stanje esencijalnih masnih kiselina. Objavljene su smjernice o evaluaciji i upravljanju prehranom.

### **6.3. Kako možemo odrediti egzokrinu insuficijenciju gušterače (engl. exocrine pancreatic insufficiency, EPI) i odgovarajuću zamjenu enzima gušterače?**

Potrebna je potvrda egzokrine insuficijencije gušterače, EPI. Koeficijent apsorpcije masti (engl. coefficient of fat absorption, CFA) "zlatni je standard", ali je nepraktičan. U nedostatku tekuće stolice, elastaza-1 gušterače u fecesu (engl. Faecal pancreatic elastase-1, FE1) je jednostavan i pouzdan marker u dobi od dva tjedna starosti. Pacijente sa dostatnom funkcijom gušteračom potrebno je pratiti godišnjim FE1 tijekom dojenačke dobi i djetinjstva te tijekom razdoblja neuspjeha u razvoju, gubitka težine ili proljeva. Adekvatnost nadomjesne enzimske terapije gušterače (engl. Pancreatic enzyme replacement therapy, PERT) određuje se klinički, prateći nutritivni status, znakove i simptome malapsorpcije i prekomjerni apetit uz slabo povećanje tjelesne težine. Prevelike doze PERT-a mogu rezultirati bolovima u trbuhu i zatvorom. Dostupne su smjernice za ispitivanje EPI i doziranje enzima.

## **7. Liječenje komplikacija**

### **7.1.1. Koji je najbolji način liječenja pneumotoraksa u bolesnika s CF?**

Pneumotoraks je komplikacija koja se češće javlja u pacijenata s težom opstruktivnom bolešću dišnih putova. Centar za CF trebao bi postaviti visoku sumnju na ovu komplikaciju u pacijenata s akutnom boli u prsima i nedostatkom daha te biti u mogućnosti postaviti dijagnozu pomoću radioloških studija (npr. RTG pluća, CT prsnog koša). Upute za upravljanje su objavljene; centar bi trebao biti u mogućnosti pružiti osnovni tretman (npr. prsni dren, kontrola boli). Za one pacijente kojima bi mogli zatrebati složeniji postupci, npr. videom potpomognuta torakalna kirurgija, (engl. Video-assisted thoracic surgery, VATS), centar bi trebao imati sa Službama torakalne kirurgije unaprijed dogovoren postupak upućivanja gdje bi također trebalo razmotriti dodatne nove strategije.

### **7.1.2. Koji je najbolji način liječenja hemoptize u pacijenta s CF?**

Hemoptiza je uobičajena komplikacija i može varirati u težini od oskudne do masivne, definirane kao >240 mL/d ili >100 mL/d tijekom nekoliko dana. Upute za zbrinjavanje su objavljene. Centar bi trebao dati pacijentu i obitelji jasne smjernice o tome kada nazvati ukoliko dođe do hemoptize, te bi trebao biti u mogućnosti pružiti preporučene terapije. Za teška krvarenja centar bi trebao imati pristup interventnoj radiologiji (npr. embolizacija bronhijalne arterije) i/ili operaciji prsnog koša.

### **7.1.3. Koji je najbolji način liječenja respiratornog zatajenja u pacijenta s CF?**

Prirodna anamneza plućne bolesti u CF je napredovanje do uznapredovale faze opstrukcije dišnih putova i eventualnog zatajenja disanja. Centar bi trebao prepoznati napredovanje do ove faze i razgovarati o transplantaciji pluća i naprednim zdravstvenim direktivama. Potrebu za dodatnim kisikom treba procijeniti u pacijenta s uznapredovalim stadijem plućne bolesti (FEV1 < 40% predviđeno) i u mirovanju i tijekom vježbanja. Ventilacijsku potporu (npr. neinvazivnu ventilaciju) treba osigurati u skladu sa željama pacijenta za ublažavanje dispneje. Centar bi trebao moći procijeniti simptome i potrebu za opijatima za ublažavanje dispneje i boli povezane s uznapredovalim stadijem bolesti.

## **7.2. Komplikacije jetre i gušterače**

### **7.2.1. Koji je najbolji način liječenja bolesti jetre u pacijenata s CF?**

Mnogi pacijenti s CF s insuficijencijom gušterače (engl. pancreatic insufficient, PI) imat će dokaze o bolesti jetre u rasponu težine od vrlo blage bilijarne fibroze do ciroze u završnom stadiju. Bolest jetre povezana s CF (engl. CF related liver disease, CFLD) je bilijarna ciroza koja se obično javlja prije dobi od 20 godina i može dovesti do portalne hipertenzije i zatajenja jetre. Centar bi trebao pratiti sve pacijente provodeći rutinski fizikalni pregled i povremeno ispitivanje enzima jetre. Smjernice o upotrebi ultrasonografije, ursodeoksiholne kiseline ("Urso") i kada treba razmotriti biopsiju jetre dostupne su u objavljenim smjernicama. Pacijente s portalnom hipertenzijom treba uputiti gastroenterologu/hepatologu radi probirne endoskopije i liječenja komplikacija plućne hipertenzije. Rutinsko liječenje pacijenata s CF koji imaju cirozu bi trebalo uključivati imunizaciju protiv virusa

hepatitisa A i B, izbjegavanje nesteroidnih protuupalnih lijekova i hepatotoksičnih sredstava (npr. alkohola) i praćenje funkcionalnog statusa jetre (tj. koagulacija, albumin). Nedavno su uvedeni CFTR modulatori i korektori. Ivakaftor i kombinacija lumakaftor/ivakaftor mogu uzrokovati oštećenje jetre. Kada je prisutna bolest jetre, potrebno je prilagoditi doziranje ovih lijekova. Centar bi trebao imati obrazac upućivanja na program transplantacije jetre za one pacijente s uznapredovalim stadijem bolesti jetre koji dovodi do zatajenja jetre.

### **7.3. Gastrointestinalne komplikacije**

#### **7.3.1. Koji je najbolji način liječenja gastroezofagealne refluksne bolesti (engl. gastro-oesophageal reflux disease, GORD) u pacijenta s CF?**

GORD se obično javlja u bolesnika s CF, zahvaćajući njih više od 36%. Centar bi trebao biti svjestan znakova i simptoma GORD-a i, prema potrebi, moći pružiti odgovarajuća dijagnostička ispitivanja (tj. impedanciju i pH, gornju endoskopiju) i liječenje.

#### **7.3.7. Koji je najbolji način liječenja mekonijskog ileusa (MI) u pacijenta s CF?**

Mekonijski ileus je u neonatologiji hitan slučaj koji se najbolje rješava u centru kojem je bliska dijagnoza CF i gdje je dostupan dječji kirurg s iskustvom u MI. Važno je rano upućivanje u centar kojem je poznato nekirurško i kirurško liječenje. Komplikirani IM je teži za liječenje i može zahtijevati dugotrajnu hospitalizaciju. Postoperativno liječenje može zahtijevati centar upoznat s liječenjem kratkog crijeva. MI nije predispozicija za kasniji razvoj sindroma distalne crijevne opstrukcije (engl. Distal intestinal obstruction syndrome, DIOS), međutim djeca s MI imaju veću stopu operacija zbog te komplikacije.

#### **7.3.8. Postoji li povećan rizik za gastrointestinalni (GI) malignitet u pacijenta s CF?**

U bolesnika s CF-om, GI maligni tumori su češći u usporedbi sa zdravom populacijom. Nekoliko studija pokazuje veću godišnju učestalost karcinoma debelog crijeva i napredovanje adenomatoznih kolorektalnih polipa u kolorektalni karcinom. Nedavna studija pokazuje da je probir za kolorektalni karcinom troškovno učinkovit i da ga treba započeti u dobi od 40 godina.

## **8. Transplantacija i pitanja na kraju života**

Transplantacija je etablirana terapija za završni stadij bolesti pluća i jetre u pacijenta s CF. Upućivanje na usluge transplantacije podupire tim za CF koji razumije procese koji vode do uspješne transplantacije. U nekih pacijenata transplantacija nije prikladna opcija liječenja ili se ne događa iz različitih razloga, poput smrti koja je nastupila prije nego što su dostupni odgovarajući organi davatelja. Učinkovito zbrinjavanje na kraju života od vitalnog je značaja i zahtijeva pozornost u komunikaciji, kontrolu simptoma i multidisciplinarni pristup skrbi, uključujući stručnost u palijativnoj skrbi. Ishodi za osobe s CF-om koje su podvrgnute transplantaciji pluća nastavili su se poboljšavati, a desetogodišnje preživljenje približilo se 50%, pa čak iznad toga u izvješćima pojedinih centara. Ti standardi uključuju niz pitanja vezanih uz pristup procjeni transplantacije i skrbi na kraju života, koristeći dostupne dostupne dokaze i smjernice.

### **8.1. Koje su važne odrednice za vrijeme uvrštavanja pacijenta s CF na popis za transplantaciju pluća?**

Vrijeme od započinjanja i završetka procjene i čekanje na odgovarajuća pluća davatelja varira, ali može biti duže od dvije godine. Čimbenici povezani s povećanjem smrtnosti i gdje se preporučuje upućivanje na procjenu za transplantaciju su:

- a. FEV1%  $\leq$ 30
- b. Brzo opadanje funkcije pluća, osobito kod žena i mlađih pacijenata.
- c. Terapija kisikom za hipoksemiju.
- d. Hiperkapnija.
- e. Česta pogoršanja koja slabo reagiraju na intravenske antibiotike.

## **8.2. Koje kliničke značajke povećavaju rizik od smrti na listi čekanja za transplantaciju pluća?**

Prednost transplantaciji trebaju imati pacijenti s CF s:

- a. Zatajenjem disanja ovisnim o kisiku.
- b. Kronična hiperkapnija.
- c. Plućna hipertenzija.
- d. Pothranjenost - osobito pacijentice.

## **9. Psihosocijalna podrška**

Roditelji mogu iskusi nepovjerenje i disocijaciju od dijagnoze i djeteta, što može potrajati i duže od prvih nekoliko tjedana. Mora im se ponuditi preventivno savjetovanje i emocionalna podrška kako bi se procijenilo (i) razumijevanje informacija kod roditelja, (ii) reakcije na dijagnozu i (iii) stil suočavanja, potrebe podrške i resursi. Roditelji se trebaju uključiti u obrazovanje o odrastanju svog djeteta s CF, osiguravajući ravnotežu između upravljanja složenim zdravstvenim stanjem i omogućujući djetetu rast s dobrim samopoštovanjem. Obitelji bi se trebale nadati da će njihovo dijete ući u odraslu dob s dobrom kvalitetom života s postignućima sličnim kod vršnjaka koji nemaju CF.

Ključni zadaci su savjetovanje o:

- a. Uspostavljanje liječenja s dnevnom rutinom djeteta.
- b. Pomaganje roditeljima u prihvaćanju i provedbi liječenja.
- c. Komuniciranje s obitelji i prijateljima o zdravstvenom stanju.
- d. Dostupnost psihosocijalnog praćenja za roditelje, ukoliko je potrebno, uključujući savjetovanje za parove.
- e. Dostupna financijska potpora/beneficije/naknade i drugi izvori potpore.
- f. Navigacija kroz internetske stranice i društvene medije kako bi se osiguralo točno prikupljanje informacija o CF i novim terapijama.

## **Liječenje CF prema National Health Service (NHS), Velika Britanija, 16/3/2021**

Ne postoji lijek za cističnu fibrozu, ali niz tretmana može pomoći u kontroli simptoma, spriječiti ili smanjiti komplikacije i olakšati stanje.

Osobe s cističnom fibrozom možda će morati uzimati različite lijekove za liječenje i sprječavanje plućnih problema.

Fizička aktivnost i upotreba tehnika čišćenja dišnih putova također se mogu preporučiti kao pomoć u čišćenju sluzi iz pluća.

### Lijekovi za probleme s plućima

Osobe s cističnom fibrozom možda će morati uzimati različite lijekove za liječenje i sprječavanje plućnih problema. Oni se mogu progutati, udahnuti ili ubrizgati.

Lijekovi za probleme s plućima uključuju:

- antibiotike za sprječavanje i liječenje infekcija prsnog koša
- kombinaciju 3 lijeka (Kaftrio) za liječenje uzroka cistične fibroze u osoba od 12 godina i starijih
- lijekove za razrjeđivanje sluzi u plućima i lakše iskašljavanje - na primjer, dornaza alfa, hipertonična otopina soli i suhi prah manitola
- lijekove za smanjenje razine sluzi u tijelu - na primjer, ivakaftor koji se uzima samostalno (Kalydeco) ili u kombinaciji s lumakaftorom (Orkambi, ali to je dostupno samo u milorsdnom davanju ukoliko ljudi ispunjavaju nekoliko kriterija koje je postavio proizvođač)
- bronhodilatatore za proširenje dišnih putova i olakšavanje disanja
- steroidne lijekove za liječenje malih izraslina unutar nosa (nosni polipi)

Također je važno da ljudi s cističnom fibrozom budu ažurni u svim rutinskim cijepljenjima i, kada budu dovoljno stari, svake godine dobiju cjepivo protiv gripe.

### Vježbanje

Bilo koja vrsta tjelesne aktivnosti, poput trčanja, plivanja ili nogometa, može pomoći u uklanjanju sluzi iz pluća te poboljšati fizičku snagu i opće zdravlje.

Fizioterapeut može savjetovati odgovarajuće vježbe i aktivnosti za svakog pojedinca.

### Tehnike čišćenja dišnih putova

Fizioterapeut također može podučavati tehnikama pročišćavanja pluća i dišnih puteva.

To uključuje:

- aktivni ciklus tehnika disanja (engl. active cycle of breathing techniques, ACBT) - ciklus dubokog disanja, inhalacija, kašljanja i opuštenog disanja za pomicanje sluzi
- autogenu drenažu - niz nježnih tehnika kontroliranog disanja koje čiste sluz iz pluća
- uređaje za čišćenje dišnih putova - ručni uređaji koji koriste tehnike disanja, vibracije i tlak zraka za pomoć pri uklanjanju sluzi iz dišnih putova (na primjer, pozitivni tlak pri izdisaju ili PEP, uređaj)

### Dijetarni i nutritivni savjeti

Zdrava prehrana je važna za osobe s cističnom fibrozom jer sluz može otežati probavu hrane i apsorpciju hranjivih tvari.

Gušterača često ne radi ispravno, što otežava probavu hrane.

Dijetetičar će savjetovati kako unijeti dodatne kalorije i hranjive tvari kako bi se izbjegla pothranjenost. Može preporučiti visokokaloričnu dijetu, dodatke vitamina i minerala te uzimanje kapsula probavnih enzima s hranom radi lakše probave.

### Transplantacija pluća

U teškim slučajevima cistične fibroze, kada pluća prestanu raditi ispravno, a svi medicinski tretmani nisu pomogli, može se preporučiti transplantacija pluća.

Transplantacija pluća ozbiljna je operacija koja nosi rizike, ali može uvelike poboljšati duljinu i kvalitetu života osoba s teškom cističnom fibrozom.

## 4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

### 4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

#### Kalydeco

**Whiting i suradnici (2014)** su napravili sustavni pregled kliničke učinkovitosti i troškovne učinkovitosti ivakaftora za liječenje CF u pacijenta u dobi  $\geq 6$  godina koji imaju mutaciju G551D. Ivakaftor (Kalydeco) je namijenjen pacijentima s mutacijom G551D (promjena glicina u aspartat u nukleotidu 1784 u egzonu 11); u Velikoj Britaniji 5,7% pacijenata s CF ima ovu mutaciju. Deset baza podataka, uključujući MEDLINE i EMBASE, pretraživano je od početka do srpnja 2012. Prihvatljive su bile studije koje su procjenjivale ivakaftor za liječenje odraslih i djece ( $\geq 6$  godina) s najmanje jednom mutacijom G551D. Nije bilo dovoljno podataka za provođenje formalne metaanalize. Proizvođač ivakaftora, Vertex Pharmaceuticals, je dostavio deterministički simulacijski model na razini pacijenta za procjenu cjeloživotne troškovne učinkovitosti ivakaftora. Autori sustavnog pregleda su modificirali model za vrijednosti koje nisu bile specifične za Ujedinjeno Kraljevstvo ili nisu bile novije, ili tamo gdje su se mogle pronaći bolje procjene. Jedina promjena u strukturi modela bila je dodavanje transplantacije pluća. Promijenili su vrijednosti probitka, godišnji pad postotka predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi (FEV1) i osnovnu stopu egzacerbacije, te su koristili podatke iz registra za CF (CF Registry) za procjenu odnosa između troškova, dobi i postotka predviđenog FEV1. Procjene učinka liječenja ivakaftorom su proizašle iz pregleda kliničke učinkovitosti. Modelirana su tri scenarija za dugoročne učinke ivakaftora. Također su modelirani "optimistični" scenarij za pacijente u dobi  $<12$  godina s malim oštećenjem pluća. Provedena je analiza utjecaja na proračun kako bi se procijenili ukupni troškovi NHS-a zbog uvođenja ivakaftora u Englesku.

Bile su uključene tri studije: randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. randomised controlled trial, RCT) u odraslih ( $n = 167$ ) ( $\geq 12$  godina), RCT u djece ( $n = 26$ ) (6-11 godina) i otvorene produžne studije (engl. study extension) dva RCT-a. Oba RCT-a su izvijestila o značajno većim promjenama u odnosu na početnu vrijednost u svim mjerenjima plućne funkcije u pacijenata koji su primali ivakaftor u odnosu na one koji su primali placebo. Prosječna razlika u promjeni postotka predviđenog FEV1 bila je 10,5 [95% interval pouzdanosti (CI) 8,5 - 12,5] postotnih bodova u ispitivanju odraslih i 10,0 (95% CI 4,5 - 15,5) postotnih bodova u ispitivanju djece nakon 48 tjedana. Poboljšanja plućne funkcije su bila uočena u svim istraživanim podskupinama (dob, spol, regija istraživanja i funkcija pluća). Bilo je značajno većih poboljšanja u skupini koja je primala ivakaftor u odnosu na skupinu koja je primala placebo za sve procijenjene ishode (plućne egzacerbacije, kvaliteta života, kloridi u znoju i težina), s izuzetkom kvalitete života u djece. Poboljšanja su održana i u otvorenom ispitivanju. Nuspojave su uglavnom bile manje i usporedive u svim skupinama liječenja. Oba RCT-a su prijavila više povlačenja u skupini koja je primala placebo nego li u skupini koja je primala ivakaftor. Inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti varirao je između 335.000 i 1.274.000 £ po postignutoj kvalitetom prilagođenoj godini života (engl. Quality adjusted life year, QALY). Ukupni dodatni cjeloživotni troškovi za sve podobne pacijente s CF u Engleskoj kretali su se od 438 do 479 milijuna funti; cjeloživotni trošak samo za standardnu skrb iznosio je 72 milijuna funti. Dostupni dokazi upućuju na to da je ivakaftor klinički učinkovito liječenje za bolesnike s CF i mutacijom G551D; visoki troškovi ivakaftora mogu se pokazati kao prepreka na prihvaćanju ovog liječenja. Glavni prioritet daljnjih istraživanja je dugoročna učinkovitost ivakaftora.



## Ishodi iz stvarnog svijeta u ljudi s CF liječenih ivakaftorom: sustavni pregled

**Prema Duckers i suradnici (2021)**, kliničko iskustvo nakon odobravanja lijeka u stvarnom svijetu (engl. real-world) o uporabi ivakaftora dokumentirano je u velikim registrima i manjim studijama. Ovdje su sustavno pregledani podatci iz opservacijskih studija stvarnog svijeta o liječenju ivakaftorom kod osoba s CF. Pretragama baza podataka MEDLINE i Embase identificirano je 368 publikacija koje izvještavaju o studijama iz stvarnog svijeta koje su uključivale šest ili više ljudi s CF liječenih ivakaftorom objavljenih u razdoblju od siječnja 2012. do rujna 2019. Ukupno je 75 publikacija pružilo podatke iz 57 jedinstvenih studija koje su zadovoljile kriterije uključivanja i stoga su bile pregledane. Studije koje su izvještavale o promjenama unutar grupe ljudi s CF liječene ivakaftorom konzistentno su pokazale poboljšanja u plućnoj funkciji, nutritivnim parametrima i respiratornim i sinonazalnim simptomima prijavljenim od strane pacijenata. Koristi su bile očite već mjesec nakon početka primjene ivakaftora i održale su se tijekom dugotrajnog praćenja. Smanjenje plućnih egzacerbacija, prevalencije *Pseudomonas aeruginosa* i iskorištenosti zdravstvenih resursa također je bilo prijavljeno do 66 mjeseci nakon uvođenja ivakaftora. U studijama koje su uspoređivale liječenje ivakaftorom s usporednim skupinama koje nisu liječene modulatorom, klinički su učinci zabilježeni kao smanjenje smrtnosti, transplantacije organa i komplikacija povezanih s CF. Sigurnosni profil ivakaftora zapažen u ovim studijama u stvarnom svijetu bio je u skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom temeljenim na podacima iz kliničkih ispitivanja. Ovaj sustavni pregled studija u stvarnom svijetu pokazuje da liječenje ivakaftorom u ljudi s CF daje vrlo dosljednu i održivu kliničku korist u plućnim i ne-plućnim ishodima u različitim zemljopisnim područjima, dizajnu studija, karakteristikama pacijenata i trajanju praćenja, potvrđujući i proširujući dokaze iz kliničkih ispitivanja.

**Skilton i suradnici (2019)** su u sustavni pregled uključili pet ispitivanja (447 sudionika) u kojima su ivakaftor uspoređivali s placebom u trajanju od četiri do 48 tjedana. Tri su ispitivanja uključivala ukupno 238 osoba s najmanje jednom kopijom mutacije G551D, jedno je uključivalo 140 osoba s dvije kopije mutacije F508del, a jedno je uključivalo 69 osoba s najmanje jednom kopijom mutacije R117H. Dokazi su ažurirani 21. studenog 2018.

Ključni rezultati

### F508del mutacija

Ispitivanje nije izvjestilo o smrtnim slučajevima niti je pokazalo poboljšanje funkcije pluća, ocjene kvalitete života ili težine. Kašalj i plućne egzacerbacije (pogoršanje plućne bolesti) bili su najčešće prijavljene nuspojave i ivakaftora i placeba; postojao je sličan broj pogoršanja plućne bolesti za obje skupine. Koncentracije klorida u znoju bile su smanjene uz ivakaftor.

### G551D mutacija

Nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj. I djeca i odrasli koji su uzimali ivakaftor pokazali su poboljšanja u plućnoj funkciji, ali samo su odrasli pacijenti prijavili više ocjene kvalitete života. Ljudi koji su primali placebo izvjestili su o više kašlja i doživjeli su više epizoda smanjene plućne funkcije; više odraslih osoba koje su uzimale ivakaftor prijavilo je epizode vrtoglavice. Sličan broj ljudi koji su uzimali ivakaftor i placebo odgodili su liječenje ili su se potpuno povukli iz ispitivanja zbog nuspojava (npr. psihološki problemi, bolesti jetre, teški problemi s disanjem). Tijekom uzimanja placeba bilo je više

ozbiljnijih plućnih pogoršanja u usporedbi s ivakaftorom. Odrasli koji su uzimali ivakaftor rjeđe su zaprimani u bolnicu i imali su manje stope intravenoznih antibiotika zbog pogoršanja. I djeca i odrasli povećali su svoju težinu uz ivakaftor. Uz ivakaftor je došlo do pada koncentracije klorida u znoju.

#### R117H mutacija

U ispitivanju nije bilo smrtnih slučajeva. Dok su se rezultati kvalitete života poboljšali s ivakaftorom, funkcija pluća se nije poboljšala. Pogoršanja kašlja i plućne funkcije (egzarcerbacije plućne bolesti) bile su najčešće prijavljene nuspojave pri uzimanju i ivakaftora i placeba; zabilježen je sličan broj egzarcerbacija plućne bolesti u obje skupine. Nije bilo razlike u težini; glede ostalih mutacija došlo je do smanjenja koncentracije klorida u znoju s ivakaftorom. Dokazi ukazuju na to da je ivakaftor učinkovito liječenje za osobe (starije od šest godina) s CF i G551D mutacijom, ali ne i za one s F508del ili R117H mutacijama.

#### **Kvaliteta dokaza**

U većini ispitivanja pojedinci su nasumično svrstavani u različite skupine liječenja s jednakim izgledima da dobiju placebo ili ivakaftor; nitko nije mogao utvrditi koje liječenje će dobiti sljedeća osoba, tako da zdraviji ljudi nisu primili ivakaftor i učinili rezultate boljim. Autori nisu bili sigurni je li itko uključen u ispitivanje znao koje je liječenje primao i kako bi to moglo utjecati na rezultate. Nijedno ispitivanje nije jasno izvijestilo o svim rezultatima; ponekad nisu bili prijavljeni na način koji su autori mogli koristiti u pregledu, a ponekad podatci uopće nisu bili izviješteni. To je utjecalo na sigurnost autora u pogledu ukupnih rezultata. Podaci o nekim nuspojavama bili su ograničeni jer ih nije iskusilo mnogo ljudi, stoga je teško procijeniti postoji li razlika između skupina za liječenje. Dokazi u ovom pregledu bili su umjerene do niske kvalitete.

Nema dokaza koji podržavaju upotrebu ivakaftora u ljudi s mutacijom F508del. Oba ispitivanja faze 3 u ljudi s G551D su pokazala klinički značajan utjecaj ivakaftora na ishode u 24. i 48. tjednu kod odraslih i djece (starije od šest godina) s CF. Ispitivanje u pacijenata s R117H pokazalo je poboljšanje rezultata u respiratornoj kvaliteti života ali nije bilo poboljšanja u respiratornoj funkciji.

Kako se pojavljuju nove terapije specifične za mutaciju, važno je da se ispitivanjem ispitaju ishodi relevantni za osobe s CF i njihove obitelji te da se nuspojave izvješćuju robustno i dosljedno.

**Higgins i suradnici (2020)** su zabilježili iskustva s ivakaftorom u liječenju pacijenata s CF iz stvarnog svijeta od 2012 do 2016.. Korišteni su podatci US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry and the UK Cystic Fibrosis Registry. U dugotrajnoj, opservacijskoj studiji nakon odobrenja lijeka su uspoređeni ishodi kod pacijenata s CF liječenih ivakaftorom s podudarnim neliječnim pacijentima. Evaluirani su podatci registra do 5 godina dostupnosti ivakaftora u SAD -u i do 4 godine njegove dostupnosti u Velikoj Britaniji. Pacijenti liječeni ivakaftorom su imali konzistentno povoljnije kliničke ishode u odnosu na neliječene iz skupine usporedbe. Nisu identificirani novi sigurnosni problemi. Ukoliko se primjenjuju opća ograničenja opservacijskog istraživanja, ovi nalazi podržavaju modifikaciju bolesti s CFTR. Buduća istraživanja novih CFTR modulatora morat će istražiti alternativne metode za odabir lijekova usporedbe za procjenu kliničkih podataka.

## Kalydeco i Orkambi

**Habib i suradnici (2019)** su načinili sustavni pregled kliničke učinkovitosti i sigurnosti CFTR modulatora u osoba s cističnom fibrozom sa specifičnim genetskim mutacijama. Pretraženi su mrežni izvori za placebo kontrolirana klinička ispitivanja paralelnog dizajna koja su ispitivala CFTR modulare od 1. siječnja 2005. do 31. ožujka 2018. Primarni ishod od interesa bio je predviđen FEV1% (ppFEV1). Četrnaest RCT-ova zadovoljilo je kriterije prihvatljivosti. Najveće poboljšanje u ppFEV1 bilo je opaženo za ivakaftor (IVA) u osoba s G551D (dob  $\geq 6$  godina). I tezakaftor-ivakaftor (TEZ-IVA) i lumakaftor-ivakaftor (LUM-IVA) su također poboljšali ppFEV1 u F508del homozigotnih osoba, ali je zabilježeno povećano prijavljivanje respiratornih nuspojava s LUM-IVA u usporedbi s placebom. IVA je također značajno poboljšao ppFEV1 u podgrupi pojedinaca u dobi  $\geq 18$  godina s R117H mutacijom. Nisu uočena značajna poboljšanja u ppFEV1 za IVA, LUM ili TEZ kod F508del homozigotnih pojedinaca, za LUM ili LUM-IVA kod F508del heterozigotnih osoba ili atalurena kod osoba s besmislenom mutacijom. Značajna poboljšanja u ppFEV1 i drugim kliničkim ishodima primijećena su za IVA u G551D osoba, za TEZ-IVA i LUM-IVA u F508del homozigotnih osoba, te za IVA u odraslih s R117H mutacijom.

## Kalydeco, Orkambi, Kaftrio

Ciljevi sustavnog pregleda **Dagenais, Su i Quon (2021)** bili su sažeti nuspojave iz stvarnog svijeta prijavljene za tržišno dostupne CFTR modulare (tj. ivakaftor (IVA), lumakaftor/ivakaftor (LUM/IVA), tezakaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) i eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ELX/TEZ/IVA)), te identificirati načine na koje ljekarnik u timovima za zdravstvenu skrb osoba s CF može pridonijeti u ublažavanju i upravljanju tim neželjenim reakcijama. Pretražene su mrežne baze podataka MEDLINE, EMBASE, CINAHL i Web of Science Core Collection od 2012. do 1. kolovoza 2020. Potpuni rukopisi ili konferencijski sažeci opservacijskih studija, serije slučajeva i izvješća o slučajevima smatrani su pogodnima za uključivanje. Uključeni cjeloviti rukopisi i konferencijski sažeci sastojali su se od 54 opservacijske studije, 5 serija slučajeva i 9 izvješća o slučajevima. Prijavljeni tipovi nuspojava su uglavnom bili usklađeni s onima koje su bile primijećene u kliničkim ispitivanjima. LUM/IVA je bio povezan s većom učestalošću respiratornih nuspojava i isključivanjem iz studija u stvarnom svijetu. Signal vezan uz mentalno zdravlje i neurokognitivne nuspojave je identificiran sa sva 4 CFTR modulatora. Sustavni pristup praćenja nuspojave kod osoba s CF na liječenju CFTR modulatorima u stvarnom svijetu neophodan je za bolje razumijevanje potencijalnih nuspojava, kao i karakteristika pacijenata koje mogu biti povezane s većim rizikom od određenih nuspojava. Ljekarnici imaju ključnu ulogu u sigurnom započinjanju i praćenju osoba s CF na

**Southern i suradnici (2020)** su u sustavnom pregledu procijenili učinke CFTR korektora (sa ili bez pojačivača) na klinički važne koristi i štete u ljudi s CF bilo koje dobi s mutacijom CFTR klase II (najčešće F508del). Korektori su prvenstveno usmjereni na pogrešnu staničnu obradu F508del, dok su pojačivači namijenjeni oporavku aktivnosti kloridnog kanala ovisnog o cAMP u mutiranog CFTR na površini stanice. Pretražene su baze podataka Cochrane Cystic Fibrosis i Genetic Disorders Cystic Fibrosis Trials Register, referentne liste relevantnih članaka i on-line registri kliničkih ispitivanja. Zadnje ispitivanje je provedeno 14. listopada 2020. Kriterij odabira su bili RCT (paralelni dizajn) u kojima su u ljudi s CF s mutacijama klase II uspoređeni CFTR korektori s kontrolom. Dva su autora neovisno izdvojila podatke, procijenila rizik pristranosti i kvalitetu dokaza (GRADE); zbog dodatnih

podataka kontaktirani su ispitivači. Glavni rezultati: Uključeno je 19 RCT-ova (2959 sudionika), u trajanju od 1 dana do 24 tjedna; produženje dviju studija lumakaftor-ivakaftora pružilo je dodatne podatke o 96-tjednoj sigurnosti (1029 sudionika). Procijenjeno je osam RCT-a s monoterapijom (344 sudionika) (4PBA, CPX, lumakaftor, kavosonstat i FDL169), šest RCT-ova s dvostrukom terapijom (1840 sudionika) (lumakaftor-ivakaftor ili tezakaftor-ivakaftor) i pet RCT-a s trostrukom terapijom (775 sudionika) (eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor ili VX-659-tezakaftor-ivakaftor); u nastavku se navode podatci iz kombinacije eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor koji su preuzeti u ispitivanju faze 3. U 14 RCT sudionici su imali genotipove F508del/F508del, u tri RCT genotipove F508del/genotipove minimalne funkcije (MF), a u dva RCT su imali oba genotipa. Procjene rizika pristranosti varirale su u različitim usporedbama. Rezultati 11 RCT-ova možda nisu primjenjivi na sve ljude s CF zbog dobnih granica (npr. samo za odrasle) ili nestandardnog dizajna (prelazak s monoterapije na kombiniranu terapiju).

Ispitivači monoterapije nisu izvijestili o smrtnim slučajevima ili klinički značajnim poboljšanjima kvalitete života (engl. quality of life, QoL). Nije bilo dovoljno dokaza za utvrđivanje bilo kakvih važnih učinaka na funkciju pluća. Nijedan placebo kontrolirani monoterapijski RCT nije pokazao razlike u blagim, umjerenim ili teškim nuspojavama; kliničku važnost ovih događaja teško je procijeniti zbog njihove raznolikosti i malog broja sudionika (svi F508del/F508del). Ispitivači dvojne terapije su izvijestili da nema smrtnih slučajeva (dokazi umjerene do visoke kvalitete). QoL rezultati (respiratorna domena) favorizirali su i terapiju lumakaftor-ivakaftor i tezakaftor-ivakaftor u svim vremenskim točkama. Nakon šest mjeseci lumakaftor 600 mg ili 400 mg (oba jednom dnevno) plus ivakaftor neznatno je poboljšao Upitnik za cističnu fibrozu (engl. Cystic Fibrosis Questionnaire, CFQ u usporedbi s placebom (srednja razlika, engl. mean difference, MD) 2,62 boda (95% interval pouzdanosti (CI) 0,64- 4,59); 1061 sudionik; visokokvalitetni dokazi). Sličan učinak primijećen je kod terapije lumakaftorom dva puta dnevno (200 mg) plus ivakaftor (250 mg), ali uz dokaze niske razine kvalitete (MD 2,50 boda (95% CI 0,10 - 5,10)). Prosječno povećanje ocjena CFQ s tezakaftorom dva puta dnevno (100 mg) i ivakaftorom (150 mg) iznosilo je približno pet bodova (95% CI 3,20 do 7,00; 504 sudionika; dokazi umjerene kvalitete). Nakon šest mjeseci, relativna promjena volumena prisilnog izdisaja u prvoj sekundi (FEV1)% predviđala je poboljšanje uz kombiniranu terapiju u usporedbi s placebom: 5,21% za terapiju lumakaftorom-ivakaftorom jednom dnevno (95% CI 3,61% - 6,80%; 504 sudionika; visokokvalitetni dokazi); 2,40% za terapiju lumakaftor-ivakaftorom dva puta dnevno (95% CI 0,40% - 4,40%; 204 sudionika; nekvalitetni dokazi); i 6,80% za terapiju tezakaftor-ivakaftorom (95% CI 5,30 - 8,30%; 520 sudionika; dokazi umjerene kvalitete). Više ljudi s CF je prijavilo ranu prolaznu kratkoću daha s lumakaftor-ivakaftorom, omjer vjerojatnosti 2,05 (99% CI 1,10 - 3,83; 739 sudionika; visokokvalitetni dokazi). Tijekom 120 tjedana (početno razdoblje ispitivanja i praćenje) sistolički krvni tlak je porastao za 5,1 mmHg, a dijastolički za 4,1 mmHg uz 400 mg lumakaftor-ivakaftora dva puta dnevno (80 sudionika; visokokvalitetni dokazi).

Iz randomiziranih kliničkih ispitivanja tezakaftora i ivakaftora nisu prijavljene ove nuspojave. Stope plućnog pogoršanja smanjile su se u osoba s CF koje su primale dodatne terapije uz ivakaftor u usporedbi s placebom: omjer rizika (engl. hazard ratio, HR) lumakaftor 600 mg (HR) 0,70 (95% CI 0,57 - 0,87; 739 sudionika); lumakaftor 400 mg, HR 0,61 (95% CI 0,49 do 0,76; 740 sudionika); i tezakaftor, HR 0,64 (95% CI, 0,46 do 0,89; 506 sudionika) (dokazi umjerene kvalitete). Trostruka terapija: tri RCT eleksakaftora do tezakaftor-ivakaftor u ljudi s CF (u dobi od 12 godina i starijih s jednom ili dvije varijante F508del) nisu prijavila smrt (visokokvalitetni dokazi). Svi drugi dokazi bili su umjerene kvalitete. U 403 sudionika s F508del/genotip minimalne funkcije (MF) eleksakaftor-tezakaftor-

ivakaftor je poboljšao QoL vezanu uz respiratorne rezultate (MD 20,2 boda (95% CI 16,2 - 24,2)) i apsolutnu promjenu FEV1 (predviđena MD 14,3% (95% CI 12,7 - 15,8)) u usporedbi s placebom u 24 tjedna. Nakon četiri tjedna u 107 sudionika F508del/F508del, eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor poboljšao je QoL vezanu uz respiratorne rezultate (17,4 boda (95% CI 11,9 - 22,9)) i apsolutnu promjenu FEV1 (predviđeno MD 10,0% (95% CI 7,5 do- 12,5)) u odnosu na tezakaftor-ivakaftor. Vjerojatno je postojala mala ili nikakva razlika u broju ili ozbiljnosti nuspojava između eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftora i placebo ili kontrole (dokazi umjerene kvalitete). U 403 sudionika s F508del/F508del zabilježeno je duže vrijeme do protokolom definiranog plućnog pogoršanja s eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftorom tijekom 24 tjedna (dokazi umjerene kvalitete).

**Zaključci autora:** Nema dovoljno dokaza da korektorska monoterapija ima klinički važne učinke na ljude s CF genotipa F508del/F508del. Obje dvojne terapije (lumakaftor-ivakaftor, tezakaftor-ivakaftor) rezultiraju sličnim poboljšanjima kvalitete života i respiratorne funkcije s nižim stopama plućne egzacerbacije. Lumakaftor-ivakaftor je bio povezan s povećanjem ranog prolaznog nedostatka daha i dugoročnim povećanjem krvnog tlaka (nije primijećeno za tezakaftor-ivakaftor). Tezakaftor-ivakaftor ima bolji sigurnosni profil, iako nedostaju podaci za djecu mlađu od 12 godina. U ovoj je populaciji lumakaftor-ivakaftor imao važan utjecaj na respiratornu funkciju bez očiglednih neposrednih sigurnosnih problema; ali to treba uravnotežiti s povećanjem krvnog tlaka i nedostatkom daha što se vidi u dugoročnim podacima za odrasle kada se razmatra lumakaftor-ivakaftor. Postoje visokokvalitetni dokazi o kliničkoj učinkovitosti s vjerojatno malim ili nikakvim razlikama u nuspojavama za trostruku (eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor) terapiju u ljudi s CF s jednom ili dvije varijante F508del u dobi od 12 godina ili više. Daljnji RCT -ovi potrebni su za djecu (mlađu od 12 godina) i onu s težom respiratornom funkcijom.

#### 4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. RCT)

Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike

Vidjeti Tablicu 2.

#### 4.3. Ostala ispitivanja

Vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2. Podaci iz baze [ClinicalTrials.gov.](https://clinicaltrials.gov), 16/08/2021

#### Kalydeco

[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Kalydeco&Search=Apply&recrs=d&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Kalydeco&Search=Apply&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=)

	Naziv/broj u CLIN TRIALS. GOV	Status	Rezultati	Dizajn studije/Faza	Broj sudionika
1.	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/ <b>Ivacaftor</b> or Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) NCT04545515	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena	120
2.	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With <b>Ivacaftor</b> in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation NCT02565914	Aktivna, ne regrutira	✓	Intervencijska, otvorena, Faza 3	1044
3.	A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/ <b>Ivacaftor</b> in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del NCT03601637	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena, nerandomizirana	60
4.	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, randomizirana, dvostruko slijepa u	51

	Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/ <b>Ivacaftor</b> on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del NCT03625466			fazi 1, otvorena u fazi 2	
5.	A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/ <b>Ivacaftor</b> Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects NCT04362761	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena, faza 3b	172
6.	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With <b>Ivacaftor</b> in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation NCT03537651	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena	130
7.	<b>Ivacaftor</b> for Acquired CFTR Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis (EDSPD Protocol) NCT02997020	Aktivna, ne regrutira	Nema	Opservacijska, slučaj i kontrola	30
8.	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis NCT04043806	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena	458
9.	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older NCT04183790	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena	64
10	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	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena	251

	Genotypes) NCT04058366				
11	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 Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation NCT03525574	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena, faza 3	507
12	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (The PROMISE Study) NCT04038047	Aktivna, ne regrutira	Nema	Opservacijska, kohortna	490
13	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults NCT03659214	Aktivna, ne regrutira	Nema	Opservacijska, kohortna, retrospektivna	19

### Orkambi

[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=orkambi&Search=Apply&recrs=a&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=orkambi&Search=Apply&recrs=a&age_v=&gndr=&type=&rslt=)

	Naziv/broj u CLIN TRIALS. GOV	Status	Rezultati	Dizajn studije/Faza	Broj sudionika
1	Impact of the Introduction of <b>ORKAMBI</b> on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults NCT03659214	Aktivna, ne regrutira	Nema	Observacijska, kohortna, retrospektivna	19

### Kaftrio

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790?recrs=d&cond=Cystic+Fibrosis&draw=2&rank=7>

	Naziv/broj u CLIN TRIALS. GOV	Status	Rezultati	Dizajn studije/Faza	Broj sudionika
1	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects	Aktivna, ne regrutira	Nema	Intervencijska, otvorena	64



With <b>Cystic Fibrosis</b> Who Are 6 Years of Age and Older NCT04183790				
---	--	--	--	--

**Tablica 3. Podaci iz EU Clinical Trials Register**

**Kalydeco –studije u tijeku**

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=kalydeco+>

	Naziv/broj u EU Clinical Trials Register	Status	Rezultati	Dizajn studije/Faza	Broj sudionika
1	A Phase 3, 2-Arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation <b>EudraCT Number:</b> 2017-001379-21	U tijeku	Nema	Opservacijska, otvorena, faza 3	75
2	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Ivacaftor-responsive CFTR Mutation <b>EudraCT Number:</b> 2015-001997-16	Nepoznat	Nema	Otvorena, faza 3	35
3	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis <b>EudraCT Number:</b> 2018-004652-38	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	139
4	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 Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation <b>EudraCT Number:</b> 2018-	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	<18 g=90 12-17 g=90 18-64 g=370

	000185-11				
5	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaft or Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects <b>EudraCT Number:</b> 2019-003455-11	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	<18 g=32 12-17 g=32 18-64 g=126
6	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older <b>EudraCT Number:</b> 2019-001827-11	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	<18 g=56 2-11 g=46 12-17 g=10
7	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaft or on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508delMutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) <b>EudraCT Number:</b> 2021-001628-16	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	<18 g=24 12-17 g=24 18-64 g=75
8	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation <b>EudraCT Number:</b> 2017-002968-40	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	<18 g=121
9	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) <b>EudraCT Number:</b> 2019-000833-37	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	<18 g=75 12-17 g=75 18-64 g=175
10	Combined Effect of CFTR Modifiers and Intensive Antibiotic Treatment	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 4	18-64 g=14

	<b>EudraCT Number:</b> 2016-001785-29				
11	A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaft or Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) <b>EudraCT Number:</b> 2020-001404-42	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 3	<18 g=108 2-11 g=108

## Orkambi

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=orkambi>

	Naziv/broj u EU Clinical Trials Register	Status	Rezultati	Dizajn studije/Faza	Broj sudionika
1	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF <b>EudraCT Number: 2018-002624-16</b>	U tijeku	Nema	Otvorena, prospektivna kohortna	<18 g=52 12-17 g=52 18-64 g=50 >65g=2
2	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del <b>EudraCT Number:</b> 2017-003761-99	U tijeku	Nema	Kontrolirana, randomizirana, dvostruko slijepa, faza 2	<18 g=50 2-11 g=50

## Kaftrio

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=kaftrio>

	Naziv/broj u EU Clinical Trials Register	Status	Rezultati	Dizajn studije/Faza	Broj sudionika
1	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaft or in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study <b>EudraCT Number:</b> 2020- 005224-12	U tijeku	Nema	Otvorena, faza 4	18-64 g=5

## Klinički dokazi

### Kalydeco

#### 1. Europska agencija za lijekove (zanovljeno 04, 2021)

##### Glavne studije

Provedena su dva ključna ispitivanja (studije 102, STRIVE i studija 103, ENVISION) i jedna studija produženja (studija 105, PERSIST) za procjenu učinka ivakaftora na bolesnike s CF. Ključna ispitivanja su bila randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana placebom i multicentrična ispitivanja paralelnih skupina.

##### Studija VX08-770-102, STRIVE

Ovo je bila paralelna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija faze 3. Studija je uključivala probirni pregled (dan -35 do dan -15), razdoblje uvođenja (dan -14 do dan -1), razdoblje liječenja (dan 1 do tjedan 24) i razdoblje produljenja (tjedan 25 do 48. tjedan).

Glede primarnog ishoda, prilagođena srednja apsolutna promjena u postocima predviđenog FEV1 od početne vrijednosti do 24. tjedna (primarni ishod učinkovitosti) bila je veća u skupini koja je primala ivakaftor (10,39%) u odnosu na placebo skupinu (-0,18%) u studiji 102 s razlikom u korist ivakaftora od 10,58% (95% CI: 8,57, 12,59). Sličan učinak zabilježen je u 48. tjednu, s razlikom između ivakaftora i placeba od 10,50% (8,50-12,50) u studiji 102, odnosno 9,99% (4,52-15,47) u studiji 103.

Pozitivan učinak primijećen je i kod drugih sekundarnih i tercijarnih ciljeva, poput funkcije CFTR mjerene kao promjena koncentracije klorida u znoju, vrijeme do prvog plućnog pogoršanja, promjena tjelesne težine i kvalitete života.

Tzv. „z-score“(z-skor, ocjena) za prosječnu promjenu težine prema dobi, u odnosu na početnu vrijednost u 48. tjednu, bila je 0,2998 bodova u skupini koja je primala ivakaftor u odnosu na -0,0307 bodova u skupini koja je primala placebo. Procijenjena razlika u liječenju ivakaftorom u odnosu na placebo bila je 0,3305 bodova (95% CI: 0,0399, 0,6210). Prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu za z-ocjenu težine prema dobi bila je 0,3062 boda za ivakaftor nasuprot -0,0129 bodova u placebo skupini.

Procijenjena razlika u liječenju ivakaftorom u odnosu na placebo bila je 0,3192 boda (95% CI: 0,1462, 0,4921). Prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost u 48. tjednu za z-ocjenu BMI-a prema dobi bila je veća u skupini koja je primala ivakaftor (0,2491 bod) nego u skupini koja je primala placebo (-0,0765 bodova). Procijenjena razlika u liječenju ivakaftorom u odnosu na placebo bila je 0,3256 bodova (95% CI: 0,0015, 0,6497). Prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu za z-ocjena BMI-a prema dobi bila je veća u skupini koja je primala ivakaftor (0,2989 bodova) nego u skupini koja je primala placebo (-0,0441 bod). Procijenjena razlika u liječenju ivakaftora u odnosu na placebo bila je 0,3431 boda (95% CI: 0,1419, 0,5443).

##### Pomoćne analize

Analize podskupina za Studiju 102 pokazuju statistički značajne rezultate u korist ivakaftora za sve analizirane podgrupe. Apsolutna promjena u odnosu na početni postotak predviđenog FEV1 u 24. tjednu bila je nešto veća u adolescenata (11,9%) nego li u odraslih (9,9%), dok je apsolutna promjena u odnosu na početnu težinu u 48. tjednu bila veća među bolesnicima s FEV1 (%) od manje od 70%

nego u onih s FEV1 (%) od 70% ili većim (3,40 kg u odnosu na 1,75 kg). Utvrđeno je da su rezultati provedenih analiza osjetljivosti u skladu s rezultatima primarnih analiza.

### **Studija 103 (dio B), ENVISION**

#### **Metode**

Ovo je bila faza 3, dvodijelne, randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije paralelnih skupina za procjenu farmakokinetike, učinkovitosti i sigurnosti ivakaftora u ispitanika u dobi od 6 do 11 godina s cističnom fibrozom i mutacijom G551D u najmanje jednom alelu. Imala je dva dijela (A i B). Dio B se raspravlja u ovom odjeljku. Dio B uključivao je razdoblje probira (dani -35 do -15), razdoblje uvođenja (dani -14 do -1), razdoblje liječenja (dan 1 do 24. tjedan) i razdoblje produljenja (25. tjedan do 48. tjedan)).

U studiji 103, srednja apsolutna promjena također je bila veća u skupini koja je primala ivakaftor (12,58%) nego li u placebo skupini (0,13%), s procijenjenom razlikom u liječenju ivakaftorom u odnosu na placebo od 12,45% (95% CI: 6,56, 18,34). Sličan učinak zabilježen je u 48. tjednu, s razlikom između ivakaftora i placeba od 10,50% (8,50, 12,50) i 9,99% (4,52, 15,47) za studije 102, odnosno 103.

Procijenjena razlika u liječenju za z-ocjena težine prema dobi za VX-770 (ivakaftor) u odnosu na placebo u 24. tjednu bila je 0,2730 bodova (95% CI: 0,1508, 0,3951). Procijenjena razlika u liječenju VX-770 u odnosu na placebo u 48. tjednu bila je 0,3873 boda (95% CI: 0,2406, 0,5340). Prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu za z-ocjena BMI-a prema dobi bila je veća u skupini VX-770 (0,3046 bodova) nego li u skupini koja je primala placebo (-0,0330 bodova). Procijenjena razlika u liječenju za VX-770 u odnosu na placebo bila je 0,3376 bodova (95% CI: 0,1607, 0,5144). Prosječna promjena u odnosu na polaznu vrijednost u 48. tjednu za BMS za dob bio je veća u skupini VX-770 (0,2788 bodova) nego li u skupini koja je primala placebo (-0,1755 bodova). Procijenjena razlika u liječenju za VX-770 u odnosu na placebo bila je 0,4543 boda (95% CI: 0,2575, 0,6511).

#### **Pomoćne analize**

Analize podskupina u studiji 103 pokazuju da je učinak liječenja bio manji u djece s početnim FEV1 (%) iznad 90% u usporedbi s onom s FEV1 (%) od  $\geq 70\%$  do  $\leq 90\%$  (apsolutna promjena iz CHMP\* izvješća o procjeni lijeka Kalydeco, str. 54/87 početne vrijednosti u postocima predviđenog FEV1 u 24. tjednu bila je 9,3%, odnosno 6,9%). Glede apsolutne promjene u odnosu na osnovnu težinu u 24. tjednu, ove brojke su bile 2,59 i 1,29 kg. Ne može se donijeti čvrst zaključak zbog niskih analiziranih brojeva (11 na placebo i 10 na ivakaftoru).

*\*Povjerenstvo za humane lijekove (Committee for Medicinal Products for Human Use)*

### **Zaključci o kliničkoj učinkovitosti ivakaftora**

Plućna bolest primarni je uzrok morbiditeta i mortaliteta u CF. U plućima disfunkcionalni protein CFTR dovodi do opstrukcije dišnih putova s gustom sluzi, stvaranjem kronične bakterijske infekcije u dišnim putovima i oštećenjem u upalnim odgovorima za koje se smatra da imaju ulogu u izazivanju nepovratnih strukturnih promjena. Pacijenti s CF-om obično doživljavaju progresivni gubitak plućne funkcije koji u konačnici rezultira zatajenjem disanja i smrću. **Rezultati studija 102 i 103 pokazuju dosljedne i pozitivne učinke ivakaftora na većinu proučavanih varijabli.**

**Posebno je značajan učinak na FEV1, na težinu i na pogoršanja plućne funkcije i s njima povezane događaje zbog njihove implikacije na morbiditet i mortalitet pacijenata s CF. Statistički značajni**

rezultati studije 103 djeluju ohrabrujuće s obzirom da studije nisu mogle pronaći statističke razlike. Rezultati analiza osjetljivosti provedenih za primarne ciljeve su konzistentno robustni i podržavaju rezultate analize primarnih ciljeva. Pokazano je da liječenje ivakaftorom poboljšava plućnu funkciju (mjerenu kao apsolutna promjena u odnosu na početnu vrijednost u postotku predviđenog FEV1 kroz 24 tjedna liječenja) što je rezultiralo klinički značajnom promjenom u CF pacijenata u dobi od 6 godina i starijih s mutacijom G511D-CFTR.

Veličina ovog učinka (od oko 10% od početne vrijednosti) iz kliničke perspektive je značajna i relevantna jer je poznato da je mali FEV1 povezan s povećanjem morbiditeta i mortaliteta. Ivacaftor je također pokazao pozitivan učinak na druge relevantne kliničke ishode, poput tjelesne težine i plućne egzacerbacije i povezane događaje. Ovaj učinak na povećanje tjelesne težine također sugerira da ivakaftor može imati potencijal za poboljšanje egzokrine funkcije gušterače. Plućna pogoršanja su glavni uzrok morbiditeta i mogu značajno utjecati na kvalitetu života ovih pacijenata. Liječenje ivakaftorom rezultiralo je značajnim smanjenjem stope plućnih egzacerbacija i srednjeg trajanja egzacerbacija u ključnoj studiji 102.

Napominje se da privremeni podaci iz dugotrajne studije koja je u tijeku izgleda ukazuju na povećanu učestalost plućnih egzacerbacija tijekom vremena, dok u isto vrijeme drugi relevantni ishodi u ovoj studiji pokazuju pozitivne učinke. Dugoročne prednosti ivakaftora treba dodatno proučiti. Ivacaftor je bio praktički neučinkovit u pacijenata homozigota za mutaciju F508del-CFTR. Indikacije za ivakaftor ograničene su na bolesnike s mutacijom G551D-CFTR, budući da je to jedina mutacija u kojoj je pokazana klinička učinkovitost. Budući da ograničen broj ispitanih pacijenata spriječava izvođenje jasnih zaključaka o učinku ivakaftora na infekcije uzrokovane s *P. aeruginosa*, dugoročne učinke ivakaftora treba proučiti i za mikrobiološke ishode. CHMP smatra da je poduzimanje sljedećih mjera potrebno za rješavanje pitanja vezanih za učinkovitost:

- Podnositelj zahtjeva trebao je dostaviti konačno izvješće kliničke studije VX08-770-105 (PERSIST) NCT01117012 i EudraCT, number 2009-012997-11, koje procjenjuje dugoročnu sigurnost i djelotvornost u pacijenata s cističnom fibrozom. Među adolescentima/odraslima i djecom koja su prethodno primala ivakaftor, apsolutna promjena FEV1 u 96. tjednu (144 tjedna ivakaftora) iznosila je 9,4 i 10,3 % bodova, a apsolutno povećanje tjelesne težine bilo je 4,1 kg odnosno 14,8 kg . Samo za adolescente/odrasle osobe stopa plućnog pogoršanja ostala je potisnuta u usporedbi s onom kod pacijenata koji su primali placebo u studiji kontroliranoj placebom. Nakon 144 tjedna liječenja, ivakaftor se dobro podnosio, bez novih zabrinutosti za sigurnost. Ivacaftor je također pružio trajne učinke tijekom 144 tjedna u pacijenata koji su bili na aktivnom liječenju u studiji kontroliranoj placebom. Oni pacijenti koji su prethodno primali placebo imali su poboljšanja usporediva s onima kod pacijenata liječenih ivakaftorom u studiji kontroliranoj placebom.
- Podnositelj zahtjeva trebao bi provesti petogodišnju dugotrajno opažajno istraživanje s ivakaftorom u pacijenata s cističnom fibrozom, uključujući i mikrobiološke i kliničke ishode (npr. egzacerbacije), prema protokolu dogovorenom s CHMP-om.

**Koristi lijeka Kalydeco utvrđene u ispitivanjima**

**Mutacije G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H**

U četirima je glavnim ispitivanjima utvrđeno kako je lijek Kalydeco učinkovit u poboljšavanju funkcije pluća u bolesnika s cističnom fibrozom koji su imali razne mutacije. Glavno mjerilo učinkovitosti u tim ispitivanjima temeljilo se na poboljšanju FEV1 u pacijenata. FEV1 je najveća količina zraka koju osoba

forsirano može izdahnuti u jednoj sekundi te pokazuje koliko dobro funkcioniraju pluća. U ispitivanjima je lijek Kalydeco uspoređen s placebo (prividnim liječenjem).

U dvama je ispitivanjima sudjelovalo 219 bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom *G551D*. U jednom su ispitivanju sudjelovali bolesnici stariji od 12 godina, dok su u drugome sudjelovali bolesnici u dobi od 6 do 11 godina. Nakon 24 tjedna liječenja bolesnici u dobi od 12 godina i stariji koji su uzimali lijek Kalydeco imali su prosječno poboljšanje volumena FEV1 od 10,6 postotnih bodova više od onih koji su uzimali placebo. Slični su rezultati opaženi u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina u kojih je terapija lijekom Kalydeco dovela do poboljšanja od 12,5 postotnih bodova više nego u bolesnika koji su uzimali placebo.

U trećem je ispitivanju sudjelovalo 39 bolesnika starijih od šest godina s cističnom fibrozom koju je uzrokovalo nekoliko drugih mutacija osim mutacije *G551D*. Nakon osam tjedana liječenja bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco imali su prosječno poboljšanje od 10,7 postotnih bodova više od onih koji su uzimali placebo.

U četvrtom je ispitivanju sudjelovalo 69 bolesnika u dobi od šest godina i starijih s cističnom fibrozom i mutacijom *R117H*. Analizom isključivo potkategorije bolesnika u dobi od 18 godina i starijih opaženo je prosječno poboljšanje volumena FEV1 od približno 5 postotnih bodova u bolesnika koji su uzimali lijek Kalydeco u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo. Međutim, nije opažena razlika između placeba i lijeka Kalydeco za djecu u dobi od šest godina i stariju. Tijekom ispitivanja promatrane su i promjene razine klorida u znoju bolesnika. U svim dobnim skupinama došlo je do smanjenja razine klorida u znoju bolesnika koji su uzimali lijek Kalydeco u odnosu na one koji su uzimali placebo.

Bolesnici s cističnom fibrozom imaju visoku razinu klorida u znoju zbog toga što CFTR ne funkcionira ispravno, a smanjenje klorida u znoju može značiti da lijek djeluje.

U drugom ispitivanju, u kojem je ispitivan lijek Kalydeco u granulama, sudjelovala su 34 bolesnika u dobi od dvije godine do pet godina s cističnom fibrozom uzrokovanom mutacijama *G551D* ili *S549N*. U ispitivanju je utvrđeno da je lijek Kalydeco u granulama doveo do povećanja tjelesne težine i smanjenja klorida u znoju. Bolesnici s cističnom fibrozom imaju nisku tjelesnu težinu zbog problema s probavom hrane.

Pozitivni su rezultati također utvrđeni primjenom lijeka Kalydeco u granulama u ispitivanju koje je obuhvatilo šestero djece u dobi od četiri mjeseca do manje od šest mjeseci, jedanaestero djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci i devetnaestero djece u dobi od 12 mjeseci do manje od 24 mjeseca.

## **2. Scottish Medicines Consortium – SMC, 2016.**

### **Sažetak dokaza o usporednoj kliničkoj učinkovitosti**

Dokazi koji podupiru korištenje ivakaftora u pacijenata s CF s mutacijom *R117H* potječu od jedne ključne randomizirane, dvostruko slijepe studije faze III (*VX11-770-110*, *KONDUCT*). Prihvatljivi pacijenti za uključnje u studiju su bili u dobi  $\geq 6$  godina i tjelesne mase  $\geq 15$  kg, s potvrđenom dijagnozom CF i najmanje jednim alelom s mutacijom *R117H*-CFTR. Pacijenti u dobi od 6-11 godina su morali imati postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi (ppFEV1) od 40 do 105%, a pacijenti u dobi  $\geq 12$  godina, od 40 do 90%. Pacijenti su bili ravnomjerno randomizirani za



primanje ivakaftora (150 mg svakih 12 sati) ili placebo 24 tjedna, uz stratifikaciju prema dobi (6 -11 godina; 12- 17 godina;  $\geq 18$  godina) i ppFEV1 (<70%;  $\geq 70\%$  -  $\leq 90\%$ ; > 90%). Pacijenti su nastavili primati uobičajeno propisano liječenje za CF (standardna skrb).

Primarni ishod bila je apsolutna promjena u ppFEV1 od početne vrijednosti do 24. tjedna analizirana u skupu svih analiza (svi randomizirani pacijenti koji su primili barem jednu dozu ispitivanog lijeka) koristeći model mješovitih učinaka za ponovljene mjere s prilagodbama za dob i ppFEV1. Nije bilo značajne razlike između skupina ivakaftora i placebo u ukupnoj populaciji (n = 69). Unaprijed definirane analize podskupina pronašle su značajnu razliku u liječenju u podskupini ispitivanih pacijenata u dobi od  $\geq 18$  godina (tj. licencirana populacija, n = 50), ali u podskupini pacijenata u dobi od 6 do 11 godina (n = 17) bilo je značajno veće poboljšanje s placebo nego s ivakaftorom.

U podskupini dobi od 12 do 17 godina su bila samo dva pacijenta i nije provedena statistička analiza. Sekundarni ishodi uključivali su promjenu indeksa tjelesne mase (BMI) od početne vrijednosti do 24. tjedna, u respiratornoj domeni revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi (CFQ-R) i u koncentraciji klorida u znoju. Studija KONDUCT je rano prekinuta, a 59 od 69 randomiziranih pacijenata je završilo liječenje 24. tjedna. Međutim, analiza populacije pacijenata koji su završili 24. tjedna (završen slučaj) pokazala je rezultate u skladu s primarnom analizom. Ključni rezultati primarnih i sekundarnih ishoda prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5. Primarni i sekundarni ishodi KONDUCT studije

	Ivakaftor	Placebo	Razlika između liječenja (95% CI), p-vrijednost
<b>Primarni ishod u cjelokupnoj populaciji</b>	<b>n=34</b>	<b>n=35</b>	
Bazalni ppFEV1, %	75.7 (19.3)	70.2 (18.9)	
Apsolutna promjena od bazalnog ppFEV1, %	2.6 (1.2)	0.5 (1.1)	2.1 (-1.13 to 5.35) p=0.20
<b>Primarni ishod u podskupini <math>\geq 18</math> godina</b>	<b>n=24</b>	<b>n=26</b>	
Bazalni ppFEV1, %	67.0 (15.4)	62.2 (14.4)	
Apsolutna promjena od bazalnog ppFEV1, %	4.5 (1.4)	-0.5 (1.3)	5.0 (1.15 to 8.78) p=0.01
<b>Sekundarni ishod u podskupini <math>\geq 18</math> godina</b>	<b>n=24</b>	<b>n=26</b>	
Bazalni BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.9 (5.2)	24.9 (5.7)	
Apsolutna promjena od bazalnog BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.53 (0.80)	0.22 (0.78)	0.31 (-1.90 to 2.51) p=0.78
Bazalna koncentracija klorida u znoju, mmol/L	69.3 (24.1)	73.0 (17.3)	
Apsolutna promjena u odnosu na bazalnu koncentraciju klorida u znoju, mmol/L	-25.9 (1.6)	-4.0 (1.5)	-21.9 (-26.46 to -17.28) p<0.0001
Bazalna respiratorna domena u CFQ-R	68.4 (19.1)	59.9 (23.2)	
Apsolutna promjena u odnosu na bazalnu u respiratornoj domeni u	12.2 (2.7)	-0.5 (2.6)	12.6 (5.02 to 20.25) p=0.002

CFQ-R			
<p>CI: interval pouzdanosti; ppFEV1: postotak predviđenog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi; BMI: indeks tjelesne mase; CFQ-R: Revidiran upitnik za cističnu fibrozu</p> <p>Osnovne vrijednosti iskazane su kao aritmetičke sredine (standardna devijacija [SD]). Promjene u odnosu na osnovne vrijednosti iskazuju se kao srednji najmanji kvadrati (standardna pogreška [SE]).</p>			

U licenciranoj populaciji (podskupina  $\geq 18$  godina), ppFEV1  $\geq 5,0\%$  u 24. tjednu je bio postignut kod 54% pacijenata liječenih ivakaftorom, odnosno kod 15% pacijenata na placebo.

Analiza podskupina prema statusu poli-T mutacije za skupinu pacijenata u dobi  $\geq 18$  godina otkrila je veći učinak liječenja u pacijenata s varijantom R117H-5T nego s varijantom R117H-7T. Međutim, samo je mali broj bio s potvrđenom varijantom R117-7T.

Plućno pogoršanje (tercijarni ishod) je bilo definirano kao novo ili promjena u antibiotskoj terapiji za četiri i/ili više sljedeća razloga: promjena u sputumu; nova ili povećana hemoptiza; pojačan kašalj; povećana dispneja; slabost; umor ili letargija; temperature  $> 38^\circ \text{C}$ ; anoreksija ili gubitak težine; bol ili osjetljivost sinusa; promjena u iscjetku iz sinusa; promjena kod fizičkog pregleda prsnog koša;  $\geq 10\%$  smanjenje plućne funkcije; radiografske promjene koje ukazuju na plućnu infekciju. U ukupnoj populaciji prijavljeno je najmanje jedno plućno pogoršanje u 32% (11/34) pacijenata na ivakaftoru i kod 37% (13/35) pacijenata na placebo: svi su bili pacijenti u dobi  $\geq 18$  godina.

Nije bilo značajne razlike između liječenja u vremenu do prvog plućnog pogoršanja (omjer rizika 0,93). Hospitalizaciju su zahtijevala dva pacijenta na ivakaftoru (dva događaja) i šest pacijenata na placebo (sedam događaja), a intravenozni antibiotici bili su potrebni kod dva pacijenta na ivakaftoru (dva događaja) i kod šest pacijenata na placebo (osam događaja)

Pacijenti koji su završili studiju KONDUCT, nakon tri do četiri tjedna ispiranja (engl. washout), mogli su se uključiti u otvorenu, produžnu studiju KONTINUE (VX12-770-112) radi procjene dugoročne sigurnosti i djelotvornosti do 104. tjedna liječenja ivakaftorom. KONTINUE je također uključivala pacijente iz dvije druge studije (studije 110 i 111) na pacijentima s različitim mutacijama. Rezultati privremene analize u pacijenata koji su nastavili samo iz studije KONDUCT su pokazali prosječno povećanje ppFEV1 od početne vrijednosti nakon ispiranja do 12. tjedna za 5,5% u ukupnoj populaciji (n = 65) i 5,15% u podskupini pacijenata u dobi  $\geq 18$  godine (n = 49) .

### Sažetak dokaza o usporednoj sigurnosti

Nema dostupnih usporednih podataka o sigurnosti osim s placebo. Sigurnosni profil ivakaftora u pacijenata s CF s R117H mutacijama bio je u skladu sa studijama u pacijenata s mutacijama na vratima za kloridne kanale (engl. gating mutations) i nisu primijećene nove zabrinutosti glede sigurnosti.

U licenciranoj populaciji (podskupina  $\geq 18$  godina) studije KONDUCT, nuspojave je bilo prijavilo 96% (23/24) pacijenata na ivakaftoru i 100% (26/26) pacijenata koji su primali placebo. Nijedan štetni događaj nije doveo do prestanka davanja ispitivanog lijeka. Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 8,3% (2/24) odnosno 23% (6/26) pacijenata. Najčešće prijavljene nuspojave u skupinama ivakaftora i placebo bile su: plućno pogoršanje (46% i 50%); kašalj (38% i 27%); glavobolja (17% i 12%); povećan sputum (21% i 15%); začepjenost nosa (21% i 3,8%); orofaringealna bol (17% i 0%); proljev (17% i 12%); bolovi u trbuhu (8,3% i 0%); piskanje (17% i 3,8%) i kolonizaciju plućnih patogena kod CF (4,2% i 3,8%). Najčešća ozbiljna nuspojava u obje liječene skupine bilo je infektivno pogoršanje pluća. Jedan je pacijent u skupini koja je primala ivakaftor imao ozbiljnu nuspojavu celulitisa. Nije smatrano da su ozbiljne nuspojave povezane s ispitivanim liječenjem

### Sažetak pitanja kliničke učinkovitosti

Studija KONDUCT je procijenila učinkovitost ivakaftora kao dodatka standardnoj skrbi, koristeći primarni ishod - apsolutnu promjenu u ppFEV1 od bazalne vrijednosti do 24. tjedna, koja se preporučuje za studije CF s obzirom na to da funkcija pluća opada s godinama i smatra se značajnim prediktorom mortaliteta. Međutim, KONDUCT studija nije uspjela postići svoj primarni ishod bez postizanja značajne razlike između ivakaftora i placeba u ukupnoj populaciji. Unaprijed specificirana analiza podskupina pokazala je značajan učinak liječenja u pacijenata u dobi  $\geq 18$  godina ( $n = 50$ ) koji se smatrao klinički relevantnim. Međutim, placebo korigirana apsolutna promjena ppFEV1 od 5,0% bila je manja nego što je primijećeno u studijama ivakaftora u drugim mutacijama (npr. G551D: 10,6% do 12,5%).

European Public Assessment Report napominje da, iako se dokazi temelje na pozitivnim rezultatima analize podskupina kada primarni ishod ključne studije nije postignut, daljnje analize su podržale pozitivan učinak ivakaftora u podskupini odraslih nakon razmatranja svih drugih dokaza. Rezultati primarnog ishoda u licenciranoj podskupini ( $\geq 18$  godina) podržani su sekundarnim ishodima koncentracije klorida u znoju i respiratornom domenom upitnika CFQ-R. Nije bilo značajne razlike u stopi plućnih egzacerbacija između ivakaftora i placeba, koja je bila niska u obje skupine. Nije bilo razlike u BMI između ivakaftora i placeba u 24. tjednu u ukupnoj populaciji ili u podskupini  $\geq 18$  godina. Međutim, smatralo se da su ispitivani pacijenti na početku imali normalnu tjelesnu težinu, a većina pacijenata imala je zadovoljavajuću funkciju gušterače.

Trajanje liječenja kontroliranog placebo u studiji KONDUCT bilo je 24 tjedna. Iako je Europska agencija za lijekove smatrala da je to vrijeme dovoljno za procjenu učinka liječenja na funkciju pluća, ono je prekratko za utvrđivanje dugoročnih učinaka na stopu pada funkcije pluća, plućna pogoršanja i smrtnost. Studija je prerano prekinuta, a osam pacijenata nije završilo razdoblje liječenja od 24 tjedna. Međutim, analiza ishoda u slučaju ukupne populacije je pokazala konzistentne rezultate.

Odrasli pacijenti su bili su isključeni iz studije KONDUCT ako su imali ppFEV1  $< 40\%$  ili  $> 90\%$  kod probira. To može ograničiti primjenu rezultata na pacijente s izraženim smanjenjem plućne funkcije i na one čija je bolest imala mali učinak na FEV1.

Postoje tri poli-T varijante gena CFTR: mutacija R117H-5T povezana je s težom bolešću od one koju uzrokuje varijanta R117H-7T, a mala je vjerojatnost da će R117-9T uzrokovati bolest. Sažetak opisa svojstava lijeka navodi da je manje dokaza o pozitivnom učinku ivakaftora u pacijenata s mutacijom R117H-7T. Kad god je moguće, treba odrediti fazu poli-T varijante identificiranu s mutacijom R117H jer to može biti informativno u razmatranju liječenja pacijenata s mutacijom R117H.

**Uvođenje ivakaftora za bolesnike s CF s mutacijom R117H ponudilo bi mogućnost specifičnog liječenja uz standardnu skrb. To je jedini dostupan lijek koji cilja na gensku abnormalnost koja uzrokuje CF. Alternativno liječenje je potporna skrb. Međutim, trenutno nedostaju dokazi o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti ivakaftora u ovoj populaciji pacijenata te se čekaju rezultati produžene studije KONTINUE.** (opaska: Iako ova studija nije pokazala značajno poboljšanje u postotku predviđenog FEV1, ivakaftor je značajno poboljšao ocjenu klorida u znoju i respiratornu domenu CFQ-R te funkciju pluća u odraslih pacijenata s Arg117His-CFTR, što ukazuje na to da bi ivakaftor mogao koristiti pacijentima s Arg117His-CFTR koji imaju utvrđena bolest.)

Na sastanku kliničara i pacijenata (Patient and clinician engagement, PACE) je bilo primijećeno kako se očekuje da će rezultati kratkoročnih studija dovesti do smanjenja egzacerbacija, hospitalizacija, ciklusa intravenoznih antibiotika i ukupnog tereta liječenja. Pacijenti su opisali kako bi svako smanjenje tereta liječenja bilo povezano s poboljšanom kvalitetom života. Iskustvo u pacijenata koji

imaju mutaciju G551D ukazuje na to da ivakaftor može smanjiti terapiju održavanja i može omogućiti pacijentima povratak na puniji i normalniji život.

### 3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH , 2015.

#### Klinička djelotvornost

**U ispitivanju KONDUCT, ivakaftor nije bio povezan sa statistički značajnim povećanjem u ppFEV1 u odnosu na placebo za ukupnu populaciju pacijenata s CF i mutacijom R117H u ispitivanju. Slično, nisu pronađene statistički značajne razlike u vremenu do prvog plućnog pogoršanja, stopi pogoršanja ili promjeni u BMI. Međutim, ivakaftor je bio povezan sa statistički i klinički značajnim poboljšanjem respiratornih simptoma mjerenim pomoću respiratorne domene revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi (Cystic Fibrosis Questionnaire, CFQ-R). Razine klorida u znoju također su bile statistički značajno smanjene, iako klinička važnost promjena razine klorida u znoju povezana s liječenjem nije poznata.**

U unaprijed navedenim analizama podskupina prema dobi, odrasli liječeni ivakaftorom su pokazali statistički značajno povećanje u ppFEV1 u odnosu na placebo od 5% (95% interval pouzdanosti [CI] 1,1% do 8,8%,  $P = 0,01$ ). Trinaest pacijenata (54%) u skupini koja je primala ivakaftor postiglo je  $\geq 5\%$  apsolutno povećanje u ppFEV1 u usporedbi s četiri pacijenta (15%) u skupini koja je primala placebo. Odrasli koji su primali ivakaftor također su izvijestili o klinički važnom poboljšanju respiratornih simptoma, na temelju rezultata domene o respiratornim simptomima CFQ-R (razlika najmanjih kvadrata u rezultatu: 12,6; 95% CI, 5,0 do 20,3;  $P = 0,002$ ; minimalna klinički važna razlika (engl. minimal clinically important difference, MCID), 4), ali nije bilo značajnih razlika u vremenu do prvog plućnog pogoršanja.

Učinci liječenja opaženi u ispitivanju KONDUCT bili su veličinom manji od onih uočenih u kliničkim ispitivanjima ivakaftora koji su uključivali pacijente s G551D ili tzv. non-gating G551D mutacijama. Međutim, pacijenti uključeni u KONDUCT predstavljaju različitu CF populaciju s visoko varijabilnom i općenito manje teškom CF bolesti. Iako studija nije uspjela dokazati utjecaj na egzacerbacije, te nalaze treba tumačiti s oprezom s obzirom na malu veličinu uzorka i relativno niske stope događaja za ovaj ishod. Smanjenje egzacerbacija je važan ishod za pacijente, a s obzirom na ograničene podatke dostupne u ispitivanju, klinička vrijednost lijeka za ovaj važan ishod nije jasna. Štoviše, ivakaftor je proučavan kao dodatak stabilnom režimu lijekova za CF i nema dokaza koji ukazuju na to da ivakaftor može smanjiti ukupni teret liječenja, što pacijenti s CF-om navode kao veliku zabrinutost.

#### Štetnost

Nijedan pacijent nije prekinuo terapiju zbog nuspojava, a u 24-tjednom ispitivanju KONDUCT nije zabilježen smrtni ishod. Deset pacijenata je prijavilo ozbiljne nuspojave tijekom ispitivanja KONDUCT (placebo: šest [17%]; ivakaftor: četiri [12%]). Plućna egzacerbacija je bila najčešće prijavljivana ozbiljna nuspojava. Nisu identificirani dodatni sigurnosni signali u prvoj 12-tjednoj privremenoj analizi otvorene produžene studije.

Slično kao i u drugim ispitivanjima tzv. gating mutacija, brojačano više pacijenata u skupini koja je primala ivakaftor prijavilo je orofaringealnu bol, začepljenost nosa ili bol u trbuhu, nego u placebo skupini. U studiji KONDUCT nije zabilježen jasan obrazac povišenih testova funkcije jetre i drugih

štetnih događaja povezanih s jetrom. S obzirom na ograničenu veličinu uzorka i kratko trajanje studije, potrebni su dodatni podaci kako bi se utvrdila dugoročna sigurnost ivakaftora.

### **Potencijalno mjesto u terapiji**

*Na temelju podataka koje je klinički stručnjak dao u obliku nacрта*

Iako je klinički tijek varijabilniji u usporedbi s CF pacijentima koji nose dvije kopije mutacija koje nemaju nikakvu ili minimalnu funkciju CFTR-a (npr. F508del, G551D, G542X), većina pacijenata s CF i mutacijom R117H imat će progresivnu bolest pluća s tipičnom slikom bronhiektazija, kroničnu infekciju pluća i česte plućne egzacerbacije s padom plućne funkcije (FEV1) tijekom vremena. Početak simptomatske bolesti može nastupiti kasnije, a nagib pada može biti manje strm u usporedbi s mutacijama sa štetnijim učincima na funkciju CFTR. Međutim, CF povezana s R117H još uvijek je progresivna i ima mogućnost skraćenja života. Slično kao i drugim pacijentima s CF, pacijentima s mutacijom R117H savjetuje se da provode fizioterapiju za pluća i vježbe te da uzimaju mukolitike (hipertoničnu otopinu soli i dornazu alfa), protuupalna sredstva (makrolide), bronhodilatatore i, ako su kronično zaraženi s *Pseudomonas aeruginosa*, upotrebu inhalacijskih antibiotika. Plućna pogoršanja liječe se oralnim ili intravenoznim antibioticima. Opterećenje liječenja pacijenata s mutacijom R117H slično je opterećenju drugih pacijenata s CF.

Pacijente s CF i mutacijom R117H koji će primiti ivakaftor će u klinikama za CF pratiti liječnici specijalisti. Mutacija R117H je identificirana u standardnom genetičkom probirnom panelu, a 97% pacijenata sa CF ima genotipizaciju. Pacijenti koji su započeli terapiju vjerojatno će biti oni s dokazima plućne bolesti na temelju plućne funkcije, radiološkog snimanja (tj. dokaza bronhiektazija) i/ili kulture sputuma. **Teško je utvrditi granicu za početak liječenja na temelju FEV1, jer se ova mjera tumači u kontekstu dobi pacijenta i prirode CF kao progresivne bolesti.** Na primjer, ppFEV1 od 80% može se smatrati prihvatljivim za 55-godišnjeg bolesnika s CF, ali bi slična vrijednost kod 20-godišnjeg pacijenta bila razlog za zabrinutost. Osim toga, očekivalo bi se da će pacijenti s djelomičnim funkcijskim mutacijama poput R117H imati bolju funkciju pluća od pacijenata sa štetnijim CFTR mutacijama. Za odrasle s ppFEV1 većim od 90% i nedostatkom simptoma vjerojatno će se smatrati da imaju dovoljno blagu bolest za započinjanje liječenja. Malo je vjerojatno da će se liječiti pacijenti koji nemaju značajnu plućnu bolest (tj. samo urođenu obostranu odsutnost sjemenovoda).

### **Zaključci**

U odraslih CF pacijenata s mutacijom CFTR R117H, ivakaftor je u odnosu na placebo bio povezan sa skromnim, klinički relevantnim promjenama u ppFEV1. Ivakaftor je također pokazao klinički značajno poboljšanje respiratornih simptoma. Nije uočen značajan učinak liječenja u vremenu do prvog plućnog pogoršanja ili BMI tijekom 24 tjedna.

Liječenje ivakaftorom je bilo povezano s nekoliko ozbiljnih nuspojava ili prekidima zbog nuspojava u ispitivanju KONDUCT ili 12-tjednoj privremenoj analizi produžene studije. S obzirom na ograničenu veličinu uzorka i kratko trajanje studija, potrebni su dodatni podaci kako bi se utvrdila dugoročna sigurnost ivakaftora.

S obzirom na relativno rijetkost R117H mutacije, ne iznenađuje manja veličina ispitivanja KONDUCT u odnosu na prethodna ispitivanja ivakaftora. Međutim, ovaj aspekt ispitivanja vjerojatno je ograničio snagu ispitivanja, osobito za plućna pogoršanja, budući da je podgrupa odraslih koja je bila u fokusu ovog pregleda obuhvaćala samo 50 pojedinaca. Zbog heterogenog kliničkog tijeka za pacijente s

R117H mutacijom, može biti potreban oprez pri generaliziranju nalaza ispitivanja KONDUCT na kanadske bolesnike s CF s ovom mutacijom.

#### **4. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG, studeni 2019.**

##### **Ivakaftor (CF, 2 godine i stariji, s gating mutacijama)**

###### Rezultati

Tvrtka nije identificirala nijedan relevantan RCT za usporedbu ivakaftora s ACT BSC-om ACT: (engl. appropriate comparator therapy; odgovarajuća terapija usporedbe; BSC: best supportive care; najbolja potporna skrb) u sadašnjoj terapijskoj indikaciji. Iz tog razloga, predstavljeni su rezultati 2 studije s jednom skupinom, VX11-770-108 i VX11-770-109 (proširena studija VX11-770-108), koje su trebale uključiti djecu s CF u dobi od 2 do 5 godina koje imaju jednu od sljedećih gating mutacija CFTR -a u najmanje jednom alelu: G551D, G551S, G970R, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R. VX11-770-108 bila je dvodijelna studija (dio A i B), a dio B trajao je 24 tjedna. Dio B te studije i proširenu studiju VX11-770-109 tvrtka je uzela u obzir za procjenu koristi. Tvrtka nije tražila podatke o odgovarajućoj terapiji usporedbe.

Budući da su studije VX11-770-108 i VX11-770-109 bile studije s jednom skupinom, tvrtka se dodatno pozvala na 3 RCT-a u starijih pacijenata (u dobi od 6 godina i starijih). Sa stajališta tvrtke, te bi podatke bilo moguće prenijeti na djecu u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg) i koristiti ih za izvođenje dodatnog benefita. Opravдалa je to usporedivošću mehanizma djelovanja intervencije, manifestacije bolesti te djelotvornosti i sigurnosti ivakaftora, što je smatrala dovoljnim za djecu u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg) i pacijente u dobi od 6 godina i starije. Prema tvrtki, dokazi o pacijentima u dobi od 6 godina i starijima stoga se mogu koristiti za izvođenje dodatne koristi kod djece u dobi od 2 godine i starijih (7 kg do <25 kg). Studije VX12-770-111, VX08-770-102 i VX08-770-103 na pacijentima u dobi od 6 godina i starijim predmet su ocjenjivanja dosjea povjerenstava A19-65 i A19-66.

##### ***Prijenos dodatne koristi nije moguć***

Pristup tvrtke o transferu rezultata studija na starijim pacijenatima na populaciju relevantnu za sadašnju procjenu koristi je razumljiv zbog nedostatka podataka izravne usporedbe u djece u dobi od 2 godine i više (7 kg do <25 kg). Konkretni pristup koji je tvrtka usvojila je za to neprikladan. Dodatna korist ivakaftora u odnosu na odgovarajuću terapiju usporedbe u djece u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg) ne može se izvući iz podataka koje je prezentirala tvrtka iz sljedećih razloga:

##### ***Studije VX12-770-111, VX08-770-102 i VX08-770-103***

Studija VX12-770-111 je randomizirana unakrsna studija s trajanjem liječenja od 8 tjedana. Obuhvaćali su pacijente u dobi od 6 godina i starije sa sljedećim "gating" mutacijama: G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R ili G970R. Trajanje liječenja od 8 tjedana **prekratkо je za procjenu koristi u terapijskim indikacijama kod CF.**

Studije VX08-770-102 i VX08-770-103 su RCT-i s trajanjem liječenja od 48 tjedana. Ove studije su uključivale pacijente u dobi od 12 godina i starije (VX08-770-102) i od 6 do 11 godina (VX08-770-103)

s "gating" mutacijom G551D. **Prijenos podataka iz ove dvije studije na djecu u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg) nije primjeren iz sljedećih razloga:**

- Različiti učinci ivakaftora u odnosu na najbolju potpurnu skrb ovisi o stadiju bolesti CF je progresivna bolest. Stoga, **što je veća dobna razlika između procjenjivane populacije i populacije iz koje će se izvršiti prijenos**, to je upitnija prenosivost rezultata. Podaci prikazani u 2 studije VX08-770-102 i VX08-770-103 pokazuju razlike u **demografskim i kliničkim karakteristikama uključene populacije**. Osim toga, **postoje različiti učinci ivakaftora u odnosu na odgovarajuću terapiju usporedbe - najbolju potpurnu skrb (ACT BSC) u ishodima važnim za pacijente**. Na temelju prezentiranih podataka pretpostavlja se da su, zbog progresivnog tijeka CF-a i velike dobne razlike između ispitivane populacije, djeca u studiji VX08-770-103 bila u manje uznapredovalom stadiju bolesti od pacijenata u studiji VX08-770-102. Iz tog razloga nema smisla prenositi rezultate populacije iz studije VX08-770-102 na još mlađu djecu, tj. djecu u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg). To je **razlog protiv prenosivosti učinaka iz studije VX08-770-102 (bolesnici u dobi od 12 godina i stariji) na djecu u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg)**.
- Nedostatak podataka za procjenu usporedivosti ishoda studija VX11-770-108 i VX11-770-109 sa studijom VX08-770-103

Zbog nedostatka podataka nije bilo moguće procijeniti usporedivost za sljedeće važne parametre:

- Studije koje je koristila tvrtka su koristile različite operacionalizacije (dokaz koncepta) za plućnu egzacerbaciju, ključni ishod relevantan za pacijenta u terapijskoj indikaciji CF. Za ovaj ishod ne postoji obrada podataka na temelju usporedivih operacionalizacija za studije VX11-770-108, VX11-770-109 i VX08-770-103. Prijenos rezultata iz studije VX08-770-103 na djecu u dobi od 2 godine i starije (od 7 kg do <25 kg) stoga nije primjeren.

- **Nema dostupnih podataka za usporedbu parametara plućne funkcije za različite dobne skupine.** Udio djece u studijama s djecom u dobi od 2 do 5 godina za koje je zabilježen FEV1 bio je premali da bi se dobili rezultati koji se mogu tumačiti. Indeks plućnog klirensa (engl. lung clearance index, LCL) uopće nije zabilježen u studijama VX11-770-108 i VX11-770-109, a zabilježen je samo u 2 od 38 djece u studiji VX08-770-103.

Bez obzira na to je li moguća prenosivost rezultata studije VX08-770-103 na djecu u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg), na temelju ishoda uzetih u obzir za ocjenu na Povjerenstvu A19-65, nije bilo učinaka u korist niti učinaka na štetu ivakaftora + BSC u odnosu na BSC u studiji VX08-770-103.

- **Nedostaju podaci o odgovarajućoj usporednoj terapiji BSC**

- Tvrtka nije predstavila podatke iz studija s ACT BSC za djecu u dobi od 2 godine i starije (7 kg do <25 kg), tako da se učinci liječenja ivakaftorom u odnosu na BSC ne mogu procijeniti

Ukratko, tvrtkina provedba prijenosa prezentiranih rezultata studije na pacijentima u dobi od 6 godina i starijim na ciljanu populaciju u svrhu dobivanja dodatne koristi **nije prikladna** jer se prenosivost dokaza s djece u dobi od 6 - 11 godina ne može adekvatno procijeniti zbog nedovoljne dostupnosti podataka. Za pacijente u dobi od 12 i više godina već su prikazani različiti učinci u usporedbi s djecom od 6 - 11 godina, pa se prijenos rezultata na još mlađu djecu smatra

neprikladnim. Bez obzira na to je li moguć prijenos rezultata, na temelju ishoda razmatranih za procjenu koristi, **studija VX08-770-103 nije pružila niti učinke u korist niti učinke na štetu ivakaftora + BSC u odnosu na BSC.**

**Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) (The Federal Joint Committee) odlučuje o dodatnoj pogodnosti.**

#### **Dopunska napomena**

Rezultat procjene odstupa od rezultata G-BA procjene u okviru pristupa tržištu 2015. godine. U ovoj procjeni, G-BA je utvrdila nemjerljivu dodatnu korist ivakaftora. Međutim, u ovoj se procjeni smatralo da je **dodatna korist dokazana odobrenjem, bez obzira na temeljne podatke zbog posebne situacije s lijekovima siročadi.**

### **5. IQWIG, Ivakaftor (cistična fibroza, 6 godina i stariji, gating mutacija koja nije G551D) (prosinac, 2019)**

#### **Istraživačko pitanje**

Procjena dodatne koristi ivakaftora u usporedbi s najboljom potpornom skrbi (engl. best supportive care, BSC) kao odgovarajućom usporednom terapijom (engl. appropriate comparator therapy, ACT) u bolesnika s cističnom fibrozom (CF) u dobi od 6 godina i starijih i tjelesne težine 25 kg ili više. Pacijenti moraju imati jednu od sljedećih 8 gating mutacija (klasa III) u CFTR genu: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ili S549R.

#### **Dokazi koje je dostavila tvrtka**

Za procjenu dodatne koristi tvrtka je predstavila studiju VX12-770-111 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456103>). Studija se sastojala od 2 dijela. Prvi dio je bio randomiziran, dvostruko slijep, ukriženog dizajna, faze 3, u kojem se 8-tjedno liječenje ivakaftorom uspoređivalo s placebom. Pacijenti su tijekom ispitivanja primali simptomatske usporedne lijekove. Međutim, ti usporedni lijekovi nisu predstavljali potpunu provedbu ACT. Drugi dio studije sastojao se od otvorene faze liječenja bez usporedne terapije. Za izvođenje dodatnih koristi tvrtka je koristila samo rezultate prvog dijela studije.

**Zbog faze liječenja od samo 8 tjedana, studija koju je uključila tvrtka nije prikladna za procjenu koristi u terapijskoj indikaciji CF.**

CF je kronična bolest koja zahtijeva cjeloživotno liječenje. **Na temelju kratkoročnih studija ne mogu se donijeti zaključci o tome da li kratkoročni učinci perzistiraju na duži rok. Također nije moguće zabilježiti bilo kakve učinke koji postaju vidljivi tek kroz dulje vrijeme, poput plućnih egzacerbacija i njihovih posljedica ili nuspojava.** Tvrtka je opravdala 8-tjedni kriterij uključivanja koji je koristila u prikazu dugoročnih rezultata studija u kojima su bili uključeni pacijenti s mutacijom G551D.

**Prijenos rezultata s pacijenata s mutacijom G551D na one s ne-G551D mutacijama ne može se izvesti iz dostupnih rezultata. Sveukupno za procjenu koristi u terapijskoj indikaciji CF, odnosno za usporedbu koristi i štete, potrebne su studije od najmanje 24 tjedna.** Stoga je studija VX12-770-111 bila prekratka da bi bila uključena u ovu procjenu koristi. Međutim, zbog rijetкости mutacija koje se istražuju i činjenice da su djeca zahvaćena ovom indikacijom, studija VX12-770-111 i odgovarajući



kratkoročni rezultati su predstavljeni kao dodatne informacije u ovoj procjeni. Iz toga se ne izvodi zaključak o dodatnoj dobrobiti.

Dostupne informacije ukazuju na to da su pacijenti primali različite lijekove za simptomatsko liječenje CF, uključujući dornazu alfa, pankreatin i antibiotike, u vremenskoj točki ulaska u studiju i tijekom razdoblja liječenja. Inhaliracija hipertonične otopine soli bila je zabranjena. Iz podataka se ne može zaključiti je li i koliko je pacijenata imalo primarno prilagođeno usporedno liječenje, na primjer u smislu povećanja doze ili frekvencije. Dakle, istodobno liječenje korišteno u studiji VX12-770-111 nije predstavljalo a potpunu implementaciju ACT BSC-a. Ova se procjena temelji osobito na isključivanje inhalacije fiziološke otopine, standardnoj terapiji u CF i istodobnim lijekovima za održavanje stanja stabilnim.

### **Kratkoročni rezultati studije koje je uključila tvrtka**

Rezultati studije VX12-770-111 imali su visok rizik pristranosti. Rezultati o ozbiljnim nuspojavama (engl. serious adverse events, SAE) nisu upotrebljivi, jer su u nuspojave zabilježene i one koje se mogu pripisati osnovnoj bolesti.

#### **Morbiditet**

##### **Plućna pogoršanja**

Nije bilo statistički značajne razlike između skupina za liječenje, kako za pacijente u dobi od 12 godina i starije (uključujući odrasle), tako i za djecu od 6 do 11 godina.

##### **Hospitalizacija zbog plućnih egzacerbacija**

U osoba koje su se liječile ivakaftorom + BSC u pacijenata u dobi od 12 godina i starijih prijavljena je 1 nuspojava, dok su u osoba koji su se liječili BSC-om zabilježene 4 nuspojave u 8 tjedana. Tvrtka nije bila predstavila mjerenje ili izračun statističke značajnosti razlika skupina. Nije bilo statistički značajne razlike između liječenih skupina za pacijente u dobi od 6 do 11 godina.

##### **Simptomi izmjereni pomoću revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi (CFQ-R)**

U svim dobnim skupinama ishodi su bili zabilježeni u domenama "respiratorni simptomi" i "probavni simptomi" za bolest specifičnog instrumenta CFQ-R iskazanog od strane pacijenta. U skladu s upitnikom, domena "težina" zabilježena je samo kod pacijenata u dobi od 14 godina i starijih.

##### **Domena "respiratorni simptomi"**

Za bolesnike u dobi od 12 godina i starijih pokazana je statistički značajna razlika u korist ivakaftora + BSC u odnosu na placebo + BSC za promjenu u odnosu na početnu vrijednost u domeni „respiratorni simptomi“. Smatralo se da je standardizirana srednja razlika (engl. standardized mean difference, SMD) u obliku Hedges'g procijenila važnost rezultata. 95%-tni interval pouzdanosti (CI) je bio potpuno iznad praga irelevantnosti od 0,2. Dakle, postojao je relevantan učinak.

Nije bilo statistički značajne razlike između liječenih skupina djece od 6 do 11 godina.

##### **Domena "probavni simptomi"**

Nije bilo statistički značajne razlike između liječenih skupina za djecu od 6 do 11 godina i za pacijente u dobi od 12 godina i starije (uključujući odrasle) u domeni „probavni simptomi“. Međutim, na početku je došlo do modifikacije učinka infekcije s *Pseudomonas aeruginosa*. Ivakaftor + BSC je na početku imao prednost u odnosu na placebo + BSC za pacijente bez infekcije s *Pseudomonas aeruginosa*.

##### **Domena "težina"**

Nije bilo statistički značajne razlike između terapijskih skupina kod pacijenata u dobi od 14 godina i starijih (uključujući odrasle) u domeni "težina".

##### **Kvaliteta života povezana sa zdravljem**

U svim dobnim skupinama zabilježena je kvaliteta života povezana sa zdravljem korištenjem domena fizičkog funkcioniranja, emocionalnog funkcioniranja, društvenog funkcioniranja, slike tijela, problema s prehranom i tereta liječenja u CFQ-R. U skladu s upitnikom, domene „vitalnost“, „uključenost“ (engl. role functioning) i „percepcija zdravlja“ zabilježene su samo kod pacijenata u dobi od 14 godina i starijih.

**Domene “fizičko funkcioniranje”, “emocionalno funkcioniranje”, “društveno funkcioniranje”, “slika tijela”, “problemi s ishranom”, “teret liječenja”**

Statistički značajna razlika između liječenih skupina nije pokazana niti za pacijente u dobi od 12 godina i starije (uključujući odrasle) niti za djecu od 6 do 11 godina u bilo kojoj domeni fizičkog funkcioniranja, emocionalnog funkcioniranja, društvenog funkcioniranja, slike tijela, problema s ishranom ili tereta liječenja.

**Domene “vitalnost” i “percepcija zdravlja”**

Statistički značajni učinci u korist ivakaftora + BSC u odnosu na placebo + BSC pokazani su za pacijente u dobi od 14 godina i starije (uključujući odrasle osobe) u domenama vitalnosti i percepcije zdravlja. U oba slučaja, 95% CI SMD -a u obliku Hedges’g bio je iznad praga irelevantnosti od 0,2. Dakle, postojao je relevantan učinak u ove dvije domene.

**Domena „uključenost“ (engl. role functioning)**

Nije bilo statistički značajne razlike između skupina liječenja u domeni „uključenost“ (engl. role functioning) za adolescente u dobi od 14 godina i starije (uključujući odrasle).

**Nuspojave**

Ozbiljne nuspojave i prekid zbog nuspojava

Rezultati ozbiljnih nuspojava nisu upotrebljivi. Nije bilo prekida zbog nuspojava. To nije rezultiralo statistički značajnom razlikom između liječenih skupina.

**Vjerojatnost i opseg dodatne koristi, skupine pacijenata s terapijski važnom dodatnom koristi**

Dodatna korist nije dokazana.

## Orkambi

### 1. Europska agencija za lijekove (studeni, 2015)

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR

Djelotvornost lumakaftora/ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju F508del na genu CFTR procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (VX12-809-103 (Study 103, TRAFFIC) i VX12-809-104 (Study 104, TRANSPORT)), oba faze III, provedena na 1108 klinički stabilnih bolesnika s cističnom fibrozom, u kojima je 737 bolesnika bilo randomizirano na primjenu doze lumakaftora/ivakaftora. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupinu koja je primala lumakaftor 600 mg jedanput na dan/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati, lumakaftor 400 mg svakih 12 sati/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati ili placebo. Bolesnici su uzimali ispitivani lijek s hranom koja sadrži masti tijekom 24 tjedna, uz svoje propisano liječenje za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, alfa dornazu i hipertoničnu otopinu natrijevog klorida). Bolesnici iz tih ispitivanja bili su prikladni za prijelaz u slijepi nastavak ispitivanja. U prvom ispitivanju, Study 103, procijenjeno je 549 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina (prosjeck dobi 25,1 godina) s postotkom predviđenog FEV1 (ppFEV1) na probiru između 40 i 90 (srednja vrijednost ppFEV1 na početku ispitivanja bila je 60,7 [raspon: od 31,1 do 94,0]). U drugom ispitivanju, Study 104, procijenjeno je 559 bolesnika u dobi od 12 i više godina (prosjeck dobi 25,0 godina) u kojih je ppFEV1 na probiru iznosio između 40 i 90 (srednja vrijednost ppFEV1 na početku ispitivanja bila je 60,5 [raspon: od 31,3 do 99,8]). Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s anamnezom kolonizacije organizmima kao što su *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus* ili oni koji su imali poremećene nalaze 3 ili više testova jetrene funkcije (ALT, AST, AP, GGT  $\geq$  3 puta GGN ili ukupni bilirubin  $\geq$  2 puta GGN).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je apsolutna promjena vrijednosti ppFEV1 u 24. tjednu liječenja u odnosu na početnu vrijednost. Druge varijable djelotvornosti uključile su relativnu promjenu vrijednosti ppFEV1 u odnosu na početnu, apsolutnu promjenu u indeksu tjelesne mase u odnosu na početnu vrijednost, apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R (engl. Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised) u odnosu na početni, udio bolesnika koji je postigao relativnu promjenu od  $\geq$ 5% u odnosu na početnu u ppFEV1 u 24. tjednu i broj plućnih egzacerbacija (uključujući one kojima je bila potrebna hospitalizacija ili i.v. liječenje antibioticima) do 24. tjedna. U oba ispitivanja liječenje lumakaftorom/ivakaftorom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1. Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV1 nastupila je brzo (15. dan) i zadržala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. U objedinjenim ispitivanjima Study 103 i Study 104, terapijska razlika između lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i placeba za srednju vrijednost apsolutne promjene (95% CI) u ppFEV1 iznosila je 15. dana u odnosu na početnu vrijednost 2,51 postotnih bodova (P < 0,0001). Poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena su bez obzira na dob, težinu bolesti, spol i zemljopisnu regiju. U ispitivanja lumakaftora/ivakaftora faze III bio je uključen 81 bolesnik s ppFEV1 < 40 na početku ispitivanja. Terapijska razlika u ovoj podskupini bila je slična onoj opaženoj u bolesnika s vrijednošću ppFEV1  $\geq$  40. U 24. tjednu, u objedinjenim ispitivanjima Study 103 i Study 104, terapijska razlika između lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i placeba za srednju vrijednost apsolutne

promjene (95% CI) u ppFEV1 u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 3,39 postotnih bodova ( $P = 0,0382$ ) u bolesnika s ppFEV1 < 40 i 2,47 postotnih bodova ( $P < 0,0001$ ) u bolesnika s ppFEV1  $\geq 40$ . U 24. tjednu, udio bolesnika koji i dalje nije imao plućne egzacerbacije bio je značajno veći u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s placebo.

U **objedinjenoj analizi Study 103 i Study 104, stopa omjera egzacerbacija do 24. tjedna** u 369 ispitanika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati;  $n = 369$ ) bila je 0,61 ( $P < 0,0001$ ), što je predstavljalo  **smanjenje od 39% u odnosu na placebo. Stopa događaja na godinu**, iskazana na godišnjoj razini kao **48 tjedana**, bila je **0,70** u skupini koja je primala lumakaftor/ivakaftor, a **1,14** u skupini koja je primala  **placebo**. Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom značajno je  **smanjilo rizik od egzacerbacija koje zahtijevaju hospitalizaciju** naspram placebo za 61% (omjer stope = 0,39,  $P < 0,0001$ ; stopa događaja u 48 tjedana od 0,17 za lumakaftor/ivakaftor i 0,45 za placebo), a broj egzacerbacija koje zahtijevaju liječenje intravenskim antibioticima smanjilo je za 56% (omjer stope = 0,44,  $P < 0,0001$ ; stopa događaja u 48 tjedana bila je 0,25 za lumakaftor/ivakaftor i 0,58 za placebo). Ti se rezultati nisu smatrali statistički značajnima unutar hijerarhije testiranja u pojedinačnim ispitivanjima.

### ***Dugoročno prijelazno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (Study VX12-809-105, PROGRESS)***

bilo je multicentrični nastavak ispitivanja faze III s prijelazom ispitanika (engl. rollover) iz ispitivanja Study 103 i ispitivanja Study 104, provedeno na usporednim skupinama bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina. Cilj ovog nastavka ispitivanja bio je procijeniti sigurnost i djelotvornost dugotrajnog liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. Od 1108 bolesnika koji su u ispitivanju Study 103 ili ispitivanju Study 104 primali bilo koju terapiju, u ispitivanju PROGRESS je 1029 (93%) bolesnika aktivno liječeno (dozom lumakaftora 600 mg jedanput na dan/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati ili lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati) do dodatnih 96 tjedana (tj. do ukupno 120 tjedana). U ovom nastavku ispitivanja, u primarnu analizu djelotvornosti uključeni su podaci prikupljeni do 72. tjedna, a u analizu osjetljivosti podaci do 96. tjedna. Učinak koji se pokazao u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u ispitivanju Study 103 ili ispitivanju Study 104 održao se u odnosu na početne vrijednosti nakon dodatnih 96 tjedana u ovom ispitivanju. U bolesnika koji su prebačeni s placebo na aktivno liječenje opažene su promjene slične onima u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u ispitivanju Study 103 ili ispitivanju Study 104.

Za pacijente koji su nastavili liječenje, prosječna promjena u ppFEV1 u odnosu na početnu vrijednost bila je 0,5 (95% CI  $-0,4-1,5$ ) u 72. tjednu produženja i 0,5 ( $-0,7-1,6$ ) u 96. tjednu produženja; promjena u BMI bila je 0,69 (0,56-0,81) u 72. tjednu produženja i 0,96 (0,81-1,11) u 96. tjednu produženja. Godišnja stopa plućnog pogoršanja u pacijenata koji su nastavili liječenje kroz produljeni 96. tjedan (0,65, 0,56-0,75) ostala je niža u odnosu na stopu placebo u ispitivanjima TRAFFIC i TRANSPORT. Godišnja stopa pada ppFEV1 bila je smanjena u lumakaftor/ivakaftor liječenih bolesnika u usporedbi s odgovarajućim kontrolama ( $-1,33$ ,  $-1,80$  do  $-0,85$  vs.  $-2,29$ ,  $-2,56$  do  $-2,03$ ). Učinkovitost i sigurnosni profil skupina lumakaftor 600 mg jednom dnevno/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati općenito je bio sličan onom u skupini lumakaftor 400 mg svakih 12 sati/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati.

Dugoročni sigurnosni profil kombinirane terapije lumakaftor/ivakaftor bio je u skladu s prethodnim RCT-ovima. Koristi su se nastavile primjećivati kod dugotrajnijeg liječenja, a lumakaftor/ivakaftor bio je povezan s 42% sporijom stopa pada ppFEV1 nego u odgovarajućim kontrolama registra US Cystic

Fibrosis Foundation Patient Registry. Terapija lumakaftorom/ivakaftorom bila je povezana s multisustavnim prednostima na dulje vrijeme i mogla bi modificirati progresiju cistične fibroze.

**Ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju F508del gena CFTR** (Study VX09-809-102 (NCT01225211)) je bilo multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze 2, provedeno u 125 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 18 i više godina koji su

imali vrijednost ppFEV1 od 40 do 90, uključivo, i mutaciju F508del na jednom alelu te na drugom alelu mutaciju za koju se predviđa da će za posljedicu imati nedostatnu proizvodnju CFTR-a ili CFTR koji nije osjetljiv na ivakaftor in vitro. Bolesnici su, osim svojega propisanog liječenja za cističnu fibrozu, primali lumakaftor/ivakaftor\* (n = 62) ili placebo (n = 63). Primarna mjera ishoda bila je poboljšanje plućne funkcije, izraženo kao srednja vrijednost apsolutne promjene vrijednosti ppFEV1 izmjerena 56. dana u odnosu na početak ispitivanja. Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom **nije rezultiralo značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1** u odnosu na placebo u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju F508del gena CFTR (terapijska razlika 0,60 [P = 0,5978]) **ni značajnim poboljšanjem indeksa tjelesne mase ili težine.**

\*CFTR korektor (lumakaftor) i CFTR pojačivač (ivakaftor)

**Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 11 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR**

Ispitivanje **Study 109** (NCT02514473) bilo je 24-tjedno, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze III u 204 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od **6 do 11 godina** (srednja vrijednost dobi: 8,8 godina). U ispitivanju su procijenjeni ispitanici s indeksom klirensa pluća (engl. lung clearance index, LCI<sub>2,5</sub>)  $\geq 7,5$  na početnom probirnom pregledu (srednja vrijednost LCI<sub>2,5</sub> na početku 10,28 [raspon: od 6,55 do 16,38]) i ppFEV1  $\geq 70$  na probiru (srednja vrijednost ppFEV1 na početku 89,8 [raspon: od 48,6 do 119,6]). Uz liječenje koje im je bila propisano za cističnu fibrozu, bolesnici su primali i lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 103) ili placebo (n = 101). Bolesnici koji su imali 2 ili više abnormalnih nalaza testova jetrene funkcije (ALT, AST, AP, GGT  $\geq 3$  puta GGN), ALT ili AST  $> 5$  puta GGN ili ukupni bilirubin  $> 2$  puta GGN bili su isključeni. **Primarna mjera ishoda** djelotvornosti bila je **apsolutna promjena LCI 2,5 od početka do 24. tjedna**. **Ključne sekundarne mjere ishoda** uključivale su prosječnu apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka do 15. dana i 4. tjedna te 24. tjedna, apsolutnu promjenu **indeksa tjelesne mase** (ITM) od početka do 24. tjedna, te apsolutnu **promjenu rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R** od početka do 24. tjedna. Ti su rezultati prikazani u tablici 6 u nastavku. Kao klinički značajna druga sekundarna mjera ishoda procijenjen je i **postotak predviđenog FEV1**. U bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, terapijska razlika prema apsolutnoj promjeni ppFEV1 od početka do 24. tjedna bila je 2,4 (P = 0,0182).

Kao primarni ishod, prosječna apsolutna promjena LCI<sub>2,5</sub> u odnosu na polaznu vrijednost tijekom svih studijskih posjeta (engl. study visit), do uključujući 24. tjedan, najmanja srednja razlika kvadrata je bila -1,09 jedinica (95% CI -1,43 do -0,75, p < 0,0001) za lumakaftor i ivakaftor u odnosu na placebo. Za ključni sekundarni ishod, koncentraciju klorida u znoju, srednja razlika najmanjih kvadrata u odnosu na placebo bila je -20,8 mmol/L (95% CI -23,4 do -18,2, prosječna apsolutna promjena 15. dana/tjedan 4; p < 0,0001). Najmanja srednja razlika kvadrata u usporedbi s placebo u apsolutnoj promjeni ppFEV1 svih studijskih posjeta na terapiji do 24. tjedna bila je 2,4 (95% CI 0,4-4,4, p =

0,00182). 196 (96%) od 204 pacijenata prijavilo je nuspojave, od kojih je većina bila blaga (87 [43%]) ili umjerena (98 [48%]). Liječenje je prekinuto zbog nuspojave u tri (3%) od 103 bolesnika u skupini koja je primala lumakaftor i ivakaftor te u dva (2%) od 101 bolesnika u skupini koja je primala placebo. Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 13 (13%) od 103 bolesnika u skupini koja je primala lumakaftor i ivakaftor te u 11 (11%) od 101 bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Bolesnici s cističnom fibrozom u dobi od **6 i više godina** iz ispitivanja 109 (NCT02514473) i 011B (VX15-809-110, NCT01897233) uključeni su u multicentrični nastavak ispitivanja faze III „Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor” (NCT02544451). Svrha toga nastavka ispitivanja bila je procjena **sigurnosti i djelotvornosti dugoročnog** liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. Od 262 bolesnika koji su u ispitivanju 6 ili ispitivanju 7 primali bilo koju terapiju, za njih 239 (91%) je u nastavku ispitivanja određena doza i oni su primali aktivnu terapiju (bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina primali su lumakaftor u dozi od 200 mg svakih 12 sati / ivakaftor 250 mg svakih 12 sati; bolesnici u dobi ≥ 12 godina primali su lumakaftor 400 mg svakih 12 sati / ivakaftor 250 mg svakih 12 sati) do dodatnih 96 tjedana (tj. do ukupno 120 tjedana). Rezultati sekundarne mjere djelotvornosti i broja događaja plućne egzacerbacije po bolesnik-godini prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Dugoročni učinci lumakaftora/ivakaftora u ispitivanju VX15-809-110 (NCT02544451)

	Prijelaz s placeba na lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor - lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Početna vrijednost i mjera ishoda	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95% CI)	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95% CI)
	N=101		N=1281	
<b>Početni LCI 2,5†**</b>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Apsolutna promjena indeksa plućnog klirensa (engl. lung clearance index, LCI) 2,5 u odnosu na početnu vrijednost</b>				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 -1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
<b>Početni ITM (kg/m2)‡</b>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Apsolutna promjena vrijednosti ITM (kg/m2) u odnosu na početnu</b>				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
<b>Početni rezultat CFQ-R‡ u respiratornoj domeni (bodovi)</b>	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Apsolutna promjena rezultata CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)</b>				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
<b>Broj plućnih egzacerbacija (događaja) (ispitivanje 7 FAS i ROS)†</b>				
Broj događaja po bolesnik-godini (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

\*Ispitanici koji su primali placebo u ispitivanju 109 (n = 96) i prešli na aktivno liječenje LUM/IVA u nastavku ispitivanja (P-L/I). Ispitanici koji su primali LUM/IVA u bilo kojem prethodnom ispitivanju [ispitivanje 6 (n = 49) ili u ispitivanju 109 (n = 94)] i nastavili aktivno liječenje LUM/IVA u nastavku ispitivanja (L/I-L/I). ‡ U obje skupine (P-L/I i L/I-L/I) početna je vrijednost bila ona iz ispitivanja 011B i ispitivanja 109 (prethodno ispitivanje), a odgovarajući „n“ odnosi se na skup za analizu u prethodnom ispitivanju.

\*\*Podispitivanje LCI uključivalo je 117 ispitanika iz skupine L/I-L/I i 96 ispitanika iz skupine P-L/I. †FAS (engl. full analysis set) = potpuni skup za analizu (n = 103) uključuje ispitanike koji su primali L/I u ispitivanju 109 i u ispitivanju 110, ocijenjene tijekom kumulativnog razdoblja ispitivanja za L/I; ROS (engl. rollover set) = skup za prijelaz u drugo ispitivanje (n = 96) uključuje ispitanike koji su primali placebo u ispitivanju 109 i L/I u ispitivanju 110, ocijenjeno tijekom trenutnog razdoblja ispitivanja u ispitivanju 110.

Lumakator/ivakator (LUM/IVA) pacijenti su dobro podnosili, a poboljšali su funkciju pluća i druge ishode učinkovitosti u pacijenata s CF u dobi od 6 do 11 godina homozigota za F508del u dvije 24-tjedne studije faze III, VX13-809-011B (NCT01897233; otvorena studija sigurnosti) i VX14-809-109 (NCT02514473; studija učinkovitosti kontrolirana placebom [PBO]). Unaprijed planirana privremena analiza bila je provedena nakon što su svi uključeni bolesnici dosegli 24 tjedan naknadnog otvorenog produženog ispitivanja od 96 tjedana (VX15-809-110; NCT02544451). Metode: Pacijenti koji su nastavili LUM/IVA (LUM 200 mg/IVA 250 mg q12h u dobi od 6-11 godina ili LUM 400 mg/IVA 250 mg q12h za ≥12 godina) ili ako su prethodno primali placebo, bili su raspoređeni na primanje režima LUM/IVA temeljenog na dobi. Primarni cilj bio je sigurnost (podaci su dostupni do ext tjedan 72); sekundarni ciljevi uključivali su apsolutnu promjenu u odnosu na početni indeks plućnog klirensa (LCI2,5), kloride znoja, indeks tjelesne mase (BMI), ppFEV1 i ocjenu respiratorne domene revidiranog CF upitnika (CFQ-R).

Rezultati: Od 247 podobnih pacijenata, 240 (97,2%) je prebačeno u produženo ispitivanje, a 229 je završilo ≥24 tjedna liječenja u produženoj studiji. Većina nuspojava (AE) bile su blaga (36,8% pacijenata) ili umjerena (48,5%); najčešće su bile kašalj (47,3%), infektivna plućna egzarcercbacija (30,1%), pireksija (18,8%), kongestija nosa (16,3%) i glavobolja (15,5%). Ozbiljne nuspojave su zabilježene u 40 pacijenata (16,7%); 6 pacijenata (2,5%) je prekinulo liječenje zbog nuspojava. Unaprijed definirani respiratorni događaji češće su opaženi kod osoba na placebo koje su započele LUM/IVA u odnosu na osobe koje su nastavile terapiju s LUM/IVA (19,8% vs. 8,4%); sve nuspojave su bile blage ili umjerene, a nijedna nije dovela do prekida liječenja. 28 pacijenata (11,7%) imalo je AST ili ALT > 3x ULN. Poboljšana funkcija pluća (LCI2,5, ppFEV1) bila je održana nakon 48 tjedna u pacijenata koji su nastavili s LUM/IVA. Pacijenti koji su prethodno primali placebo imali su značajno, brzo i trajno poboljšanje LCI2,5, slično kao kod pacijenata koji su nastavili s LUM/IVA. Poboljšanja u kloridima znoja i BMI primijećena su kod svih bolesnika. Zaključci: Liječenje do 48 tjedana s LUM/IVA dobro se podnosilo i dovelo je do trajnih poboljšanja u više ishoda. Sigurnosni profil bio je u skladu s pedijatrijskim ispitivanjem faze III i nisu identificirani novi sigurnosni problemi. Većina djece (236 [99%] od 239 djece) je imala blage (49 [21%] od 239) ili umjerene (148 [62%] od 239) nuspojave, a postotak nuspojava koji je dovodio do prekida liječenja bio je nizak. Najčešće prijavljene nuspojave bile su uobičajene manifestacije ili komplikacije cistične fibroze, poput kašlja i plućne egzarcercbacije, ili su **bile u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lumakator-ivakatora u starije djece i odraslih. S produljenim liječenjem lumakator-ivakatorom nisu identificirani novi sigurnosni problemi.**

### **Pedijatrijska populacija**

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Orkambi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u cističnoj fibrozi

### **Koristi od lijeka Orkambi utvrđene u ispitivanjima**

Lijek Orkambi **poboljšao je plućnu funkciju** u dvama glavnim ispitivanjima (TRAFFIC, TRANSPORT) koja su provedena na 1108 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina i u jednom ispitivanju na 204 djeteta u dobi od 6 do 11 godina (VX-809-109). Svi su bolesnici imali mutaciju F508del u genu CFTR. U ispitivanjima je lijek Orkambi uspoređen s placebom te su oba dodana uobičajenom liječenju bolesnika.

U dvama ispitivanjima na bolesnicima u dobi od 12 i više godina, glavno mjerilo djelotvornosti temeljilo se na poboljšanju predviđenog FEV1 u bolesnika, odnosno mjeri rada pluća. Rezultati prvog ispitivanja pokazali su da su nakon 24 tjedna liječenja bolesnici koji su uzimali lijek Orkambi imali u prosjeku **poboljšanje FEV1 od 2,41 posto veće** od onih koji su uzimali placebo. U drugom je ispitivanju ta vrijednost iznosila **2,65**. Terapija lijekom Orkambi također je dovela do smanjenja broja egzacerbacija (pogoršanja) zbog kojih je potreban prijem u bolnicu ili liječenje antibioticima. Ukupno je **broj egzacerbacija smanjen za 39 % u usporedbi s placebom**.

Ispitivanje **Study 011** (NCT01897233) je bilo 24-tjedno, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze 3 u 58 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 11 godina. **Primarna mjera ishoda** djelotvornosti bila je **apsolutna promjena LCI 2,5 od početka do 24. tjedna**.

**Ključne sekundarne mjere ishoda** uključivale su prosječnu apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka do 15. dana i 4. tjedna te 24. tjedna, apsolutnu promjenu **indeksa tjelesne mase** (ITM) od početka do 24. tjedna, te apsolutnu **promjenu rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R** od početka do 24. tjedna.

Nisu primijećene značajne promjene u postotku predviđenog FEV1 (promjena u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu, 12,5 postotnih bodova; 95% interval pouzdanosti [CI], 20,2 do 5,2; P = 0,0671). U 24. tjednu primijećeno je značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u testu klorida u znoju (224,8 mmol/L; 95% CI, 229,1 do 220,5; P, 0,0001), z ocjena indeksa tjelesne mase (10,15; 95% CI, 0,08 do 0,22; P, 0,0001), Upitniku o cističnoj fibrozi-revidirana ocjena respiratorne domene (15,4; 95% CI, 1,4 do 9,4; P = 0,0085) i indeksu plućnog klirensa na temelju volumena pluća koji je potreban da dosegne 2,5% početne koncentracije N<sub>2</sub> (20,88; 95% CI, 21,40 do 20,37; P = 0,0018). Zaključci: Lumacaftor/ivacaftor se dobro podnosi; nisu identificirani novi sigurnosni problemi. Poboljšanja indeksa plućnog klirensa, klorida znoja, nutritivnog statusa i kvalitete života povezane sa zdravljem primijećena su nakon 24 tjedna liječenja.

Dodatno ispitivanje provedeno je na 60-ero djece u dobi od dvije do pet godina s cističnom fibrozom koja su imala mutaciju *F508del* u genu *CFTR*. Sva su djeca liječena lijekom Orkambi. Došlo je do poboljšanja aktivnosti bjelančevine CFTR, što je izmjereno **smanjenom količinom klorida u znoju nakon 24 tjedna terapije**. Osobe koje boluju od cistične fibroze imaju visoke razine klorida u znoju zbog nepravilnog funkcioniranja CFTR-a. Prekid terapije lijekom Orkambi uzrokovao je ponovni porast razina klorida. **Rast djece** (izmjeren na temelju indeksa tjelesne mase, težine i visine) također se **poboljšao**.

### **Rizici povezani s lijekom Orkambi**

Najčešće nuspojave lijeka Orkambi (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba) su **dispneja (otežano disanje), proljev i mučnina**. Ozbiljne nuspojave uključuju probleme kao što su povišene razine



**jetrenih enzima** u krvi, kolestatski hepatitis (nakupljanje žuči koje dovodi do upale jetre) i hepatička encefalopatija (bolest mozga uzrokovana problemima s jetrom). Te su se ozbiljne nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja pojavile u više od 1 na 200 osoba.

#### **Zašto je Orkambi odobren u EU-u?**

Utvrđeno je da lijek Orkambi **poboljšava funkciju i ventilaciju pluća u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od šest godina i starijih**. Smatralo se da su učinci lijeka Orkambi u djece u dobi od dvije do pet godina slični onima u starije djece, te će se provesti dugoročno ispitivanje kako bi se to potvrdilo.

Pozitivni učinci lijeka Orkambi bili su manji od očekivanih za lijek kojim se liječi mehanizam bolesti, a ne njezini simptomi. No, **budući da je cistična fibroza uzrokovana mutacijom F508del osobito teška, zaključeno je da su uočeni učinci klinički bitni za bolesnike koji nemaju drugih mogućnosti**. Nuspojave lijeka Orkambi uglavnom su utjecale na probavni sustav i disanje te se smatralo da su općenito blage do umjerene i da ih se može kontrolirati.

Europska agencija za lijekove zaključila je da koristi od lijeka Orkambi nadmašuju s njim povezane rizike te je preporučila njegovo odobrenje za primjenu u Europskoj uniji.

#### **Koje se mjere poduzimaju kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Orkambi?**

Tvrtka koja stavlja na tržište lijek Orkambi mora provesti petogodišnje ispitivanje na bolesnicima s cističnom fibrozom kako bi se ocijenili dugoročni učinci lijeka. Dodatno dugoročno ispitivanje u djece s cističnom fibrozom između dvije i pet godina starosti također je potrebno za usporedbu bolesnika s mutacijom *F508del* u genu *CFTR* liječenih lijekom Orkambi s djecom koja nisu primila terapiju lijekom Orkambi. Cilj je ispitivanja ocijeniti kako bolest napreduje u te dvije skupine djece.

## **2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Technology appraisal guidance [TA398](srpanj, 2016)**

### **Klinička učinkovitost**

Tvrtka je napravila sustavni pregled literature kako bi identificirala studije o kliničkoj učinkovitosti i sigurnosti kombinacije lumakaftor-ivakaftor za liječenje cistične fibroze kod ljudi homozigota za mutaciju *F508del*. Identificirana su 2 randomizirana kontrolirana ispitivanja faze III, TRAFFIC i TRANSPORT, te jedna produžna studija, u tijeku, PROGRESS.

TRAFFIC i TRANSPORT su bila međunarodna, multicentrična (uključujući 5 centara u Velikoj Britaniji) dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, u osoba starijih od 12 godina s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju *F508del*. Ljudi su randomizirani u omjeru 1: 1: 1 na:

- lumakaftor 600 mg jednom dnevno plus ivakaftor 250 mg dva puta dnevno (TRAFFIC, n = 183; TRANSPORT, n = 185)
- kombinacija fiksnih doza lumakaftor 400 mg -ivakaftor 250 mg dva puta dnevno (TRAFFIC, n = 182; TRANSPORT, n = 187) ili
- placebo (TRAFFIC, n = 184; TRANSPORT, n = 187).

Pacijenti su nastavili s uobičajenim liječenjem cistične fibroze (standardna skrb) u svim ispitivanim skupinama. I u TRAFFIC i u TRANSPORTU ljudi su se liječili 24 tjedna, a zatim su uključeni u produžnu studiju PROGRESS od 96 tjedana ako su završili liječenje. Pacijenti su prekinuli liječenje ako nisu mogli

podnijeti ispitivani lijek. Za lumakaftor – ivakaftor samo su podaci koji se odnose na dozvoljenu dozu (kombinacija fiksnih doza lumakaftora 400 mg – ivakaftor 250 mg dva puta dnevno) predstavljeni u podnesku tvrtke.

Pacijenti su bili podobni za uključivanje u TRAFFIC i TRANSPORT ukoliko su imali potvrđenu dijagnozu cistične fibroze (definiranu kao vrijednost klorida u znoja od 60 mmol/l ili više, ili 2 mutacije koje uzrokuju cističnu fibrozu i bilo kroničnu sinopulmonarnu bolest ili gastrointestinalne ili prehrambene abnormalnosti) i volumen prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (FEV1) od 40-90% predviđene norme. Tvrtka je izjavila da su dizajni ispitivanja bili gotovo identični, osim što je u TRAFFIC bila uključena ambulantna elektrokardiografska pretraga, a u TRANSPORT su bile uključene farmakokinetičke procjene adolescenata. Tvrtka je smatrala da su osnovne karakteristike u oba ispitivanja općenito uravnotežene u svim grupama liječenja. Međutim, više je ljudi primalo inhalirane antibiotike u placebo skupini (TRAFFIC, 66,3%; TRANSPORT, 72,7%) nego u skupinama lumakaftor-ivakaftor (TRAFFIC, 62,1%; TRANSPORT, 59,9%).

Primarni ishod u TRAFFIC i TRANSPORT bila je **apsolutna promjena u odnosu na početnu vrijednost u postotku predviđenog FEV1 (ppFEV1) u 24. tjednu**, na temelju modela mješovitih učinaka za ponovljene mjere. Tvrtka je primijetila da je to izračunato uprosječenjem srednje apsolutne promjene u 16. i 24. tjednu kako bi se smanjila varijabilnost. Analiza ishoda učinkovitosti temeljila se na populaciji “kompletnog skupa analiza” (to jest, ljudima koji su bili randomizirani u ispitivanja i koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka). Svi su ishodi bili procijenjeni 1., 15. dan i 4., 8., 16. i 24. tjedan. Tvrtka je primijetila da su bila vidljiva dosljedna i trajna poboljšanja ppFEV1 već od 15. dana do 48. tjedna (tj. u 24. tjednu PROGRESS-a). Pacijenti koji su uzimali lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi ukupno 48 tjedana imali su apsolutnu promjenu u odnosu na početnu vrijednost u ppFEV1 od 2,6%. Rezultati primarnog ishoda TRAFFIC, TRANSPORT i unaprijed navedene (engl. pooled) analize nalaze se u Tablici 7.

Tvrtka je navela da su rezultati (učinak liječenja) njezinih unaprijed navedenih analiza podskupina bili u skladu s rezultatima za ukupnu populaciju. Istaknuto je da je 28 osoba koje su uzimale lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi imalo početnu vrijednost ppFEV1 manju od 40%, ali klinička korist i sigurnosni profil koji je viđen u ovoj skupini s teškom disfunkcijom pluća bio je usporediv s ukupnom populacijom.

Tablica 7. Srednja apsolutna i relativna promjena od bazalne vrijednosti u 24.tjednu

ppFEV <sub>1</sub>	TRAFFIC		TRANSPORT		Pulirana (engl. pooled) analiza	
	LUM-IVA (n=182)	PBO (n=184)	LUM-IVA (n=187)	PBO (n=187)	LUM-IVA (n=369)	PBO (n=371)
<b>Primarni ishod: Apsolutna promjena u ppFEV<sub>1</sub> (%) od bazalne</b>						
Promjena unutar skupine (SE)	<b>2.16 (0.53)</b>	-0.44 0.52)	<b>2.85 (0.54)</b>	-0.15 0.54)	<b>2.49 (0.38)</b>	-0.32 0.38)
Srednja razlika (95% CI)	<b>2.6 (1.2 to 4.0)</b>		<b>3.0 (1.6 to 4.4)</b>		<b>2.8 (1.8 to 3.8)</b>	

ppFEV <sub>1</sub>	TRAFFIC		TRANSPORT		Pulirana (engl. pooled) analiza	
<b>Sekundarni ishod: Relativna promjena u ppFEV<sub>1</sub> (%) od bazalne</b>						
Promjena unutar skupine (SE)	<b>3.99 (0.92)</b>	-0.34 0.91)	<b>5.25 (0.96)</b>	0.00 (0.96)	<b>4.64 (0.67)</b>	-0.17 0.66)
Srednja razlika (95% CI)	<b>4.3 (1.9 to 6.8)</b>		<b>5.2<sup>1</sup> (2.7 to 7.8)</b>		<b>4.8 (3.0 to 6.6)</b>	
<b>Sekundarni ishod: Odgovor (≥5%povećanje u prosječnoj relativnoj promjeni u odnosu na bazalni ppFEV<sub>1</sub>)</b>						
Proporcija pacijenata (%)	37	22	41	23	39	22
Omjer izgleda (95% CI)	<b>2.1 (1.3 to 3.3) p=0.002</b>		2.4 (1.5 to 3.7) p=0.001 <sup>2</sup>		<b>2.2 (1.6 to 3.1) p&lt;0.001</b>	
<p>Skraćenice: CI, confidence interval (interval pouzdanosti); LUM–IVA, lumacaftor–ivacaftor; PBO, placebo; ppFEV<sub>1</sub>, percent predicted forced expiratory volume in 1 second (postotak predviđenog izdisajnog volumena u 1. sekundi); SE, standard error (standardna pogreška).</p> <p>Tvrtka nije izvijestila o prosječnom početnom ppFEV<sub>1</sub> za svaku skupinu liječenja.</p> <p><sup>1</sup> Preuzeto iz odgovora tvrtke na pojašnjenje. Prijavljeno je pod 5,3 u izvornom podnesku tvrtke.</p> <p><sup>2</sup> p vrijednost ≤0,025; međutim, tvrtka je izjavila da se to nije smatralo statistički značajnim u okviru hijerarhije testiranja. Podebljani tekst označava statistički značajan rezultat.</p>						

Sekundarni ishodi bili su učestalost i težina plućnih egzacerbacija i promjene u BMI. Tvrtka je izjavila da je lumakaftor-ivakaftor smanjio stopu plućnih egzacerbacija i potrebu za hospitalizacijom i intravenoznim antibioticima u usporedbi s placebom (vidi tablicu 8). Također je primijećeno da je lumakaftor-ivakaftor poboljšao BMI osobe u usporedbi s placebom (vidi tablicu 9).

Tablica 8. Analiza podataka plućne egzacerbacije od strane tvrtke

Plućna egzacerbacija <sup>1</sup>	TRAFFIC		TRANSPORT		Pulirana analiza	
	LUM–IVA (n=182)	PBO (n=184)	LUM–IVA (n=187)	PBO (n=187)	LUM–IVA (n=369)	PBO (n=371)
<b>Ukupan broj egzacerbacija u 24. tjednu (stopa događaja tijekom 48 tjedana)</b>						
Broj (stopa)	73 (0.71)	112 1.07)	79 (0.67)	139 1.18)	152 (0.70)	251 (1.14)
Omjer stopa	0.66 (p=0.02) <sup>2</sup>		0.57 (p<0.001) <sup>2</sup>		<b>0.61 (p&lt;0.001)</b>	
<b>Boj egzacerbacija koje zahtijevaju hospitalizaciju u 24. tjednu (stopa događaja po godini)</b>						

Broj (stopa)	17 (0.14)	46 (0.36)	23 (0.18)	59 (0.46)	40 (0.17)	105 (0.45)
Omjer stopa	<b>0.38 (p=0.0008)</b>		<b>0.39 (p=0.0002)</b>		<b>0.39 (p&lt;0.0001)</b>	
<b>Broj egzacerbacija koje zahtijevaju i.v. antibiotike u 24. tjednu ( stopa događaja po godini)</b>						
Broj (stopa)	33 <sup>(3)</sup>	62 <sup>(3)</sup>	31 (0.23)	87 (0.64)	64 (0.25)	149 (0.58)
Omjer stopa	<b>(p=0.0050) <sup>3</sup></b>		<b>0.36 (p&lt;0.0001)</b>		<b>0.44 (p&lt;0.0001)</b>	
<b>Prosječno trajanje plućne agzacerbacije u danima</b>						
Ukupno	7.81	13.07	8.45	18.23	8.14	15.67
	<b>p&lt;0.0001</b>		<b>p&lt;0.0001</b>		<b>p&lt;0.0001</b>	
Hospitalizacija	NR	NR	NR	NR	2.48	7.64
i.v. antibiotici	NR	NR	NR	NR	3.79	10.13
<p>Skraćenice: i.v. intravenski; LUM–IVA, lumacaftor–ivacaftor; NR, not recorded (nije zabilježeno); PBO, placebo.</p> <p><sup>1</sup> Procijenjeno korištenjem negativnog modela binomne regresije koji je uključivao liječenje, studiju, spol, dobnu skupinu na početku i ozbiljnost ppFEV1 pri probiru.</p> <p><sup>2</sup> p vrijednost ≤0,025; međutim, tvrtka je izjavila da se to ne smatra statistički značajnim u okviru hijerarhijske testiranja.</p> <p><sup>3</sup> Tvrtka je izjavila da se te stope ne mogu procijeniti jer se negativni binomski model nije konvergirao.</p> <p><b>Podobljani tekst označava statistički značajan rezultat.</b></p>						

Tablica 9. Apsolutna promjena u odnosu na bazalnu vrijednost BMI u 24. tjednu

BMI	TRAFFIC		TRANSPORT		Pulirana analiza	
	LUM–IVA (n=182)	PBO (n=184)	LUM–IVA (n=187)	PBO (n=187)	LUM–IVA (n=369)	PBO (n=371)
Bazalni (SD)	21.68 (3.169)	21.03 (2.956)	21.32 (2.894)	21.02 (2.887)	21.50 (3.034)	21.02 (2.918)
Promjena unutar skupine (SE)	<b>0.32 (0.071)</b>	<b>0.19 (0.070)</b>	<b>0.43 (0.066)</b>	0.07 (0.066)	<b>0.37 (0.048)</b>	<b>0.13 (0.048)</b>
Srednja razlika (95% CI)	0.13 (–0.07 to 0.32)		<b>0.36 (0.17 to 0.54)</b>		<b>0.24 (0.11 to 0.37)</b>	
Skraćenice: CI, confidence interval (interval pouzdanosti); LUM–IVA, lumacaftor–ivacaftor; PBO, placebo; SD,						

BMI	TRAFFIC	TRANSPORT	Pulirana analiza
standard deviation (standardna devijacija); SE, standard error (standardna pogreška). <b>Podobljeni tekst označava statistički značajan rezultat.</b>			

Kvaliteta života povezana sa zdravljem mjerena je pomoću revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, CFQ R) i EuroQol-5 dimensions-3 levels survey (EQ-5D-3L), (vidi tablicu 10.). CFQ R se mjeri na skali od 0–100, s višim ocjenama koje predstavljaju bolje zdravlje. Apsolutna promjena od najmanje 4 boda smatra se minimalnom klinički važnom razlikom za CFQ R respiratornu domenu. Tvrtka je izjavila da su ljudi u ispitivanjima imali vrlo visoke početne vrijednosti EQ 5D 3L jer su rođeni s cističnom fibrozom i smatraju da je njihova kvaliteta života "normalna" (to jest, ekvivalentna ljudima bez cistične fibroze). Kao rezultat toga, ljudi s cističnom fibrozom ocjenjuju kvalitetu života povezanu sa zdravljem kao visoku, pa je vjerojatno da se zbog ovog učinka plafona neće vidjeti statistički značajna poboljšanja kvalitete života povezana sa zdravljem. Uočeno je da je to izazov koji se obično prijavljuje u ispitivanjima cistične fibroze.

Tablica 10. Kvaliteta povezana sa zdravljem u 24. tjednu

Kvaliteta života povezana sa zdravljem	TRAFFIC		TRANSPORT		Pulirana analiza	
	LUM-IVA (n=182)	PBO (n=184)	LUM-IVA (n=187)	PBO (n=187)	LUM-IVA (n=369)	PBO (n=371)
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised: respiratorna domena</b>						
Bazalno (SD)	69.29 (17.4)	70.54 (16.03)	67.36 (18.5)	67.05 (18.4)	68.31 (18.0)	68.78 (17.3)
Promjena unutar grupe (SE)	<b>2.60 (1.192)</b>	<b>1.10 (1.161)</b>	<b>5.66 (1.169)</b>	<b>2.81 (1.153)</b>	<b>4.10 (0.834)</b>	<b>1.88 (0.818)</b>
Srednja razlika (95% CI)	1.5 (-1.69 to 4.69)		2.9 (-0.27 to 5.98)		2.2 (-0.01 to 4.45)	
<b>EuroQol-5 dimensions-3 levels survey (EQ-5D-3L)</b>						
Bazalno (SD)	0.9237 (0.104)	0.9217 (0.098)	0.9171 (0.10837)	0.9267 (0.10462)	Nije izvješteno od strane tvrtke	
Promjena unutar grupe (SE)	0.0006 (0.0074)	0.01 (0.0076)	0.0117 (0.00673)	0.0108 (0.00683)		
Srednja razlika (95% CI)	0.0095 (-0.0109, 0.0298)		-0.0009 (-0.0192, 0.0174)			
Skraćenice: CI, confidence interval (interval pouzdanosti); LUM-IVA, lumacaftor-ivacaftor; PBO, placebo; SD, standard deviation (standardna devijacija); SE, standard error (standardna pogreška). <b>Podobljeni tekst označava statistički značajan rezultat.</b>						

Podaci o nuspojavama su bili dostupni iz zbirne analize TRAFFIC i TRANSPORT te PROGRESS (vidi tablicu 11). Najčešće nuspojave prijavljene za lumakaftor-ivakaftor u usporedbi s placeboom bile su

kašalj (28,2% u usporedbi s 40,0%), proljev (12,2% u usporedbi s 8,4%), dispneja (13,0% u usporedbi sa 7,8%), hemoptiza (13,6% u usporedbi s 13,5%), glavobolja (15,7% u usporedbi s 15,7%), povećanje stvaranja sputuma (14,6% u usporedbi s 18,9%), infektivno pogoršanje pluća (35,8% u usporedbi s 49,2%), nazofaringitis (13,0% u usporedbi s 10,8%), mučnina (12,5% u usporedbi sa 7,6%) i infekcija gornjih dišnih putova (10,0% u usporedbi s 5,4%). Nije prijavljen smrtni slučaj niti u ispitivanju TRAFFIC niti u TRANSPORT, a 1 smrt je prijavljena u ispitivanju PROGRESS, što se smatralo nepovezanim s liječenjem.

Tablica 11. Sažetak nuspojava

Broj ljudi (%)	Pulirana analiza (24 tjedna)		PROGRESS (0–48 tjedna):
	LUM–IVA (n=369)	PBO (n=370)	LUM–IVA (n=544)
Bilo koja nuspojava	351 (95.1)	355 (95.9)	532 (97.8)
Bilo koja nuspojava stupnja 3 ili 4	45 (12.2)	59 (15.9)	100 (18.4)
Najmanje 1 ozbiljna nuspojava	64 (17.3)	106 (28.6)	159 (29.2)
Prekid liječenja zbog nuspojava	17 (4.6)	6 (1.6)	34 (6.3)

Skraćenice: AE, adverse event (nuspojava); LUM–IVA, lumacaftor–ivacaftor; PBO, placebo.

### 3. CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report (2020)

#### Izveštaj o kliničkoj procjeni

##### Klinički dokazi

Za liječenje cistične fibroze u pacijenata s cističnom fibrozom u dobi od šest godina i starijih koji su homozigoti za mutaciju F508del u CFTR genu.

##### Uključene studije

CADTH-ov sustavni pregled je uključivao četiri dvostruko slijepa (engl. double-blind, DB), placebom kontrolirana, randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) (TRAFFIC, TRANSPORT, Studija 112 i Studija 109) i jedno pivotalno otvoreno ispitivanje s jednom skupinom (Studija 11B). Osim toga, CADTH-ov pregled je uključio sljedeće studije kao dopunske informacije: dvije produžne studije (PROGRESS i Studija 110) i studiju s jednom skupinom provedenom na pacijentima s teškom plućnom bolesti (Studija 106). Populacije u istraživanju su se sastojale od pacijenata koji su imali ili 6 do 11 godina (studije 109, 110 i 11B) ili od pacijenata koji su imali najmanje 12 godina (TRAFFIC, TRANSPORT, PROGRESS, Studija 106 i Studija 112). Sve studije su uključivale fazu probira (do 28 dana), razdoblje

istraživačkog liječenja (24 tjedna) i fazu praćenja sigurnosti (približno četiri tjedna). Upotreba placeba kao usporedbe u RCT-ima je prikladna jer je LUM/IVA trenutno jedino liječenje odobreno u Kanadi za uporabu u liječenju CF u bolesnika s F508del-CFTR mutacijama. Sve su studije usporedile dodavanje LUM/IVA (ili placeba) trenutnim standardnim terapijama CF, što odražava kako bi LUM/IVA izgledao kada bi se primjenjivao u rutinskoj kliničkoj praksi.

#### *Pacijenti u dobi od 12 godina i stariji*

TRAFFIC (N = 559) i TRANSPORT (N = 563) su bile ključne studije za pacijente od 12 godina i starije. To su bile identično osmišljene faze III, randomizirane, dvostruko slijepa, placebo kontrolirane studije provedene radi procjene učinkovitosti i sigurnosti LUM/IVA u pacijenata s CF, homozigota za mutaciju F508del-CFTR, u dobi od 12 godina i starijih. CADTH pregled usredotočio se na upotrebu LUM/IVA u dozi odobreno od Health Canada (tj. LUM 400 mg svakih 12 sati/IVA 250 mg svakih 12 sati [L400/IVA]). I TRAFFIC i TRANSPORT su također uključivali dodatni režim doziranja LUM/IVA (LUM 600 mg dnevno/IVA 250 mg svakih 12 sati), koji je isključen iz pregleda CADTH jer se trenutno ne preporučuje u monografiji o proizvodu i ne može se postići pomoću formulacije LUM/IVA koje se prodaju u Kanadi (tj. tablete koje sadrže 100 mg ili 200 mg LUM -a i 125 mg ivakaftora).

Studija 112 (N = 70) je bila mala studija faze IV, randomizirana, placebo kontrolirana, provedena kako bi se procijenio učinak L400/IVA na manifestacije CF koje zahvaćaju toleranciju vježbanja i treninga (kapacitet pacijenta za vježbanje). Pacijenti u dobi od 12 godina i stariji bili su podobni za uključivanje u TRAFFIC, TRANSPORT ili Studiju 112 ako su bili homozigoti za mutaciju F508del-CFTR i imali su potvrđenu dijagnozu CF, koja je definirana kao vrijednost klorida u znoju  $\geq 60$  mmol/L ili dvije mutacije koje uzrokuju CF; I kronična sinopulmonalna bolest ili gastrointestinalne ili prehrabene abnormalnosti. Prema mišljenju istraživača, pacijenti su također morali imati stabilnu CF bolest te postotak predviđenog volumena prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (ppFEV1) od  $\geq 40\%$  i  $\leq 90\%$  u vrijeme probira.

#### *Pacijenti u dobi od 6 do 11 godina*

Studija 11B i Studija 106 provedene su kako bi se procijenila sigurnost i djelotvornost LUM/IVA u pacijenata s CF u dobi od šest godina do 11 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del-CFTR. Studija 11 bila je ključna, otvorena, dvodijelna studija s jednom skupinom. Dio A bio je 14-dnevna faza I studije koja se koristila za odabir doze za uporabu u Dijelu B, 24-tjednoj studiji faze III. U skladu s protokolom sustavnog pregleda, ovaj se pregled usredotočio samo na dio B studije (tj. Studiju 11B). Studija 109 bila je dvostruko slijepa, placebo kontrolirani RCT faze III u kojoj su podobni pacijenti randomizirani (1:1) da primaju LUM 200 mg/IVA 250 mg svakih 12 sati (L200/IVA) ili placebo. Pacijenti između 6 i 11 godina bili su podobni za uključivanje u studije 11B i 109 ako su bili homozigoti za mutaciju F508del-CFTR, imali su dijagnozu CF s mutacijom F508del-CFTR na oba alela, ili kroničnu sinopulmonalnu bolest ili gastrointestinalnu bolest ili prehrabene abnormalnosti, stabilnu bolest prema mišljenju istraživača studije, i ppFEV1  $\geq 40\%$  i  $\leq 90\%$  (Studija 11B) ili  $\geq 70\%$  i  $\leq 90\%$  (Studija 109).

#### *Djelotvornost*

#### *Pacijenti stariji od 12 godina*

Studije TRAFFIC i TRANSPORT procjenjivale su niz različitih ishoda koji se smatraju važnima u liječenju CF-a, uključujući respiratornu funkciju, promjene u prehranbenom statusu i rastu, kvalitetu života povezanu sa zdravljem i plućna pogoršanja. Potencijalna poboljšanja plućne funkcije mogu se procijeniti na temelju kratkoročnih promjena u odnosu na početnu vrijednost (npr. apsolutna ili relativna promjena u odnosu na početnu vrijednost ppFEV1 ili indeksa plućnog klirensa [engl. lung clearance index, LCI] 2,5% mjereno u kliničkim ispitivanjima) ili dugoročnih promjena u kojima se procjenjuje utjecaj intervencija na tijek CF (npr. nagib pada plućne funkcije prema modelu u studiji PROGRESS i umrežena kohortna studija). Prilikom razmatranja plućne funkcije u kroničnom stanju kao što je CF, sposobnost liječenja LUM/IVA da rezultira dugoročnim promjenama, regulatorna tijela, agencije za procjenu zdravstvene tehnologije i klinički stručnjaci općenito smatraju klinički relevantnijim od akutnih promjena u ppFEV1. U ovom pregledu LUM/IVA, proizvođač je podnio i kratkoročne i dugoročne analize ppFEV1.

S obzirom na podatke iz kratkotrajnih studija (tj. 24 tjedna), L400/IVA je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem u ppFEV1 u usporedbi s placebo (apsolutno poboljšanje od 2,6% do 3,0%). Učinak liječenja s L400/IVA je bio relativno dosljedan u svim podskupinama koje su bile proučavane u studijama TRAFFIC i TRANSPORT; međutim, u nekim analizama podskupina postojali su široki intervali pozdanosti (engl. confidence intervals, CI) zbog malog broja pacijenata (npr. ppFEV1 <40% ili u dobi 12 do 18 godina). Pacijenti liječeni placebo koji su prebačeni na liječenje s L400/IVA u studiji PROGRESS također su u 24 tjedna pokazali povećanje ppFEV1 od početne vrijednosti (3,4%). Klinički stručnjaci konzultirani za ovaj pregled pokazali su da je kratkoročna promjena u ppFEV1 u studijama TRAFFIC i TRANSPORT bila skromna i nesigurne kliničke koristi. Iako CADTH nije identificirao nikakve objavljene informacije o minimalnoj klinički važnoj razlici za apsolutnu promjenu ppFEV1 u CF, klinički stručnjaci koje je CADTH konzultirao su primijetili da će stručnjaci za CF općenito smatrati klinički značajnim apsolutno poboljšanje ppFEV1 od najmanje 5%. U analizi odgovora, 26,8% pacijenata liječenih L400/IVA u studijama TRAFFIC i TRANSPORT postiglo je apsolutno povećanje od najmanje 5% u ppFEV1 u usporedbi s 14,0% u skupini koja je primala placebo (omjer izgleda: 2,26 [95% CI, 1,55 - 3,29]). Iako je opseg poboljšanja u kratkoročnim analizama skroman, recenzenti za Health Canada, Europsku agenciju za lijekove i Američku upravu za hranu i lijekove su zaključili da, budući da je FEV1 u korelaciji sa mortalitetom, uočeno poboljšanje u FEV1 može biti klinički značajno za pacijente s mutacijom F508del. Sposobnost intervencije da rezultira dugoročnim promjenama u funkciji pluća točniji je odraz ciljeva liječenja CF-a i smatra se klinički relevantnijim ciljem od akutnih promjena u ppFEV1. Početni CADTH pregled L400/IVA uzeo je u obzir podatke od 24 tjedna iz prve privremene analize PROGRESS produžene studije, koja je sugerirala da su pacijenti liječeni L400/IVA zadržali učinke koji su uočeni u DB fazama TRAFFIC-a i TRANSPORT-a (apsolutni poboljšanje za 2,5% u odnosu na početno stanje; P <0,0001). Od početnog CADTH pregleda, proizvođač je pružio dodatne dugoročne podatke o praćenju za L400/IVA (tj. konačne 96 - tjedne podatke iz studije PROGRESS). Apsolutno poboljšanje ppFEV1 postupno se smanjivalo tijekom studije PROGRESS, od 2,7% (95% CI, 1,8 - 3,6) u 24. tjednu, na 1,4% (95% CI, 0,5 - 2,4) u 48. tjedanu i 0,5% (95% CI, -0,4 - 1,5) u 72. tjednu. S obzirom na procjenu utjecaja LUM/IVA na brzinu pada funkcije pluća u pacijenata s CF, proizvođač je proveo post hoc usklađenu kohortnu analizu s registrom. Ta analiza je uspoređivala pacijente s CF liječene s L400/IVA iz PROGRESS-a (N = 455) s pacijentima iz US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (N = 1.588). Analiza je pokazala da je nagib pada funkcije pluća (tj. ppFEV1) bio smanjen u pacijenata koji su liječeni s L400/IVA u usporedbi s podudarnom skupinom pacijenata iz američkog registra (-1,33% vs. -2,29% godišnje tijekom dvogodišnjeg



razdoblja). CADTH je identificirao niz važnih ograničenja kohortne analize koja ograničavaju sposobnost donošenja zaključaka o učinku L400/IVA na dugoročnu funkciju pluća kanadskih pacijenata s CF. Sljedeći ključni problemi u studiji mogli su učiniti rezultate pristranima u korist L400/IVA: upotreba pacijenata iz registra isključivo iz SAD -a, jer je dokumentirano da su ishodi za pacijente s CF u SAD -u lošiji od kanadskih pacijenata s CF; generiranje ocjena "uparivanja prema srodnosti" (engl. propensity score matching) nije uključivalo važne potencijalne zbunjujuće čimbenike (npr. učestalost pogoršanja pluća i socioekonomski status); ravnoteža u cijelom rasponu pacijenata i važnih podskupina nije bila predstavljena, pa je neizvjesno je li ravnoteža u potpunosti postignuta i kako je to moglo utjecati na rezultate studije. Sveukupno, zbog ograničenja koja se odnose na podatke dugoročnog produženja i usporedbu uparenih kohorti (tj. nepostojanje kontrolne skupine, visoka stopa prekida i zabrinutost zbog generalizacije), ostaje neizvjesnost u pogledu dugoročnog učinka liječenja LUM-om /IVA na funkciju pluća pacijenata s CF.

U studijama TRAFFIC i TRANSPORT liječenje s L400/IVA bilo je povezano s nižim stopama: plućne egzacerbacije, plućne egzacerbacije koje zahtijevaju hospitalizaciju i plućne egzacerbacije koje zahtijevaju i.v. antibiotsku terapiju. Slično, omjeri rizika za gore navedene ishode pokazali su povoljan učinak liječenja za L400/IVA u usporedbi s placebom. Nije se moglo zaključiti o statističkoj značajnosti zbog razlika u broju plućnih egzacerbacija, što je ključni sekundarni ishod pivotalnih studija, budući da je hijerarhija statističkog testiranja zaustavljena prije ovog ishoda. Rezultati za druge procjene plućnih pogoršanja bili su statistički značajni, ali su analizirani izvan unaprijed određenog plana hijerarhijske analize i mogu biti podložni napuhanoj (engl. inflated) pogrešci tipa I. Međutim, klinički stručnjaci uključeni u pregled ukazali su da su poboljšanja plućnih egzacerbacija bila klinički značajna. Postoje konzistentni izvještaji iz Health Canada, European Medicines Agency, US Food and Drug Administration i National Institute for Health and Care Excellence (NICE) da će smanjenje plućnih egzacerbacija opaženo u studijama TRAFFIC i TRANSPORT vjerojatno biti klinički relevantno za pacijente s CF.

S obzirom na to da je liječenje s LUM/IVA sistemsko, studije TRAFFIC i TRANSPORT su uključivale ishode poput indeksa tjelesne mase (BMI), tjelesne težine i visine kako bi se procijenio učinak liječenja na prehrambeni status pacijenata s CF. Rezultati za promjenu početne vrijednosti BMI i tjelesne težine nisu bili dosljedni u ključnim studijama, pri čemu su statistički značajna poboljšanja primijećena u studiji TRANSPORT, ali ne i u TRAFFIC. Razlika između L400/IVA i placeba bila je statistički značajna u unaprijed planiranoj zbirnoj (engl. pooled) analizi (0,24 kg/m<sup>2</sup> [95% CI, 0,11 do 0,37]). Nijedno istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između L400/IVA i placeba za promjene u visini pacijenata s CF mlađih od 20 godina. Liječenje s L400/IVA nije pokazalo statistički značajna ili klinički značajna poboljšanja ishoda kvalitete života povezanih sa zdravljem koji bili uključeni u studije TRAFFIC i TRANSPORT (tj. upitnici Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R] and the EuroQoL 5-Dimensions 3-Levels questionnaire).

Studija 112 bila je mala studija koja nije bila osmišljena niti je imala snagu za otkrivanje razlika u ishodima od interesa za pregled CADTH -a. Nije bilo statistički značajne razlike između L400/IVA i placeba u studiji 112 za apsolutnu promjenu u odnosu na početnu vrijednost u ppFEV1 (3,4% [95% CI, -1,2 do 8,1]), relativnu promjenu u ppFEV1 u odnosu na početnu vrijednost (3,5% [95% CI, -3,4 do 10,4]), apsolutnu promjenu BMI-a od početne vrijednosti (0,2 [95% CI, -0,3 do 0,6]) ili apsolutnu promjenu od početne vrijednosti u respiratornoj domeni CFQ-R (5,0 [95% CI, -2,6 do 12,7 ]).

Studija 106 bila je prospektivno, otvoreno, nekontrolirano kliničko ispitivanje pacijenata (N = 46) u dobi od 12 godina ili starijih s CF homozigotima za F508del-CFTR mutaciju i s uznapredovalom plućnom bolešću (definiranom kao ppFEV1 <40%). Pacijenti su bili liječeni s L400/IVA do 24 tjedna. Prosječna promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna u ppFEV1 bila je -0,4 (95% CI, -1,9 do 1,1). Tri pacijenta (7%) su imala apsolutni porast ppFEV1 za 5% ili veći u 24. tjednu. Podaci za respiratornu domenu CFQ-R i BMI nisu pokazali statistički značajnu promjenu u odnosu na početnu vrijednost tijekom 24 tjedna. Prosječno normalizirano ukupno trajanje intravenoznih (i.v.) antibiotika za sinopulmonalne znakove i simptome bilo je 11,4 dana (standardna devijacija: 18,2) tijekom razdoblja ispitivanja od 24 tjedna u usporedbi sa 19,9 dana (standardna devijacija: 25,9) u 24 tjedna prije ispitivanja. Tijekom razdoblja ispitivanja od 24 tjedna, hospitalizirano je 16 pacijenata (35%) (od ukupno 23 hospitalizacije), s godišnjom stopom od 1,14 (95% CI, 0,70 do 1,84), što je bilo niže od godišnje stope hospitalizacije u 24 tjedna prije ispitivanja (2,87 [95% CI, 1,74 do 4,74]). Ne mogu se donijeti zaključci u pogledu učinkovitosti L400/IVA u ovoj populaciji s obzirom na nedostatak istodobne kontrolne skupine, ograničenu veličinu uzorka i opseg podataka koji nedostaju.

#### *Pacijenti u dobi od 6 do 11 godina*

Liječenje s L200/IVA bilo je povezano sa statistički značajnim poboljšanjem LCI2,5 (primarni ishod) u usporedbi s placebom (srednja razlika najmanjih kvadrata [engl. least squares mean difference, LSMD]: -1,09 [95% CI, -1,43 do -0,75]) i u LCI5.0 (LSMD: -0,54 [95% CI, -0,72 do -0,35]). S obzirom na nedostatak dokaza koji potvrđuju valjanost LCI2.5 kao zamjenskog ishoda za ishode u CF i njegovu odsutnost u kanadskoj praksi, klinički stručnjaci koje je konzultirao CADTH sugerirali su da su rezultati bili od nepouzdanosti kliničke važnosti.

U studiji 109, liječenje s L200/IVA rezultiralo je poboljšanjima u usporedbi s placebom za apsolutnu promjenu ppFEV1 (LSMD: 2,4% [95% CI, 0,4 do 4,4]) i relativnu promjenu u ppFEV1 (LSMD: 3,2% [95% CI, 0,6 do 5,7]). U studiji 11B nije bilo statistički značajnog poboljšanja s L200/IVA za apsolutnu promjenu ppFEV1 (LSMD: 2,5% [95% CI, -0,2 do 5,2]) ili relativnu promjenu ppFEV1 (LSMD: 1,5% [95% CI, -1,3 do 4,9]). Za razliku od TRAFFIC i TRANSPORT studija, Studija 109 nije uključivala analizu odgovora na temelju ppFEV1. S obzirom na malu veličinu poboljšanja i kratko trajanje Studije 109 od 24 tjedna, razlike u ppFEV1 su od nepouzdanosti kliničke važnosti.

U pacijenata u dobi od 6 do 11 godina plućna pogoršanja prijavljena su samo kao ishodi učinkovitosti u Studiji 109, ali ne u Studiji 11B. Pogoršanja CF javljala su se rijetko u Studiji 109 iako je definicija korištena za plućno pogoršanje bila identična onoj koja se koristila u studijama TRAFFIC i TRANSPORT. Klinički stručnjak kojeg je konzultirao CADTH sugerirao je da se dijagnoza i mjerenje egzacerbacija u djece često razlikuju u usporedbi sa starijim pacijentima. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina L200/IVA i placebo u stopi plućnih egzacerbacija u Studiji 109 (omjer stopa: 1,33 [95% CI, 0,70 do 2,53]). U studiji 109 nije bilo statističkih usporedbi za vrijeme do prvog plućnog pogoršanja, hospitalizaciju zbog plućnog pogoršanja i plućne egzacerbacije koje zahtijevaju i.v. antibiotsku terapiju.

Promjena u BMI u odnosu na početnu vrijednost bila je ključan sekundarni ishod Studije 109 i nije bilo statistički značajnih razlika između L200/IVA i placebo za apsolutnu promjenu od početnog BMI (LSMD: 0,11 [95% CI, -0,08 do 0,31]) i z rezultatu BMI za dob prema (engl. z score) (LSMD: 0,03 [95% CI, -0,07 do 0,13]). Slično, nije bilo statistički značajnih razlika između L200/IVA i placebo za promjene u odnosu na početnu tjelesnu težinu (LSMD: 0,3 [95% CI, -0,1 do 0,7]), z rezultat tjelesne težine

prema dobi (LSMD: 0,04 [95 % CI, -0,03 do 0,10]), visinu (LSMD: 0,3 [95% CI, 0,0 do 0,6]) i z-rezultat visina za dob (LSMD: 0,03 [95% CI, -0,01 do 0,08]). Klinički stručnjaci koje je konzultirao CADTH sugerirali su da bi vjerojatno bilo potrebno dulje trajanje praćenja kako bi se ustanovilo hoće li liječenje L200/IVA rezultirati značajnim poboljšanjem BMI pedijatrijskih pacijenata s CF.

U studiji 109 nije bilo statistički značajne razlike između L200/IVA i placebo za promjenu u respiratornoj domeni CFQ-R od početne do 24. tjedna, bilo za pacijenta, bilo za roditelje i njegovatelje (LSMD: 2,5 [95% CI, -0,1 do 5,1] i 2,6 [95% CI, -1,4 do 6,5]). Klinički stručnjaci koje je konzultirao CADTH primijetili su da su pacijenti uključeni u Studiju 109 imali relativno normalnu funkciju pluća; stoga bi bilo izazovno promatrati razlike između L200/IVA i placebo skupina koje koriste respiratornu domenu CFQ-R.

U Studiji 110 (otvoreno produženo istraživanje na pacijentima u dobi od 6 do 11 godina) podaci za apsolutnu promjenu ppFEV1 i z-rezultat BMI su pokazali slične rezultate tijekom produženog razdoblja kao i u primarnom razdoblju ispitivanja Studije 11B; međutim, te podatke treba tumačiti s obzirom na ograničenja studije (npr. nekontrolirano istraživanje, mala veličina uzorka, otvoreni dizajn i velika količina podataka koji nedostaju).

## Štetnost

### *Pacijenti stariji od 12 godina*

U studijama TRAFFIC i TRANSPORT, udio pacijenata koji su doživjeli barem jednu ozbiljnu nuspojavu (engl. serious adverse event, SAE) bio je veći u skupini koja je primala placebo (28,6%) u odnosu na skupinu L400/IVA (17,3%); međutim, ta se razlika prvenstveno može pripisati povećanoj pojavi infektivnih plućnih egzacerbacija CF u skupini koja je primala placebo u usporedbi s skupinom L400/IVA (24,1% vs. 11,1%). U studiji 112, veći udio pacijenata liječenih L400/IVA doživio je barem jednu SAE u usporedbi s placebo (44,1% naspram 25,0%). Za razliku od TRAFFIC i TRANSPORT, udio pacijenata s ozbiljnim plućnim egzacerbacijama bio je veći u skupini L400/IVA u usporedbi s placebo (23,5% vs. 16,7%; iako je to bila razlika samo kod dva pacijenta). Povlačenja zbog nuspojava bila su češća u skupini koja je primala L400/IVA u usporedbi s placebo u obje ključne studije (4,6% vs. 1,6%); međutim, više od 95% pacijenata liječenih L400/IVA završilo je 24-tjedno razdoblje liječenja. Nije bilo povlačenja zbog nuspojava prijavljenih u studiji 112. Udio pacijenata s nuspojavama (AE) koje su dovele do prekida liječenja bio je sličan između skupina L400/IVA i placebo u TRAFFIC i TRANSPORT (6,0% vs. 6,8%) , ali su bile veće u skupini L400/IVA Studije 112 (5,9% u odnosu na 0%).

Ukupni udjeli pacijenata koji su doživjeli barem jednu nuspojavu bili su slični između placebo skupina (95,9%) i skupine L400/IVA (95,1%). Najčešće nuspojave povezane s L400/IVA bile su respiratorne i gastrointestinalne. Nuspojave koje su prijavljene u 5% ili više pacijenata u skupini L400/IVA i koje su se pojavile češće u usporedbi s placebo bile su: dispneja (13% vs. 8%); abnormalno disanje (9% vs. 6%); rinoreja (6% vs. 4%); nazofaringitis (13% vs. 11%); infekcija gornjih dišnih putova (10% vs. 5%); gripa (5% vs. 2%); mučnina (13% vs. 8%); proljev (12% vs. 8%); nadutost (7% vs. 3%); umor (9% vs. 8%); povišena kreatin fosfokinaza u krvi (7% vs. 5%) i osip (7% vs. 2%).

L400/IVA je bio povezan s povećanom učestalošću respiratornih nuspojava (npr. dispneja i abnormalno disanje) u usporedbi s placebo. Gotovo svi ti događaji bili su blage do umjerene težine,

javili su se ubrzo nakon početka liječenja i obično su nestali unutar nekoliko tjedana liječenja. Respiratorni poremećaji javljali su se češće u bolesnika s lošijom funkcijom pluća; međutim, ozbiljnost ovih događaja bila je općenito slična bez obzira na početnu funkciju pluća.

U Studiji 106, većina pacijenata doživjela je nuspojave tijekom 24-tjednog razdoblja ispitivanja s infektivnim plućnim egzacerbacijama (59%), abnormalnim disanjem (57%), kašljem (46%) i dispnejom (44%). Osam pacijenata (17%) prekinulo je liječenje zbog nuspojava, koje su uključivale abnormalno disanje (tri pacijenta) i dispneju ili dispneju pri naporu (tri pacijenta), a 18 pacijenata (39%) je doživjelo jednu ili više ozbiljnih nuspojava (SAE).

#### *Pacijenti u dobi od 6 do 11 godina*

Udio pacijenata u Studiji 109 koji su doživjeli barem jednu SAE iznosio je 12,6% u skupini L200/IVA i 10,9% u placebo skupini. Najčešće prijavljene SAE i u L200/IVA i u placebo skupini bili su infektivna plućna pogoršanja CF (7,8% vs. 5,0%). Udio pacijenata koji su doživjeli barem jednu SAE bio je manji u studiji 11B (6,9%), a ozbiljna infektivna plućna pogoršanja zabilježena su kod 3,5% pacijenata. U studiji 109, omjer pacijenata koji su povučeni iz ispitivanja kao posljedica nuspojava bio je sličan u skupinama L200/IVA i placebo (2,9% vs. 2,0%). Sličan se udio pacijenata povukao zbog nuspojava u Studiji 11B (3,4%). U obje studije ti su događaji prvenstveno pripisani povećanju jetrenih enzima. Ukupni udio pacijenata koji su doživjeli barem jednu nuspojavu bio je sličan između skupina L200/IVA i placebo u studiji 109 (95,2% odnosno 97,0%). Kašalj je najčešće prijavljivana nuspojava u studijama provedenim u pacijenata u dobi od 6 do 11 godina (44,7% i 46,5% s L200/IVA i placebo u Studiji 109 i 50,0% u Studiji 11B).

U studiji 109, nuspojave koje su se češće javljale u pacijenata liječenih L200/IVA nego u onih koji su primali placebo bile su produktivni kašalj (17,5% vs. 5,9%), začepljenost nosa (16,5% vs. 7,9%), orofaringealna bol (14,6% vs. 9,9%), glavobolja (12,6% vs. 8,9%), povećan sputum (10,7% vs. 2,0%), bolovi u gornjem dijelu trbuha (12,6% vs. 6,9%), rinoreja (9,7% vs. 5,0%) i osip (5,8% vs. 1,0%). S obzirom na to da je čišćenje dišnih putova važan cilj svakodnevnog liječenja CF, klinički stručnjak koji je konzultirao CADTH sugerirao je da bi povećanje produktivnog kašlja, ispljuvka i začepljenja nosa moglo biti korisno za pacijente i pokazatelj da liječenje djeluje (tj. sluz se počinje uklanjati iz dišnih putova i sinusa).

Studija 110 nije pokazala nove sigurnosne signale za L200/IVA (ukupni medijan izloženosti liječenju od 492 dana). Infektivna plućna pogoršanja bila su najčešće prijavljena nuspojava (37%) i SAE (12%). Druge često prijavljene nuspojave bile su kašalj (37%), začepljenost nosa (18%), orofaringealna bol (18%) i pireksija (16%).

#### **Zaključci**

CADTH je pregledao dokaze za cjelovito odobrenje indikacije LUM/IVA od strane Health Canada u podnesku CADTH Common Review, uključujući pacijente od 12 godina i starije i one od 6 do 11 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del u CFTR genu. Sustavni pregled CADTH-a uključio je četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana RCT-a (TRAFFIC, TRANSPORT, Studija 112 i Studija 109) i jedno ključno, otvoreno ispitivanje s jednom skupinom (Studija 11B). Osim toga, CADTH je pregledao dvije produžne studije (PROGRESS i Studija 110) i studiju s jednom skupinom provedenu na pacijentima s teškom plućnom bolešću (Studija 106).

Studije TRAFFIC i TRANSPORT uključivale su pacijente koji su imali najmanje 12 godina i imali su blagu do umjerenu plućnu bolest u vrijeme probira. Obje su studije pokazale da je 24 tjedno liječenje s L400/IVA bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjima ppFEV1 (apsolutni porast od 2,6% do 3,0% i relativan porast od 4,3% do 4,5%). Proizvođač je proveo podudarnu kohortnu analizu s registrom koja je pokazala da je nagib pada plućne funkcije smanjen u pacijenata koji su liječeni s L400/IVA u studiji PROGRESS u usporedbi s podudarnom skupinom pacijenata iz američkog registra CF (-1,33% vs. -2,29% godišnje tijekom dvogodišnjeg razdoblja).

Zbog ograničenja u analizi, zabrinutosti u vezi usporedivosti pacijenata iz kliničkih ispitivanja i onih iz registra, te pitanja povezanosti s generalizacijom stanja pacijenata u registru SAD-a s kanadskim pacijentima s CF, neizvjesno je bi li liječenje s L400/IVA imalo sličan utjecaj na stopu pada funkcije pluća u kanadskih pacijenata.

U usporedbi s placebo, L400/IVA je pokazao klinički značajno smanjenje broja i ozbiljnosti plućnih egzacerbacija u bolesnika od 12 godina i starijih, uključujući one koji su zahtijevali hospitalizaciju i liječenje iv. antibioticima, ali nije bilo moguće zaključiti o statističkoj značajnosti ovih ishoda u studijama TRAFFIC i TRANSPORT zbog neuspjeha hijerarhijskog statističkog ispitivanja na ishodu višeg reda.

Postojala je nekonzistentnost u rezultatima za promjene u BMI, pri čemu je statistička značajnost dokazana u samo jednom od ispitivanja (TRANSPORT); međutim, unaprijed planirana zbirna analiza pokazala je da je liječenje s L400/IVA povezano s poboljšanjem BMI, iako je veličina poboljšanja bila neizvjesnog kliničkog značaja. Liječenje s L400/IVA nije bilo povezano sa statistički značajnim ili klinički značajnim poboljšanjima u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem nakon 24 tjedna. Liječenje s L400/IVA pokazalo je slične učinke na ppFEV1, BMI i plućna pogoršanja u pacijenata koji su primali placebo u TRAFFIC i TRANSPORT i bili su prevedeni na L400/IVA u studiji PROGRESS.

U bolesnika u dobi od 6 do 11 godina, L200/IVA bio je povezan sa statistički značajnim poboljšanjem LCI2,5 u usporedbi s placebo nakon 24 tjedna liječenja (apsolutno smanjenje od -1,09). Kliničko značenje ovog nalaza je neizvjesno jer za ovaj ishod nije utvrđena minimalna klinički važna razlika i trenutno se ne koristi u kanadskoj kliničkoj praksi. Liječenje s L200/IVA rezultiralo je poboljšanjem u ppFEV1 nakon 24 tjedna liječenja u usporedbi s placebo (2,4%); međutim, klinički značaj ovog rezultata je nesiguran. Liječenje s L200/IVA nije bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjima nutritivnih ishoda (tj. BMI, z rezultat BMI za dob, težina, z rezultat težina prema dobi, z rezultat visina ili visina za dob), stopa plućnih egzacerbacija ili respiratorna domena CFQ-R u usporedbi s placebo. Nijedan od sekundarnih ishoda u Studiji 109 nije prilagođen za umnožavanje.

Lijekovi L400/IVA i L200/IVA općenito su se dobro podnosili u ispitivanoj populaciji s više od 95% pacijenata liječenih LUM/IVA koji su završili razdoblja liječenja od 24 tjedna. U pacijenata u dobi od 12 godina i starijih, L400/IVA bio je povezan s povećanom učestalošću respiratornih nuspojava (npr. dispneja i abnormalno disanje) u usporedbi s placebo; međutim, ti su događaji tipično bili blage do umjerene težine i dogodili su se ubrzo nakon početka liječenja. Pacijenti u dobi od 6 do 11 godina liječeni s L200/IVA imali su manje respiratornih nuspojava u usporedbi sa starijim pacijentima, vjerojatno zbog bolje funkcije pluća na početku.

## Kaftrio

### 1. Europska agencija za lijekove, 2021

#### Koristi od lijeka Kaftrio utvrđene u ispitivanjima

Lijek Kaftrio u kombinaciji s ivakaftorom bio je učinkovit u poboljšavanju funkcije pluća u dvama glavnim ispitivanjima u koja su bili uključeni bolesnici s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina. Glavno mjerilo učinkovitosti bio je ppFEV1, tj. najveća količina zraka koju osoba može izdahnuti u sekundi, u usporedbi s vrijednostima zabilježenima u prosječne osobe sličnih osobina (kao što su dob, visina i spol). U tim ispitivanjima bolesnici su započeli s prosječnim vrijednostima na razini od 60 do 68 % vrijednosti zabilježenih u prosječne zdrave osobe.

Prvo je ispitivanje uključivalo 403 bolesnika s mutacijom *F508del* i drugom vrstom mutacije poznatom kao mutacija „minimalne funkcije“. Nakon 24 tjedna liječenja bolesnici koji su uzimali lijekove Kaftrio i ivakaftor imali su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV1 od 13,9 postotnih bodova u usporedbi sa smanjenjem od 0,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali placebo.

U drugom ispitivanju, u koje je bilo uključeno 107 bolesnika s mutacijom *F508del* naslijeđenom od oba roditelja, bolesnici koji su uzimali lijek Kaftrio s ivakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV1 od 10,4 postotna boda, u odnosu na povećanje od 0,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali samo kombinaciju ivakaftora i tezakaftora.

Treće je ispitivanje uključivalo 258 bolesnika s mutacijom *F508del* i jednu od mutacija koja uzrokuje bilo protočnu ili ostatnu aktivnost CFTR-a (druge dvije vrste mutacija). U bolesnika koji su uzimali lijek Kaftrio s ivakaftorom došlo je do prosječnog povećanja vrijednosti ppFEV1 od 3,7 postotna boda u usporedbi s povećanjem od 0,2 postotna boda u bolesnika koji su uzimali samo ivakaftor ili kombinaciju ivakaftora i tezakaftora.

#### Rizici povezani s lijekom Kaftrio

Najčešće nuspojave lijeka Kaftrio (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba) jesu glavobolja, proljev i infekcija gornjeg dijela dišnog sustava (infekcija nosa i grla). Mogu se pojaviti i osipi koji su ponekad ozbiljni.

#### Zašto je lijek Kaftrio odobren u EU-u?

Kaftrio je učinkovit lijek za bolesnike s cističnom fibrozom koji imaju barem jednu mutaciju *F508del* gena *CFTR*. Ti bolesnici imaju **iznimno nezadovoljenu medicinsku potrebu**. U pogledu sigurnosti primjene, Kaftrio se dobro podnosi. Europska agencija za lijekove stoga je zaključila da koristi od lijeka Kaftrio nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u EU-u.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u tri ispitivanja faze 3. Bolesnici uključeni u navedena ispitivanja bili su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s minimalnom funkcijom (MF), defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR. Klinička procjena primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije provedena u svih bolesnika koji su heterozigoti za mutaciju

*F508del*.

### **Ispitivanje 445-102 (NCT03525444)**

bilo je 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su imali mutaciju *F508del* na jednom alelu i MF mutaciju na drugom alelu.

Bolesnici s cističnom fibrozom morali su imati ili mutacije klase I kod kojih se predviđa da nema proizvodnje proteina CFTR (uključujući tzv. besmislene mutacije (engl. *nonsense*), mutacije u signalnom putu kanonskog oblika koje narušavaju izrezivanje introna (engl. *canonical splice mutations*), i insercije/delecije koje uzrokuju pomak okvira čitanja (engl. *frameshift mutations*) i to male ( $\leq 3$  nukleotida) i nemale ( $> 3$  nukleotida)) ili pogrešne (engl. *missense*) mutacije koje rezultiraju proteinom CFTR koji ne može prenositi ione klorida i ne odgovara na IVA i TEZ/IVA *in vitro*.

Najčešći aleli s minimalnom funkcijom procijenjeni u ispitivanju bili su *G542X*, *W1282X*, *R553X* i *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* i *1898+1G→A*; *3659delC* i *394delTT*; *CFTRdele2,3*; i *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* i *R560T*. Ukupno su bila randomizirana 403 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi: 26,2 godine) koja su primala placebo ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV1 između 40% i 90%. Srednja vrijednost ppFEV1 na početku iznosila je 61,4% (raspon: od 32,3% do 97,1%).

U ispitivanju 445-102 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene ppFEV1 od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna. Liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s placebom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 14,3 postotna boda (95% CI: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena je na prvom pregledu 15. dana i održala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena su bez obzira na dob, početnu vrijednost ppFEV1, spol i zemljopisnu regiju.

U ukupno 18 bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, vrijednost ppFEV1 na početku ispitivanja iznosila je  $< 40$  postotnih bodova. Sigurnost i djelotvornost u toj podskupini bile su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. Srednja vrijednost terapijske razlike između bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i onih koji su primali placebo iznosila je za apsolutnu promjenu u vrijednosti ppFEV1 do 24. tjedna u toj podskupini 18,4 postotna boda (95% CI: 11,5; 25,3).

### **Ispitivanje 445-103 (NCT03525548)**

bilo je 4-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del*. Ukupno 107 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 28,4 godine) primalo je TEZ/IVA u kombinaciji s IVA tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog (engl. *run-in*) razdoblja, nakon čega su bili randomizirani i tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja primali su ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV1 između 40 i 90%. Početna srednja vrijednost ppFEV1, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 60,9% (raspon: 35,0%; 89,0%). Mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV1 u 4. tjednu dvostruko slijepog razdoblja liječenja u odnosu na početnu. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s TEZ/IVA u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 10,0 postotnih bodova (95% CI: 7,4; 12,6;  $P < 0,0001$ ). Poboljšanja ppFEV1 opažena su bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV1 i zemljopisnu regiju.

U *post hoc* analizi bolesnika koji su nedavno primali modulator CFTR-a (N=66) i koji ga nisu primali

(N=41) opaženo je poboljšanje vrijednosti ppFEV1 od 7,8 postotnih bodova (95% CI: 4,8; 10,8) odnosno 13,2 postotna boda (95% CI: 8,5; 17,9).

#### **Ispitivanje 445-104 (NCT04058353)**

bilo je 8-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom, provedeno u bolesnika koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i na drugom alelu imali mutaciju s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću (RF) CFTR.

Ukupno 258 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 37,7 godina) primalo je ili IVA (*F/gating*) ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (*F/RF*) tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog razdoblja, a zatim su bili randomizirani i primali su IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili su ostali na terapiji CFTR modulatorima primjenjenim tijekom uvodnog razdoblja. Bolesnici s genotipom *F/R117H* primali su tijekom uvodnog razdoblja IVA. Početna srednja vrijednost ppFEV1, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 67,6% (raspon: 29,7%; 113,5%). Bolesnici u ispitivanjima 445-102, 445-103 i 445-104 nastavili su primati terapiju za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, dornazu alfa i hipertoničnu fiziološku otopinu), ali su prekinuli svu prethodnu terapiju CFTR modulatorima osim one ispitivanim lijekovima. Bolesnici su imali potvrđenu dijagnozu cistične fibroze. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji su imali plućnu infekciju mikroorganizmima povezanim s bržim propadanjem plućnog statusa, uključujući između ostalog *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus*, ili su imali odstupanja rezultata pretrage jetrene funkcije na probiru (ALT, AST, ALP, GGT  $\geq 3$  x GGN ili ukupni bilirubin  $\geq 2$  x GGN). Bolesnici iz ispitivanja 445-102, 445-103 i 445-104 mogli su prijeći u 96-tjedni otvoreni produžetak ispitivanja.

U ispitivanju 445-104 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV1 u 8. tjednu u odnosu na početnu, unutar skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 3,7 postotnih bodova (95% CI: 2,8; 4,6;  $P < 0,0001$ ) u odnosu na početnu vrijednost. Ukupno poboljšanje ppFEV1 opaženo je bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV1, zemljopisnu regiju i genotipove (*F/gating* ili *F/RF*).

U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/gating*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N=50) i IVA (N=45) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV1 iznosila je 5,8 postotnih bodova (95% CI: 3,5; 8,0). U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/RF*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N=82) i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (N=81) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV1 iznosila je 2,0 postotna boda (95% CI: 0,5; 3,4). U podskupinama s genotipom *F/gating* i *F/RF*, poboljšanje vrijednosti klorida u znoju i rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R podudarali su se s ukupnim rezultatima.

#### **Ispitivanje 445-105 (NCT03525574)**

U tijeku je otvoreni 96-tjedni produžetak ispitivanja radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103. U ovom otvorenom produžetku ispitivanja svi su bolesnici primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Kada su bolesnici koji su prešli iz ispitivanja 445-102 (N=400) i ispitivanja 445-103 (N=107) završili posljednji pregled u 24. tjednu u ispitivanju 445-105, provedena je međuanaliza djelotvornosti.

Bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del* koji su u ispitivanju 445-103 primali IVA/TEZ/ELX u



kombinaciji s IVA i koji su nastavili s tim liječenjem u ispitivanju 445-105, pokazali su održana poboljšanja vrijednosti ppFEV1, u rezultatu respiratorne domene upitnika CFQ-R i vrijednosti klorida u znoju do 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105). Ishodi za stopu događaja plućnih egzacerbacija na godišnjoj razini do kraja 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105) i ITM te ITM-z rezultat u 28 tjedana kumulativnog liječenja (u 24. tjednu u ispitivanju 445-105), bili su u skladu s onima u bolesnika s genotipovima ispitivanim u ispitivanju 445-102.

## **2. National Institute for Health and Care Excellence**

### **Ugovor o prikupljanju podataka (NHS England, proizvođač, UK Cystic Fibrosis Trust i NICE), studeni, 2019.**

Ovaj se ugovor odnosi na liječenje pacijenata s cističnom fibrozom s:

- Ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom (Kaftrio®) u kombinaciji s ivakaftorom za pacijente homozigote za mutaciju F508del ili heterozigote za F508del s mutacijom “minimalne funkcije”.
- Tezakaftorom i ivakaftorom (Symkevi®) u kombinaciji s ivakaftorom za pacijente homozigote za F508del mutaciju ili koji su heterozigoti mutacija F508del s mutacijom ostatne funkcije ili specificiranim rjeđim mutacijama.
- Lumakaftorom i ivakaftorom (Orkambi®) za pacijente homozigote za mutaciju F508del.
- Ivakaftorom (Kalydeco®) za pacijente sa specificiranim “gating” (otvaranje i zatvaranje kanala) ili rjeđim mutacijama ili R117H mutacijom.

### **Područja kliničke nesigurnosti**

#### **(lumakaftor/ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor)**

Sljedeće ključne kliničke nesigurnosti koje treba riješiti ovim Ugovorom identificirane su iz izvorne procjene lumakaftora/ivakaftora (NICE TA398) i preporuka koje je dao NICE-ov neovisni centar za vanjsku procjenu. Navedene nesigurnosti primjenjuju se na lumakaftor/ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor:

- dugotrajni (više od 1 godine) učinci liječenja na apsolutni ppFEV1
- utjecaj liječenja na pad funkcije pluća\*†
- stope prekida Vertex terapija i razlozi za prekid\*
- stope usklađenosti Vertex terapija\*
- usporedni rezultati za različite težine bolesti
- usporedni troškovi puta liječenja\*

- utjecaj na kvalitetu života pacijenta\* † i njegovatelja, uključujući razlike povezane s dobi pacijenata
- stopa plućnih egzacerbacija\*†.

*\* označava stavke podataka koje su korištene u ekonomskom modelu za TA398.*

*† označava da su se u kontekstu procjene TA398 te nesigurnosti odnosile na relativni učinak u usporedbi s drugim tretmanima ili standardom skrbi.*

### **Izvori podataka**

Podaci će se prikupljati od pacijenata koji započinju ili primaju liječenje ivakaftorom, lumakaftorom/ivakaftorom, tezakaftorom/ivakaftorom i ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom tijekom trajanja ovog Ugovora i pacijenata koji su započeli liječenje ivakaftorom, lumakaftorom/ivakaftorom, tezakaftorom i ivakaftorom i ivakaftorom /tezakaftorom/elexakaftorom prije ovog Ugovora kao dio Vertexove sheme milosrdnog pristupa (koja se naziva "Program za upravljani pristup", engl. Managed Access Programme ili MAP). Pacijente koji prekinu liječenje tijekom ovog vremena također će se pratiti zbog pogoršanja bolesti i podržavati drugim kliničkim mjerama.

#### **Primarni izvor**

Podaci iz stvarnog svijeta koje je prikupio UK Registar cistične fibroze.

#### **Sekundarni izvori**

- Podaci o ljekarnama za kućnu dostavu radi informiranja o stopama suradljivosti pacijenata (sastavio Vertex).

- Vertex-ova studija o kvaliteti života – u Velikoj Britaniji prikuplja QoL podatke od pacijenata i njegovatelja.

- Tekuća klinička ispitivanja: VX 18 445-104; VX 17 445-105; VX18 445-109.

## 5. Troškovi i ekonomske analize

### 5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina. U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. CEA ili analiza troška i probitaka, engl. CUA), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. Budget Impact Analysis, BIA.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu CEA i CUA, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA) -*

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

*trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2*

ICER = -----

*Ishod (učinak) intervencije 1 - ishod intervencije 2*

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA koristiti tzv. granicu troškovna učinkovitosti. ICER se uspoređuje s određenom granicom troškovna učinkovitosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

*trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2*

$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$

*ishod intervencije 1 - ishod intervencije 2*

gdje  $v$  označava prag troškovna učinkovitosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica troškovna učinkovitosti (engl. ICER treshold).

*Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

*trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2*

$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$

*QALY 1 - QALY 2*

## 5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

### Kalydeco

#### 1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013

##### Troškovi i troškovna učinkovitost

Proizvođač je dostavio analizu troška i probitka (engl. cost utility) iz usporedbe ivakaftora plus standard skrbi (engl. standard of care, SoC) sa samim standardom skrbi. Pritom se standard skrbi mogao sastojati od tobramicina, pankrelipaze, dornaze alfa, azitromicina ili salbutamola. Ekonomski podatak temeljio se na modelu individualnog pacijenta gdje se pacijenti prate tijekom života (do 80 godina). Pretpostavlja se da je preživljavanje funkcija dobi, spola, postotka predviđenog FEV1, dostatnosti gušterače, tjelesne težine prema dobi, egzacerbacija, postojanja dijabetesa i anamneze zaraze sa *Staphylococcus aureus* ili *Burkholderia cepacia*.

Pretpostavljeno je da liječenje ivakaftorom utječe na postotak predviđenog FEV1, težinu prema dobi i plućna pogoršanja. Proizvođač je pretpostavio da je ivakaftor bio povezan s poboljšanjem FEV1 za oko 10% i da će se to poboljšanje zadržati tijekom života pacijenta. Za pacijente koji nisu primali ivakaftor, pretpostavljeno je da će se postotak predviđenog FEV1 smanjiti za 1% ili 2% godišnje. Osim toga, pretpostavlja se da su pacijenti koji su primali ivakaftor dobili na težini i imali smanjeni broj plućnih egzacerbacija. Proizvođač je izvijestio da je ivakaftor plus standardna skrb doveo do povećanja od 4,6 život-godina i 4,6 QALY-a uz inkrementalni trošak od 3,2 milijuna \$, u usporedbi sa standardnom skrbi. Povećani trošak po postignutoj godina-život i postignutom QALY bili su ~ 700.000 \$.

##### U ekonomskoj procjeni uočena su brojna ograničenja:

- Rezultati su se temeljili na medijanu, a ne na srednjim vrijednostima.
- Pretpostavka da se postotak predviđenog FEV1 nakon 48 tjedana održava s ivakaftorom predstavlja zbunjujući čimbenik u korist ivakaftora.
- Nisu pružena opravdanja za pretpostavke koje se odnose na pad FEV1 i tjelesne težine pacijenta.
- Pretpostavka da će se troškovi ivakaftora smanjiti za 90% 2026. nije primjerena.
- U izvođenju troškova i probitaka korištenih u modelu je uočen nedostatak transparentnosti.

Ponovna analiza je bila temeljena na alternativnim pretpostavkama (korištenje prosjeka umjesto medijana; isti godišnji pad u postotku predviđenog FEV1 za ivakaftor i SoC - standardnu skrb; konzervativnije procjene troškova; bez smanjenja cijene ivakaftora nakon 2026. godine; i pad probitka od 0,001 godišnje) i rezultirala je povećanjem troškova po QALY -u od ~ 2 milijuna \$ za ivakaftor plus SoC u usporedbi samo sa SoC. Procjena troška po QALY-u mogla bi premašiti 9 milijuna \$, koristeći sve gore navedene revidirane pretpostavke, sa smanjenjem učinaka liječenja tijekom 10-godišnjeg vremenskog horizonta.

**Dnevni troškovi ivakaftora su 840 \$ (150 mg dva puta dnevno) ili 306.600 \$ godišnje.**

## 2. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Irska, 2013.

Ekonomski dosje bio je analiza troška i probitka koja je uspoređivala ivakaftor plus standard skrbi (SOC) u pacijenata s CF u dobi od 6 godina i više s mutacijom G551D. Konstruirana je simulacija na razini pacijenta za procjenu kliničkih ishoda i troškova u ovoj populaciji pacijenata. Ekonomski model je koristio podatke na razini pacijenata iz kliničkih ispitivanja (STRIVE i ENVISION), a skupina za pregled je bila zadovoljna s primjerenom reprezentativnošću za irsku populaciju. Perspektiva analize bila je perspektiva irskog osiguravatelja zdravstvene zaštite - Health Service Executive (HSE), a ishodi su bili procijenjeni za životno razdoblje.

Bila su predstavljena tri scenarija. Analiza osnovnog slučaja je pretpostavila da je postotak predviđenog FEV1 kod pacijenata liječenih ivakaftorom tijekom vremena ostao stabilan, dok je za pacijente na placebo pao. Pregledna skupina je smatrala da je to precjenjivanje koristi ivakaftora. U drugom scenariju je nagib FEV1 krivulje za skupinu ivakaftora s vremenom bio modeliran na 50% standarda skrbi, a u trećem scenariju je nagib FEV1 s vremenom bio postavljen identično standardu skrbi, a jedina korist ivakaftora bila je neposredno apsolutno povećanje u FEV1 od približno 10%. Glavni pokretač procijenjenog učinka ivakaftora na preživljavanje bila je **razlika u postotku predviđene progresije FEV1** između liječenih skupina.

Skupina za pregled je primijetila nedostatak podataka o dugoročnoj učinkovitosti, posebno u odnosu na korist ivakaftora u održavanju postotka predviđenog FEV1 i smanjenju plućnih egzacerbacija te utjecaj na stope preživljavanja. Ekonomski model je bio potkrijepljen pretpostavkom da je ivakaftor produžio život pacijentu s cističnom fibrozom (tj. prepolovio rizik od smrti). Analiza ove ekstrapolacije temelji se na brojnim objavljenim modelima predviđanja. Model progresije bolesti predviđa da će medijan preživljenja za pacijenta liječenog ivakaftorom biti 29,2 godine duže kao posljedica uzimanja lijeka.

Vrijednosti probitaka izmjerene prema FEV1 kategoriji bile su: normalna ( $\geq 90\%$ ) 0,97; blage (70-89%) 0,95; umjerena (40-69%) 0,93 i teška ( $< 40\%$ ) 0,91. Skupina za pregled je primijetila male promjene između ovih stadija težine ugroženosti plućne funkcije. U odnosu na troškove, bilo je teško procijeniti raspršene troškove za model jer oni nisu bili prikazani na ovaj način.

Osnovni dodatni troškovi bili su procijenjeni na 2,533,637€, a inkrementalni QALY bio je 5,64 što daje ICER od 449,035 €/QALY. U smislu dobivenih životnih godina (engl. life years gained, LYG) ICER je procijenjen na 443,825 €/LYG. Grupa za pregled smatrala je osnovni slučaj optimističnim scenarijem jer postoje ograničeni podaci o dugoročnim ishodima (96 tjedana za odrasle i 72 tjedna za djecu). Inkrementalni troškovi povezani s konzervativnim scenarijem bili su 2 456 033 €, a inkrementalni QALYs 2,9 dajući procijenjeni ICER od 855,437 €/QALY. Ovaj scenarij pretpostavlja da nagib postotka predviđenog FEV1 u odnosu na dob opada istom brzinom kao i kod standardne skrbi, a pretpostavlja se da je jedina korist ivakaftora trenutni odgovor u predviđenom FEV1% od približno 10%. Na temelju dostupnih podataka ova bi pretpostavka omogućila najveću nesigurnost povezanu s podacima kliničkog ispitivanja.

Skupina za reviziju je smatrala je da se nesigurnost nije adekvatno objasnila pružanjem ograničene jednosmjerne analize osjetljivosti i nedostatkom probabilističke analize osjetljivosti (engl. probabilistic sensitivity analysis, PSA). Umjesto PSA, tvrtka je podnijela daljnju analizu osjetljivosti u kojoj je kohorta iz kliničkih ispitivanja korištena za stvaranje novog skupa podataka korištenjem tzv.

bootstrappinga. Bili su prikazani medijan i prosjek dobitaka preostalih godina života. Replikacija je proizvela samo različite osnovne demografske podatke i nije mijenjala sve ostale inpute za model. Revizorska skupina ne prihvaća da ova metoda u potpunosti istražuje nesigurnost i da bi trebala pregledati PSA na mjestima gdje su prikazani intervali za svaki varirani parametar. Nadalje, nije prikazana krivulja prihvatljivosti troškovne učinkovitosti (engl. cost-effectiveness acceptability curve, CEAC).

Ivakaftor je novi lijek za pacijente s cističnom fibrozom s genotipom G551D koji je, prema dostavljenom dosjeu, prisutan u približno 11,6% irske populacije pacijenata s CF-om. Po godišnjoj cijeni od 234.804 € po pacijentu, procijenili smo utjecaj na proračun za 113-120 pacijenata, kako bi se uvrstili i pacijente koji nisu genotipizirani i promjene do 2010. Na temelju ovih brojki i uz pretpostavku da će svi podobni pacijenti započeti liječenje, bruto godišnji utjecaj na proračun kreće se od 26,532,852 do 28,176,480 EUR. Naknade veleprodaje na ovaj utjecaj na proračun kreću se od 2.122.628 do 2.254.118 €, a naknade za skrb za pacijente bit će u rasponu od 6.838 do 7.262€. Tvrtka je predstavila veće procjene broja pacijenata; u 2013. se procijenjeni 121 pacijent u 2017. povećao na 125 pacijenata. Ako se uključe i kompenzacije troškova, tvrtka procjenjuje da će godišnji neto utjecaj na proračun u 2013. biti 28,172,303€ koji će se povećati na 28,883,659€ u 2017. godini.

Omjeri razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (**ICER**) za ivakaftor plus standardna skrb vs. samo standardna skrb kretali su se od 449,035€/QALY do 855,437€/QALY. Ovi ICER-ovi **znatno su iznad praga od 45,000€/QALY**. Iako ivakaftor može predstavljati inovaciju u liječenju pacijenata s cističnom fibrozom, **postoje značajne nesigurnosti, uključujući nepostojanje dugoročnih podataka o zdravstvenim ishodima.**

S obzirom na vrlo visoke troškove nabavke lijeka, značajan utjecaj na proračun, nedostatak dugoročnih kliničkih podataka i činjenicu da tvrtka nije uspjela dokazati troškovnu učinkovitost ivakaftora, **ne možemo preporučiti nadoknadu za ivakaftora po podnesenoj cijeni od 234.804 € po pacijentu godišnje.** Mehanizam kao što je shema podjele rizika zasnovana na učinku i/ili značajno smanjenje cijene mogao bi olakšati pristup liječenju ivakaftorom za pacijente s cističnom fibrozom s mutacijom G551D CFTR.

## Orkambi

### 1. Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019

#### Sažetak usporednih zdravstvenih ekonomskih dokaza Orkambi

Prikazana je analiza troška i probitka (engl. cost-utility) koja je uspoređivala lumakaftor-ivakaftor plus standarda skrb (engl. standard of care, SoC) u usporedbi sa samom standardnom skrbi u pacijenata s cističnom fibrozom u dobi od 2 godine i starijih koji su homozigoti za mutaciju F508del. Predstavljen je tranzicijski model mikrosimulacije pojedinačnog pacijenta, koji prati napredovanje cistične fibroze i učinak liječenja tijekom vremena. Analiza je usvojila perspektivu zdravstvene i socijalne skrbi i cjeloživotni horizont, što je razumno s obzirom na prirodu bolesti. Model je simulirao dvije kohorte s identičnim osnovnim karakteristikama, dobivene od pojedinačnih osnovnih podataka na razini pacijenta prikupljenim u kliničkim studijama lumakaftora-ivakaftora. Predviđanja preživljavanja temeljila su se na Coxovom modelu proporcionalnih rizika koji preživljavanje povezuje s devet karakteristika pacijenata s cističnom fibrozom: dob, spol, ppFEV1, godišnji broj plućnih egzacerbacija, respiratorne infekcije, dijabetes povezan s CF (engl. CF-related diabetes, CFRD), z-ocjena - težina prema dobi i stanje dostatnosti gušterače. Vrijednosti za ovih devet karakteristika dodijeljene su na početku svakom pacijentu i ažurirane sa svakim ciklusom kako bi se dala individualna predviđanja smrti.

Razlike u preživljavanju među pacijentima između kohorti liječenja bile su uzrokovane utjecajem lumakaftor-ivakaftora na ppFEV1, godišnjim plućnim egzacerbacijama i z-ocjenom težine za dob. Spol, status respiratorne infekcije i stanje dostatnosti gušterače nisu se vremenom mijenjali od početnih vrijednosti, ali su se dob i status dijabetesa povezanog s CF (engl. CF related diabetes, CFRD) ažurirali u svakom ciklusu. Primarni izvor podataka za pacijente u dobi od 12 godina i starijih bili su iz objedinjene (engl. pooled) analize studija TRAFFIC i TRANSPORT. Za pacijente u dobi od 6 - 11 godina, klinički dokazi su dobiveni iz studije 109 i studije 011B. Za pacijente u dobi 2-5 godina nije bilo dostupnih placebo kontroliranih dokaza. Otvorene produžne studije i opažajne studije bazirane na registru također su korištene kao izvori za neke parametre modela. U modelu su praćene i akutne i dugoročne promjene u funkciji pluća. Za dugoročni učinak, u usporedbi s pacijentima samo na standardnoj skrbi, model je pretpostavio smanjenje od 58% godišnjeg pada ppFEV1 od dobi od 6 i više godina za pacijente koji su započeli lumakaftor-ivakaftor u dobi od 2-5 godina i 50% smanjenje ako je liječenje započeto tijekom dobi od 6-11 godina.

Godišnji pad ppFEV1 za pacijente u dobi od 12+ bio je 42% niži od pada kod pacijenata samo na standardnoj skrbi. Iako su podaci EQ5D bili prikupljeni u sklopu studija, tvrtka je bila ocijenila rezultirajuće vrijednosti probitaka nenormalno visokim zbog tzv. response shift phenomenon (fenomena promjene odgovora) koji nastaje zbog prilagodbe pacijenata na dugotrajnu bolest. Model je stoga koristio vrijednosti probitka stratificirane pomoću ppFEV1 izvedene iz presječne opservacijske studije provedene u Velikoj Britaniji u kojoj je 401 odrasli pacijent s CF ispunio CFQ-R, EQ-5D i demografski/klinički anamnestički obrazac. Dodatno, model je primijenio 0,05 povećanja probitka liječenja za pacijente na lumakaftor-ivakaftoru radi uzimanja u obzir poboljšanja kvalitete života zbog drugih čimbenika osim poboljšane respiratorne funkcije. Godišnji trošak lumakaftor-ivakaftora po pacijentu po cijeni s Liste iznosi 104 286 funti. Pristupna shema za pacijenta (engl.



Patient Access Scheme, PAS) bila je predložena od strane tvrtke podnositelja, a Grupa za procjenu PAS-a (PASAG) ocijenila ju je prihvatljivom za provedbu u NHS Scotland.

SMC nije zbog poslovne povjerljivosti u mogućnosti predstaviti procjene troškovne troškovna učinkovitosti s PAS-om koje su služile za donošenje odluke. Kao takve, mogu se prikazati samo troškovi bez PAS-a. Analiza osnovnog slučaja koju je predstavila tvrtka proizvela je inkrementalni omjer troška i učinkovitosti (ICER) od 214.772 £ po kvaliteti prilagođenoj godini života (engl. quality-adjusted life-year, QALY) na temelju cijene s Liste. To proizlazi iz procijenjenog QALY dobitka od 4,33 i procijenjene razlike u troškovima od 930 tisuća funti. Analiza scenarija pokazala je da se ICER smanjio ako je upotreba lumakafator-ivakafatora ograničena na pacijente u dobi od 2 - 11 godina zbog boljih ishoda za koje je pretpostavljeno da su rezultat rane intervencije. ICER je iznosio približno 173 tisuće funti ako je lumakafator-ivakafator započet samo u pacijenata u dobi od 2 godine, a 185 tisuća funti ako je započet samo u pacijenata u dobi od 2-11 godina. Pružen je niz optimističnih analiza scenarija koje su uključivale: primjenu značajnih popusta na troškove liječenja u posljednjih 12 godina kako bi se odrazili generički ulasci na tržište, udvostručenje i utrostručenje 0,05 povećanja korisnosti povezanih s liječenjem, te isključivanje troškova upravljanja bolešću tijekom razdoblja produljenja života. Jednosmjerna analiza osjetljivosti pokazala je da su rezultati najosjetljiviji na diskontne stope troškova i koristi. Rezultati su također bili osjetljivi na povećanje probitka liječenja, stope usklađenosti s liječenjem i vrijednosti probitka stratificirane pomoću ppFEV1. (Tablica 12)

Tablica 12. Analiza osjetljivosti prema cijeni s Liste

Scenarij	ICER (£/QALY)
Base Case	£214,772
Povećanje probitka liječenja 0.10 (bazični slučaj 0.05)	£183,037
Isključivanje troškova upravljanja bolešću tijekom razdoblja produljenja života	£194,819
Korištenje UK CF registry data za izvođenje referentne krivulje preživljavanja u modelu	£217,715
Isključujući učinke liječenja na težina-za-dob score	£218,104
Kontinuirani prekid liječenja nakon 96 tjedana	£227,928
Izostavljanje o dobi ovisnih učinaka liječenja u padu ppFEV1 u mladih pacijenata (pretpostavka smanjenje stope pada za 42% za sve pacijente)	£236,034

*ICER = incremental cost-effectiveness ratio, omjer troška i učinka / QALY = quality-adjusted life-year, kvalitetom prilagođena godina života / ppFEV1 = percent predicted forced expiratory volume in one second, postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi*

## Glavne slabosti ekonomske analize su:

- Nedostaju dokazi koji bi potvrdili učinak lumakaftor-ivakaftora na promjenu bolesti. Dokazi o postojanom učinku liječenja u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih prvenstveno su se temeljili na povijesnoj analizi usklađivanja kohorte, a nije bilo placebom kontroliranih studija za mlađe bolesnike u dobi od 2 do 11 godina.
- Dugoročni utjecaj na plućnu funkciju: Smanjenje dugoročnog pada ppFEV1 u skupini koja je primala terapiju u odnosu na kontrolnu grupu moglo je biti precijenjeno jer je analiza uparivanja prema sklonosti (engl. propensity-matched analysis) iz koje je izveden, uključivala pacijente koji su sudjelovali u tzv. parent III fazi studija, kao i pacijente iz otvorenih produženih studija koji su u parent studijama liječeni placebom. Unatoč pojašnjenju da su analize isključile podatke o ppFEV1 u početnom razdoblju od 21 dana u homozigotne populacije, još uvijek postoji mogućnost preklapanja i precjenjivanja dugoročnog smanjenja pada ppFEV1. Nadalje, nesigurnost u ovom procijenjenom smanjenju dugoročnog pada ppFEV1 se dalje prenosi korištenim metodama uparivanja rezultata prema sklonosti.
- Nije predstavljena alternativna analiza koja bi konzervativno uklonila učinak liječenja na dugoročno smanjenje ppFEV1 kako bi se odgovorilo na neizvjesnosti povezane s ovim aspektom modela. Model je također pretpostavio da će pacijenti koji su započeli s liječenjem u dobi od 2 do 5 godina doživjeti 100% smanjenje ppFEV1 do 6. godine. Analiza osjetljivosti koja je u smanjenju ppFEV1 uklonila učinke liječenja ovisne o dobi kod mladih pacijenata primjenom 42% smanjenja stopa pada za sve pacijente povećala je ICER na 236 tisuća funti.
- Plućna egzacerbacija: Stopa plućnih egzacerbacija je ekstrapolirana na temelju eksponencijalne jednadžbe prema dobi i procijenjenom ppFEV1 iz podataka US CFFPR-a iz 2004. koji pokrivaju više genotipova i možda nisu reprezentativni za modele populacije temeljene na ispitivanju.
- Stopa suradljivosti (engl. compliance) s liječenjem: Na temelju retrospektivne kohortne studije koja je procijenila učinak monoterapije ivakaftorom na korištenje resursa iz analize podataka o naknadama u SAD-u, pretpostavljena je stopa usklađenosti s liječenjem od 80%. Pretpostavlja se da se to prenosi na 20% manje recepata lumakaftor-ivakaftor izdanih škotskim pacijentima u odnosu na punu preporučenu dozu liječenja. Ovo je važna i nesigurna pretpostavka koja u biti primjenjuje popust od 20% na troškove liječenja u skupini liječenja u modelu, dok pretpostavlja da nema promjena u izvedenim zdravstvenim prednostima, pa stoga ima važne implikacije na rezultate. Klinički stručnjaci koje je SMC kontaktirao sugerirali su da je suradljivost kod ovih pacijenata vrlo visoka, a primjena viših stopa uočenih u kliničkim studijama mogla je biti prikladnija. Analiza osjetljivosti je pokazala ICER povećan za približno 250 tisuća funti kada se pretpostavila stopa suradljivosti od 100% za pacijente u dobi od 12+.
- Polazni probitci: tzv. face-validity probitaka korištenih u modelu iz opažajne studije u Velikoj Britaniji može se činiti vjerojatnijom unatoč tome što su ispitanici također podložni promjeni odgovora (engl. response shift). Međutim, ostaje nesigurnost s obzirom na razlike u kliničkim karakteristikama i mješavini genotipa između populacije iz koje su izvedeni i populacije iz modela koja je temeljena na ispitivanju.

*\* Naziva se i logička valjanost, jednostavan je oblik valjanosti u kojem se primjenjuje površnu i subjektivnu procjena mjeri li studija ili test ono što treba mjeriti.*

- Povećanje probitka liječenja: Povećanje probitka specifičnog za liječenje podložno je nesigurnosti. Ovaj prirast probitka vjerojatno će značajno doprinijeti nediskontiranom povećanju QALY dobitka u skupini liječenja modela tijekom života pacijenta. Smanjenje ili uklanjanje prirasta probitka nije testirano kao dio analize osjetljivosti. Odbor je također razmotrio prednosti lumakaftora-ivakaftora u kontekstu modifikatora odluke SMC-a koje se mogu primijeniti pri nalaženju visokih omjera troškovne učinkovitosti i složio se da je kriterij za odsutnost drugih liječenja dokazane koristi zadovoljen. Osim toga, budući da je lumakaftor-ivakaftor lijek siročić, SMC može prihvatiti veću nesigurnost u ekonomskom modelu. Nakon razmatranja svih dostupnih dokaza i rezultata procesa PACE, te nakon primjene odgovarajućih modifikatora SMC-a, **Odbor nije bio u mogućnosti prihvatiti lumakaftor-ivakaftor za upotrebu u NHS Scotland.**

## 2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Orkambi, 2016.

### Troškovna učinkovitost

Technology appraisal guidance [TA398]: 27 /7/ 2016

Cijena lumakaftor-ivakaftora iznosi 8.000 £ po pakiranju od 112 tableta (bez PDV-a; dokazi tvrtke). Cijena jednogodišnjeg tečaja liječenja iznosi 104 000 £ (bez PDV-a). Troškovi se mogu razlikovati u različitim okruženjima zbog dogovorenih popusta pri nabavci.

### Troškovna učinkovitost

Tvrtka je podnijela individualni mikrosimulacijski model na razini pacijenta koji je uspoređivao lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi sa samim standardom skrbi u ljudi od 12 godina i starijih s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju F508del. Tvrtka je prve dvije godine koristila 4 - tjedni ciklus, a nakon toga godišnji. Tvrtka je napravila ekonomsku analizu iz perspektive NHS-a i osobnih socijalnih usluga te odabrala životni horizont. Troškovi i učinci na zdravlje bili su diskontirani po godišnjoj stopi od 3,5% i primijenjena je poluciklična korekcija.

1. Osnovne karakteristike (dob, spol, z-ocjena težine prema dobi i ppFEV1) preuzete su od 1097 osoba iz ispitivanja TRAFFIC i TRANSPORT od kojih su na početku bili dostupni podaci o ppFEV1. Statističke bootstrapping metode korištene su za randomizirano stvaranje grupe od 1.000 ljudi (vidi tablicu 13). Početni dijabetes i status infekcije preuzeti su iz UK Cystic Fibrosis Registry, a za svaku se osobu pretpostavljalo da ima insuficijenciju gušterače. Podaci od svake osobe dvaput su provedeni kroz model tvrtke (jednom za lumakaftor – ivakaftor plus standard skrbi, a jednom samo za standard skrbi). Tvrtka je provela svoj ekonomski model za 6 ponavljanja u skupini od 1000 ljudi i koristila je različite slučajne brojeve za svaku replikaciju.

Tablica 13. Bazalne karakteristike

Karakteristika	Prosjeak ukupne ispitivane populacije (n=1097)	UK Cystic Fibrosis Registry

Karakteristika	Prosjek ukupne ispitivane populacije (n=1097)	UK Cystic Fibrosis Registry
Dob (godine)	25.5	19.6
Muški spol	50.6%	Nije izvješteno
BMI	21.2	Nije izvješteno
Postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi (ppFEV <sub>1</sub> )	60.6%	75%

Preživljenje je procijenjeno korištenjem dvodjelnog izračuna u modelu tvrtke:

- Prvo, dobna pozadinska smrtnost je bila izvedena iz podataka UK Cystic Fibrosis Registry (2013.). Tvrtka je ugradila niz parametarskih krivulja u Kaplan-Meierovu analizu 6.082 pacijenata s cističnom fibrozom (svih genotipova) podijeljenih u skupine na temelju njihove godine rođenja (u rasponu od 1980. do 2008.). Tvrtka je simulirala podatke na razini pacijenata na temelju digitaliziranih krivulja i broja pacijenata u svakoj skupini koristeći eksponencijalne, generalizirane gama, Gompertzove, log-logističke, log-normalne i Weibull-ove funkcije. Tvrtka je izjavila da krivulje procijenjene iz generaliziranih gama, Gompertzovih i Weibullovih funkcija daju najbolje statističko uklapanje (engl. fit). U analizi osnovnog slučaja tvrtka je koristila Weibull-ovu funkciju jer je smatrala da daje najvažnije dugoročne projekcije preživljavanja na temelju vizualnog pregleda i mišljenja kliničkog stručnjaka (to jest, procijenjeni medijan preživljavanja od 40,8 godina, s približno 0% živih do 80 godina).
- Drugo, dobno specifični mortalitet prilagođen je uzimajući u obzir 9 kliničkih i pacijentovih karakteristika koje je tvrtka smatrala prediktorima preživljavanja na temelju Coxovog modela proporcionalnih rizika objavljenih od Liou i sur. (2001): ppFEV<sub>1</sub>, plućna pogoršanja, dob, spol, z-ocjena težine prema dobi, dostatnost gušterače, dijabetes, infekcija s *Burkholderia cepacia* i *Staphylococcus aureus*. Ove kliničke i pacijentove karakteristike ažurirane su na kraju svakog ciklusa, a nastavno su korištene za prilagodbu temeljne funkcije preživljavanja.

2. Tvrtka je navela da se u njezinom ekonomskom modelu ppFEV<sub>1</sub> kod ljudi koji primaju lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi povećao za 2,8% do 16. tjedna i zadržao se do 24. tjedna, kako bi odražavao promjene uočene u ispitivanjima TRAFFIC i TRANSPORT. Međutim, pretpostavlja se da je ppFEV<sub>1</sub> ljudi koji su primali samo standardnu skrb ostao nepromijenjen tijekom prva 24 tjedna ekonomskog modela tvrtke. **Nakon 24. tjedna u modelu, ppFEV<sub>1</sub> je pao kod osoba koje su primale samo standard skrbi i za osobe koje su primale lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi.** Pad ppFEV<sub>1</sub> ovisio je o dobi samo za standardnu skrb, temeljem velike opservacijske studije u SAD -u i Kanadi na 4.161 odrasloj osobi i 1.359 djece. Pad ppFEV<sub>1</sub> nije ovisio o dobi za lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi temeljem studija TRAFFIC, TRANSPORT i PROGRESS koristeći analizu mješovitog

modela (vidi tablicu 14). Tvrtka je navela da uključuje i donju granicu ppFEV1 od 15% kako bi se izbjegle nerealno niske vrijednosti. Model tvrtke također je uključivao plućna pogoršanja koja su zahtijevala intravenozne antibiotike i hospitalizaciju, te je modelirao BMI osobe na temelju z-ocjene težine prema dobi pomoću podataka iz TRAFFIC i TRANSPORT (vidi tablicu 14). Tvrtka je također pretpostavila da je 24,7% ljudi s ppFEV1 ispod 30% imalo transplantaciju pluća. Pretpostavljeno je da je smrtnost nakon transplantacije pluća 15,2% u prvoj godini, te 6,1% u svakoj sljedećoj godini na temelju 6766 odraslih osoba s cističnom fibrozom u Velikoj Britaniji kojima su transplantirana pluća između 1990. i 2012. godine.

Tablica 14. Sažetak inputa od strane tvrtke (ppFEV<sub>1</sub>, egzarcerbacija i z-ocjena težina-za dob

Input		LUM–IVA plus standardna skrb	Standardna skrb
ppFEV <sub>1</sub>	Od tjedna 16–24	Bazalno +2.8%	Bazalno
	Godišnja promjena nakon 24. tjedna	Dob <18: –0.68% Dob 18–24: –0.68% Dob ≥25: –0.68%	Dob <18: –2.34% Dob 18–24: –1.92% Dob ≥25: –1.45%
Godišnja stopa plućnih egzarcerbacija		Predviđen, uvjetovan ppFEV <sub>1</sub> i dobi, multipliciran s 0.442	Predviđen, uvjetovan ppFEV <sub>1</sub> i dobi
Z-ocjena težina-za dob	Prva 24 tjedna	Bazalno +0.068	Bazalno
	Nakon 24 tjedna		
<p><i>Skraćenice: LUM–IVA, lumakaftor–ivakaftor; ppFEV<sub>1</sub>, postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj selundi</i></p>			

3. Troškovi za lumakaftor ivakaftor temeljili su se na cijeni s Liste (2000 £ tjedno) i pretpostavljalo se da će se smanjiti za 89% nakon 12 godina zbog isteka patenta. U ekonomskom modelu tvrtke, oko 6,8% ljudi koji su primali lumakaftor-ivakaftor je prekinulo liječenje tijekom prva 24 tjedna kako bi se odražavalo stanje iz studija TRAFFIC i TRANSPORT, a nakon 24 tjedna njihov ppFEV1 se je smanjio po stopi procjenjenoj samo za standard skrbi. Tvrtka je pretpostavila da nakon 24 tjedna nije više bilo ljudi koji su prestali s liječenjem lumakaftor-ivakaftorom. Uključena je stopa pridržavanja od 90% za lumakaftor -ivakaftor, ali napominje se da je stopa pridržavanja za terapiju u ispitivanjima bila 96,5%. Troškovi tvrtke za liječenje cistične fibroze ovisili su o plućnoj funkciji i temeljili su se na retrospektivnoj 24-mjesečnoj studiji u 8 britanskih specijalističkih centara na 200 ljudi s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju F508del. Pretpostavljalo se da će se troškovi hospitalizacije za plućna pogoršanja smanjiti za 61% kod osoba koje primaju lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi, na temelju omjera učestalosti plućnih egzarcerbacija koje zahtijevaju hospitalizaciju u studijama TRAFFIC i TRANSPORT. Tvrtka je uključila nuspojave koje su bile prijavljene u više od 5% ljudi koji su

primali lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi u usporedbi sa samim standardom skrbi, što je koštalo kao posjet liječniku opće prakse. Uključeni su i troškovi povezani s transplantacijom pluća i praćenjem (testovi funkcije jetre).

4. Za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem u ekonomskom modelu, tvrtka je koristila multivarijantnu “mixed-model repeated measures” regresijsku analizu za modeliranje odnosa između EQ 5D vrijednosti probitka, funkcije pluća (ppFEV1) i plućnih egzacerbacija prijavljenih u TRAFFIC i TRANSPORT-u. Stoga je probitak za određenog pacijenta varirao tijekom vremenskog horizonta ekonomskog modela tvrtke. Tvrtka nije primijenila nikakva smanjenja probitka za nuspojave osim plućnih egzacerbacija. Vrijednosti probitka za transplantaciju pluća preuzete su iz Whitinga i sur. (2014.), a prosječni ponderirani probitak za ljude nakon transplantacije procijenjen je na 0,81.

3. Tablica 15. prikazuje sažetak tvrtkinog osnovnog slučaja i probabilističkih rezultata troškovne učinkovitosti za lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi u usporedbi samo sa standardom skrbi. Tablica 16. prikazuje sažetak zdravstvenih ishoda predviđenih analizom osnovnog slučaja tvrtke.

Tablica 15. Sažetak tvrtkinog osnovnog slučaja i probabilističkih rezultata

	LUM–IVA plus standardna skrb	Standardna skrb	Povećanje
<b>Analiza osnovnog slučaja</b>			
Godine života	13.78	10.32	3.46
QALYs	12.38	8.92	3.45
Troškovi	£1,131,202	£377,632	£753,570
ICER (£/QALY)			£218,248
<b>Probabilistička analiza osjetljivosti</b>			
Godine života	13.82	10.34	3.48
QALYs	12.42	8.94	3.49
Troškovi	£1,125,946	£377,152	£748,794
ICER (£/QALY)			£214,838
<p><i>Skraćenice: ICER, incremental cost-effectiveness ratio - povećani omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije; LUM–IVA, lumakaftor–ivakaftor; QALY, quality-adjusted life year – kvalitetom prilagođena godina života.</i></p>			

Tablica 16. Sažetak zdravstvenih ishoda predviđenih analizom osnovnog slučaja tvrtke

Ishod	LUM–IVA plus standardna skrb	Standardna skrb	Povećanje
Projicirani medijan preživljenja (godine)	43.84	36.15	7.69
Nediskontirane godine života	24.52	15.05	9.47
Srednja ppFEV <sub>1</sub> kumulativna promjena	-13.51	-21.89	8.37
Prosjek godina s ppFEV <sub>1</sub> ≥70%	4.08	1.14	2.94
Prosjek godina s ppFEV <sub>1</sub> 40–70%	17.10	8.84	8.26
Prosjek godina s ppFEV <sub>1</sub> 30–40%	2.58	2.66	-0.08
Prosjek godina s ppFEV <sub>1</sub> <30%	0.77	2.42	-1.65
Godišnja stopa plućnih egzacerbacija	0.46	1.24	-0.78
Postotak osoba s transplantatom pluća	1.82%	6.80%	-4.98%
Prosjek godina do transplantata pluća	46.49	19.34	27.14
<p><i>Skraćenice: ICER, incremental cost-effectiveness ratio - povećani omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije; LUM–IVA, lumakaftor–ivakaftor; ppFEV<sub>1</sub>, postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi.</i></p>			

6. Tvrtka je predstavila rezultate univarijatne analize osjetljivosti i nekoliko scenarija analiza. Analiza univarijatne osjetljivosti sugerirala je da su bazični ICER –i najosjetljiviji na stopu pada ppFEV<sub>1</sub> za lumakaftor-ivakaftor, diskontnu stopu i troškove liječenja cistične fibroze. Tvrtka je predstavila rezultate nekoliko analiza scenarija (tablica 17.) i analiza podgrupa (tablica 18.).

Tablica 17. Analiza scenarija tvrtke

Scenarij	LUM–IVA plus standardna skrb		Standardna skrb		ICER (£/QALY)
Ukupni troškovi	Ukupni QALYs		Ukupni troškovi		Ukupni QALY
Bazični slučaj	£1,131,202	12.38	£377,632	8.92	£218,248

Diskontna stopa 1.5%	£1,381,148	16.56	£467,146	10.83	£159,678
Stopa pada ppFEV1 (LUM–IVA): +20%	£1,121,358	12.04	£377,632	8.92	£238,795
Stopa pada ppFEV1 (LUM–IVA): –20%	£1,140,078	12.76	£377,632	8.92	£199,003
Stopa pada ppFEV1 ( <b>standard skrbi</b> ): Kanadska populacija s CF	£1,131,202	12.38	£350,697	8.07	£181,366
Stopa plućnih egzacerbacija svi događaji	£1,114,588	12.09	£377,632	8.92	£233,018
Vrijednosti probitaka: TRAFFIC i TRANSPORT stratificirani prema ppFEV1	£1,131,202	12.52	£377,633	9.25	£230,769
Vrijednosti probitaka: Tappenden i sur.	£1,131,202	11.09	£377,632	7.97	£241,109
Vrijednosti probitaka: Acaster i sur.	£1,131,202	9.52	£377,632	6.86	£283,458
Prekid liječenja kod stope od 1.9% nakon 24 tjedna	£1,092,338	12.27	£377,633	8.92	£213,910
Krivulja preživljavanja: Gompertz	£939,058	10.00	£292,406	7.18	£228,830
Suradljivost: 96.5%	£1,185,593	12.38	£377,633	8.92	£234,000
<p><i>Skraćenice: ICER, incremental cost-effectiveness ratio - povećani omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije; LUM–IVA, lumakaftor–ivakaftor; ppFEV<sub>1</sub>, postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi; QALY, quality-adjusted life year – kvalitetom prilagođena godina života.</i></p>					



Tablica 18. Analiza podgrupa tvrtke prema bazalnom ppFEV<sub>1</sub>

Podgrupa	LUM–IVA plus standardna skrb		Standardna skrb		ICER (£/QALY)
Ukupni trošak	Ukupni QALY		Ukupni trošak		Ukupni QALY
Bazalni ppFEV <sub>1</sub> >40%	£1,176,340	13.07	£393,337	9.40	£213,336
Bazalni ppFEV <sub>1</sub> <40%	£745,575	5.76	£231,284	4.05	£300,688
Bazalni ppFEV <sub>1</sub> >70%	£1,366,094	17.72	£493,464	13.34	£199,481
Bazalni ppFEV <sub>1</sub> <70%	£1,053,685	10.48	£334,864	7.30	£225,907

*Skrćenice: ICER, incremental cost-effectiveness ratio - povećani omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije; LUM–IVA, lumakaftor–ivakaftor; ppFEV<sub>1</sub>, postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi; QALY, quality-adjusted life year – kvalitetom prilagođena godina života.*

### Komentari grupe za pregled dokaza (engl. Evidence review group) o troškovnoj učinkovitosti

1. ERG je naveo kako se čini da model tvrtke obuhvaća važne značajke cistične fibroze.
2. ERG je naveo da nije moguće usporediti osnovne karakteristike populacije ispitivane od strane tvrtke s podskupinom ljudi uključenom u Cystic Fibrosis Registry koji su homozigoti za mutaciju F508del i s ppFEV<sub>1</sub> od 40–90%. Kao rezultat toga, nije bilo jasno jesu li razlike u prosječnoj dobi i ppFEV<sub>1</sub> posljedica različitih karakteristika među podvrstama cistične fibroze ili su rezultat razlika između populacije iz ispitivanja i relevantne populacije cistične fibroze u Velikoj Britaniji (tablica 13). ERG je nadalje istaknuo da je većina prirodnih anamnestičkih parametara u modelu tvrtke dobivena iz podataka za cijelu populaciju cistične fibroze u Velikoj Britaniji, a ne iz podataka za populaciju s cističnom fibrozom homozigotnom za mutaciju F508del. Stoga je ERG zaključio da se razlike između modelirane i stvarne populacije i učinak koji to može imati na djelotvornost i troškovnu učinkovitost trebaju uzeti u obzir pri tumačenju rezultata tvrtke.
3. ERG je potvrdio da je tvrtka istaknula izazove u procjeni preživljavanja iz Cystic Fibrosis Registry:
  - Postoji pristranost u odabiru ranije rođenih skupina, zbog nedostatka dostupnih podataka praćenja u njihovom životu, što može umjetno povisiti stope preživljavanja.
  - Opaženo preživljavanje u nedavno rođenim skupinama relativno je nesigurno (engl. immature), pa dugoročnu ekstrapolaciju čini potencijalno nepouzdanom.
4. ERG je naglasio da je korištenje apsolutne razlike u ppFEV<sub>1</sub> uprosječeno između mjerenja od 16 tjedana i 24 tjedna bilo povoljnije za lumakaftor-ivakaftor nego li samo za korištenje mjerenja od 24 tjedna.
5. ERG je naveo kako se je bilo pretpostavljalo da će kratkoročne koristi postojati tijekom mnogo dužih vremenskih razdoblja u modelu tvrtke jer se dugoročna korist lumakaftor-ivakaftora na ppFEV<sub>1</sub>

bila temeljila na podacima od 48 tjedana. ERG je nadalje smatrao da upotreba različitih i nerandomiziranih skupova podataka za dugotrajne ekstrapolacije može djelovati kao zbunjujući čimbenik na procjene za svaku terapijsku skupinu.

5. ERG je primijetio da tvrtka nije bila dostavila nijedan dugoročni dokaz koji bi podržao pretpostavke o dobrobiti lumakaftor-ivakaftora na plućna pogoršanja (održavani su toliko dugo dok su ljudi bili na liječenju) i z-ocjena težine prema dobi (održani u preostalom dijelu života osobe, bez obzira na to jesu li prekinuli liječenje). Stoga su oni bili povezani s nesigurnošću.

6. ERG je naglasio da je tvrtka pretpostavila da je utjecaj lumakaftor-ivakaftora na plućna pogoršanja bio neovisan od njegovog učinka na ppFEV1, a ne djelomično uzrokovan njime. ERG je bio svjestan da su klinički stručnjaci tvrtke potvrdili ovu pretpostavku, no je ERG primijetio da je tvrtka riskirala dvostruko uračunavši prednosti liječenja.

6. ERG je smatrao da tvrtka nije dala snažno obrazloženje za pretpostavljeno smanjenje cijena nakon 12 godina. ERG je naveo da su tvrkini troškovi upravljanja bolešću bili uzeti od populacije koja je uključivala ljude s drugačijom mutacijom (G551D), a ne samo s mutacijom F508del kako je specificirala kompanija.

7. ERG je smatrao da pretpostavka tvrtke da kvaliteta života prije transplantacije ovisi samo o ppFEV1 i plućnim egzacerbacijama ne može biti opravdana ako drugi čimbenici povezani s liječenjem utječu na kvalitetu života povezanu sa zdravljem (na primjer, nuspojave s lumakaftorom-ivakaftorom).

8. ERG je istraživao utjecaj primjene konzervativne pretpostavke u ekonomskom modelu tvrtke. Pretpostavka se sastojala u tome da se nakon vremenskog horizonta ispitivanja učinak lumakaftor-ivakaftora na plućna pogoršanja temeljio isključivo na razlikama u ppFEV1. Ova je analiza istraživana prema ERG-ovim procijenjenim inkrementalnim troškovima od 704.645 £ i dobitku u povećanju kvalitetom prilagođene godine života (QALY) od 2.59, s procijenjenim ICER-om od 272.265 £ po dobivenom QALY-u za lumakaftor-ivakaftor plus standard skrbi u usporedbi sa samim standardom skrbi.

9. ERG je također predstavio eksplorativnu analizu koja je uključivala sljedeće promjene (vidi tablicu 19.):

- Postavljanje stope suradljivosti (engl. adherence rate) na 96,5% umjesto na 90%, tako da se ista stopa suradljivosti koristi i za podatke o troškovnoj učinkovitosti i za podatke o troškovima.
- Ljudi bi mogli prekinuti liječenje lumakaftor-ivakaftorom nakon 24 tjedna. Nakon tog vremena, pretpostavljalo se da stopa za ljude koji su prekinuli liječenje iznosi 1,9% godišnje, u skladu sa stopom koju je tvrtka koristila u svojoj analizi scenarija.
- Prosječna apsolutna promjena ppFEV1 od početne vrijednosti temeljila se samo na podacima za 24 tjedna, a ne na prosjeku podataka za 16 tjedana i za 24 tjedna (to jest, zamjena apsolutnog povećanja od 2,8% s apsolutnim povećanjem od 2,45%). Apsolutni porast od 2,45% ERG je procijenio prema grafikonu u podnesku tvrtke koji prikazuje srednju apsolutnu promjenu ppFEV1 od početne vrijednosti u različitim vremenskim točkama ispitivanja.

Tablica 19. Sažetak ERG-ove eksplorativne analize

	<b>LUM–IVA plus standard skrbi</b>	<b>Standard skrbi</b>	<b>Povećanje</b>
Godine života	13.56	10.32	3.24
QALY	12.14	8.92	3.22
Troškovi	£1,092,269	£377,632	£714,637
ICER (£/QALY)	–		£221,992

*Skraćenice: ICER, incremental cost-effectiveness ratio - povećani omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije; LUM–IVA, lumakaftor–ivakaftor; QALY, quality-adjusted life year – kvalitetom prilagođena godina života.*

10. ERG je predstavio analizu osjetljivosti oko pretpostavljenog smanjenja cijena tvrtke koristeći model eksplorativne analize (vidi tablicu 20).

Tablica 20. Sažetak ICER za ERG-ovu analizu osjetljivosti generičkih cijena

		<b>Postotak redukcije cijene za generičke lijekove</b>				
		89%	80%	70% <sup>1</sup>	60% <sup>1</sup>	50% <sup>1</sup>
<b>Vrijeme do dostupnosti generičke alternative</b>	10 godina	£203,100	£215,971	£230,272	£244,573	£258,874
	12 godina	£221,992 <sup>2</sup>	£232,953	£245,132	£257,311	£269,490
	15 godina	£244,675	£253,342	£262,972	£272,602	£282,232
	20 godina	£271,764	£277,692	£284,279	£290,865	£297,452
	Nikada	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Troškovi su bili izračunati ekstrapolacijom troškova iz 89% i 80% scenarija.  
<sup>2</sup> ERG-ova ekstrapolacijska analiza.  
<sup>3</sup> Uklanjanjem sniženja cijene za lumakaftor-ivacaftor se inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti tvrtke tvrtkinog bazičnog slučaja povećao sa 218.248 na 349.337 £ po dobivenom QALY-u.

11. ERG je također predstavio analizu osjetljivosti koja istražuje utjecaj primjene donje i gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti na godišnji pad ppFEV<sub>1</sub> procijenjen od 4. do 48. tjedna u ispitivanjima tvrtke na ljudima koji su u terapiji imali lumakaftor -ivakaftor (vidi tablicu 21).

Tablica 21. Sažetak ERG-ove analize osjetljivosti godišnjeg smanjenja ppFEV<sub>1</sub> u ljudi koji se liječe lumakaftor-ivakaftorom

	LUM-IVA plus standardna skrb	Standardna skrb	Povećanje
<b>Donja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (1.58% ppFEV<sub>1</sub> smanjenje po godini nakon 24 tjedna u ljudi na terapiji lumakaftor-ivakaftor)</b>			
Godine života	11.80	10.32	1.48
QALY	10.41	8.92	1.49
Troškovi	£1,061,163	£377,632	£683,532
ICER (£/QALY)	-		£459,045
<b>Gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (1.58% ppFEV<sub>1</sub> smanjenje po godini nakon 24 tjedna u ljudi na terapiji lumakaftor-ivakaftor)</b>			
Godine života	16.07	10.32	5.76
QALY	14.73	8.92	5.81
Troškovi	£1,164,047	£377,632	£786,415
ICER (£/QALY)	-		£135,464
<p><i>Skraćenice: ICER, incremental cost-effectiveness ratio - povećani omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije; LUM-IVA, lumakaftor-ivakaftor; ppFEV<sub>1</sub>, postotak predviđenog forsiranog izdisajnog volumena u jednoj sekundi; QALY, quality-adjusted life year – kvalitetom prilagođena godina života.</i></p> <p><sup>1</sup> Gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti za godišnji pad ppFEV<sub>1</sub> decline ukazuje na blago poboljšanje s terapijom lumakaftor-ivakaftor.</p>			

### 3. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Irska, srpanj 2020

#### **Troškovna učinkovitost lumakaftora/ivakaftora (Orkambi) za cističnu fibrozu u pacijenata starijih od 12 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del u CFTR genu**

Populacija u ekonomskom modelu odražava terapijsku indikaciju. Intervencija koja se procjenjuje bila je preporučena doza lumakaftora od 400 mg plus ivakaftor od 250 mg oralno, dva puta dnevno, primijenjena kao dodatak trenutnom standardu skrbi. Terapija usporedbe bila je standardna skrb i perspektiva vladinog Health Service Executive.

Troškovna učinkovitost lumakaftor + ivakaftora bila je procijenjena pomoću simulacijskog modela pojedinačnog pacijenta. Kohorta od 1000 pacijenata simulirana je iz pula pacijenata koji su sudjelovali u ispitivanjima TRAFFIC ili TRANSPORT. Polazne karakteristike svakog simuliranog pacijenta bile su one izmjerene kod odgovarajućeg pacijenta u kliničkom ispitivanju. Svaki je pacijent dva puta prolazio kroz model, jednom je liječen lumakaftorom + ivakaftorom + standardom skrbi i jednom je liječen standardnom skrbi. Model se koristi tijekom cijelog života s trajanjem ciklusa od 4 tjedna tijekom prve dvije godine nakon čega slijedi godišnji ciklus. Napredak liječenja ovisio je o karakteristikama pacijenta.

Troškovi i probitci povezani su s funkcijom pluća (ppFEV1), plućnim pogoršanjem i transplantacijom pluća. Pretpostavlja se da lumakaftor + ivakaftor pozitivno utječu na ppFEV1, rizik od plućnih egzacerbacija i z-ocjena tjelesne težine prema dobi. I benefiti implicitno utječu na mortalitet, kvalitetu života i stopu transplantacije pluća. Pozadinska smrtnost pacijenata s CF-om izvedena je iz irskog registra CF (engl. Irish CF registry). Parametarska krivulja bila je uklopljena u kohortu rođenih 1985-2004, a Gompertzova distribucija bila je odabrana na temelju najbolje prilagođenih (engl. best-fit) statistika i kliničkog zaključivanja. Rizik mortaliteta svakog pojedinog pacijenta prilagođen je primjenom Coxovog proporcionalnog modela rizika koji uključuje devet čimbenika rizika koje su identificirali Liou i sur. - ppFEV1, plućna pogoršanja, z-ocjena tjelesne težine prema dobi, dijabetes, određene respiratorne infekcije, insuficijenciju gušterače, dob i spol. Grupa za pregled u NCPE smatrala je strukturu modela prikladnom za modeliranje progresije CF-a u Irskoj. Međutim, sve prednosti liječenja bile su ekstrapolirane na trajanje učinaka nakon ispitivanja, što je unijelo visoku razinu nesigurnosti u model.

Koristeći pretpostavke proizvođača o osnovnim modelima, model procjenjuje inkrementalni QALY dobitak od 2,45 uz inkrementalne troškove od 903,947 € što rezultira povećanim omjerom razlike između troškova i učinkovitosti (ICER) od 369,141 €/QALY. Vjerojatni rezultati bili su slični kod 370.754 €/QALY. Učinci modela uglavnom su posljedica mortaliteta, a procjene da su dobivene godine života povećane na 2,47, rezultat su medijana povećanja ukupnog preživljavanja od 7,4 godine. Scenarij koji preferira NCPE povećao je ICER na 649,624 €/QALY.

Jednosmjerna analiza osjetljivosti istaknula je da je stopa pada terapije lumakaftor + ivakaftorom bila glavni pokretač u analizi. Očekivano, diskontna stopa i troškovi nabavke lijeka također su utjecali na ICER. Probablistička analiza pokazala je malu nesigurnost u pogledu troškova, ali veliku varijabilnost oko inkrementalnih QALY-a. Vjerojatnost da će lumakaftor + ivakaftor biti troškovno učinkovito liječenje bila je 0% do praga troškovne učinkovitosti od 200.000 €/QALY. Odnos cijene i ICER-a

ukazuje na to da bi cijena nabave lijeka morala pasti ispod 30.000 € po pacijentu godišnje kako bi se zadovoljio trenutni prag troškovne učinkovitosti.

### **Utjecaj na proračun**

F508del je najraširenija mutacija CFTR gena i procjenjuje se da je samo oko 505 osoba homozigotno za mutaciju te su stoga potencijalni kandidati za kombiniranu terapiju lumakaftor plus ivakaftor (Orkambi). Veleprodajna cijena za paket uključuje 28-dnevnu opskrbu lumakaftorom + ivakaftorom i iznosi 12 144 €. Godišnji trošak terapijom lumakaftor + ivakaftora iznosi 158.306 € ili 159.050 € uključujući pristojbu za skrb pacijenata. Proizvođač procjenjuje petogodišnji bruto utjecaj terapije lumakaftor + ivakaftora na proračun na 352.281.736 €. Procjena NCPE o petogodišnjem utjecaju na proračun iznosi 391.892.681 €.

### **Zaključak**

Proizvođač nije uspio dokazati troškovnu učinkovitost terapije lumakaftor + ivakaftor (Orkambi) za liječenje pacijenata s cističnom fibrozom u dobi od 12 godina i starijih koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu. Osim toga, utjecaj na proračun je značajan s povezanim oportunitetnim troškovima. Ne preporučuje se nadoknada za troškove liječenjem lumakaftor + ivakaftora (Orkambi) po podnesenoj cijeni.

## Kaftrio

### 1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Preporuka za nadoknadu, 06/2021

**Indikacija: Liječenje cistične fibroze u pacijenata u dobi od 12 godina i starijih koji imaju najmanje jednu F508del mutaciju u CFTR genu.**

Kanadski stručni odbor za lijekove (engl. Canadian Drug Expert Committee, CDEC) preporučuju nadoknadu za liječenje terapijom eleksaftor/tezakaftor/ivakaftor i ivakaftor (ELX/TEZ/IVA) za liječenje pacijenata u dobi od 12 godina i starijih koji imaju najmanje jednu F508del mutaciju u CFTR genu samo ako su ispunjeni uvjeti navedeni u Tablici 22.

Tablica 22. Uvjeti za nadoknadu troškova i razlozi

Uvjet za nadoknadu troškova	Razlog
Inicijacija (uvođenje terapije)	
1. Potvrđena dijagnoza CF s najmanje jednom F508del mutacijom u CFTR genu	Liječenje s ELX/TEZ/IVA pokazalo je dodatnu kliničku korist za pacijente s najmanje jednom F508del mutacijom u CFTR genu, temeljem 4 RCT-a u pacijenata s genotipima F/F, F/MF, F/G i F/RF.
2. Dob 12 godina i stariji	Indikacija odobrena od Health Canada za ELX/TEZ/IVA je ograničena na pacijente od najmanje 12 godina starosti.
3. ppFEV1 ≤ 90%	U sva 4 RCT-a s ELX/TEZ/IVA je zahtijevano da pacijenti imaju ppFEV1 od ≥40% do ≤90% u vrijeme probira. <ul style="list-style-type: none"><li>Podskupina pacijenata bila je uključena s početnim ppFEV1 &lt;40%, a post hoc analize podskupina u Studiji 102 sugerirale su da je liječenje ELX/TEZ/IVA-om rezultiralo klinički značajnim poboljšanjem plućne funkcije ovih pacijenata. Pacijenti s ppFEV1&lt;40% predstavljaju skupinu s teškom bolešću i značajnim nezadovoljenim potrebama za liječenjem.</li><li>Nema dostupnih podataka za procjenu učinkovitosti ELX/TEZ/IVA u bolesnika s početnim ppFEV1&gt; 90%.</li></ul>
4. Bazalna spirometrijska mjerenja FEV1 i FVC moraju biti završena prije uvođenja ELX/TEZ/IVA liječenja.	Za utvrđivanje osnovne funkcije pluća i za izračun ppFEV1.
5. Pacijenti trebaju biti optimizirani najboljom potpornom skrbi, imati stabilnu bolest i ne bi trebali imati neliječene infekcije. Pacijenti ne smiju imati aktivnu egzacerbaciju CF i/ili primati oralnu ili i.v. antibiotsku terapiju ili biti hospitalizirani iz razloga povezanih s CF u vrijeme	U skladu s RCT-ovima koji su provedeni s ELX/TEZ/IVA, pacijentima treba procijeniti ppFEV1 kod optimizacije njihovog funkcionalnog statusa.

započinjanja terapije.	
Obnavljanje terapije	
1. Nadoknada troškova liječenja ELX/TEZ/IVA trebala bi se nastaviti ako je nakon početnih šest mjeseci liječenja zabilježeno poboljšanje ppFEV1 za najmanje 5% u usporedbi s početnim mjerenjima.	ppFEV1 povećan za oko 10% do 14% od bazalnog u 24-tjednim studijama.  Klinički stručnjaci su primijetili da veličina poboljšanja ishoda CF koja bi se smatrala klinički značajnom ovisi o početnom statusu pacijenta. Međutim, za ppFEV1 poboljšanje od najmanje 5% obično bi se smatralo klinički značajnim za većinu pacijenata u kanadskoj kliničkoj praksi.
2. Naknadne procjene za obnavljanje nadoknade troškova trebale bi se odvijati godišnje. Dokumentirano održavanje ppFEV1 veće od 5% u odnosu na početne vrijednosti mora se podastrijeti pri svakoj sljedećoj procjeni radi nastavka nadoknade troškova.	Trajanje studija nije bilo primjereno za utvrđivanje koliko dugo će se održavati učinak liječenja ELX/TEZ/IVA. Godišnja procjena za nastavak nadoknade troškova daje fleksibilnost za prilagođavanje praktičnim izazovima procjene kliničkog odgovora na liječenje, osobito dugoročnih učinaka na funkciju pluća, s obzirom na prirodu CF.
Isključivanje iz terapije	
1. Pacijent je podvrgnut transplantaciji pluća.	Dokazi o uporabi ELX/TEZ/IVA u pacijenata nakon transplantacije pluća su ograničeni, a kanadski klinički stručnjaci su ukazali na to da liječenje treba prekinuti u pacijenata kod kojih su transplantirana pluća.

Uvjet nadoknade troškova	Razlog
Propisivanje	
1. Propisivanje terapije ELX/TEZ/IVA i praćenje odgovora na liječenje treba biti ograničen na specijaliste za liječenje CF.	Njega pacijenata s CF-om je složena je i u Kanadi se vodi kroz specijalizirane klinike za CF.
2. Troškove za liječenje ELX/TEZ/IVA ne treba nadoknaditi u kombinaciji s ostalim CFTR modulatorima.	Nema dokaza o korištenju ELX/TEZ/IVA u kombinaciji s drugim dostupnim CFTR modulatorima.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• ELX/TEZ/IVA je kombinirani proizvod koji sadrži iste aktivne komponente kao Symdeko (TEZ/IVA) i Kalydeco (IVA).</li> <li>• IVA je također komponenta Orkambi-ja (LUM/IVA).</li> </ul>
Cijene	
1. Smanjenje cijene.	ICER za ELX/TEZ/IVA se u usporedbi s najboljom standardnom skrbi kreću u rasponu od 1,067,215 - 1,911,977 \$ po QALY, ovisno o genotipu. Smanjenje cijene od najmanje 90% za ELX/TEZ/IVA se zahtijeva za



	<p>sve genotipove za ELX/TEZ/IVA kako bi se smatrali troškovno učinkovitim kod 50,000 \$ po QALY spremnosti za plaćanje (QUALY WTP) u usporedbi s najboljom potpornom skrbi.</p>
--	--

### Obrazloženje preporuke

Četiri dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) pokazala su da je liječenje s ELX/TEZ/IVA-rezultiralo dodatnom kliničkom koristi za pacijente koji su bili heterozigoti za F508del mutaciju i koji su imali jednu mutaciju minimalne funkcije (F/MF) (Studija 102 [N = 405]); homozigoti za mutaciju F508del (F/F) (Studija 103 [N = 107] i Studija 109 [N = 107]); i heterozigoti za F508del mutaciju i mutaciju rezidualne funkcije (F/RF) ili gating mutaciju (F/G) (Studija 104; N = 259). Studija 102 je pokazala da je, u usporedbi s placebom, 24-tjedno liječenje ELX/TEZ/IVA-om bilo povezano sa statistički značajnim i klinički značajnim poboljšanjima u plućnoj funkciji (povećanje ppFEV1), nutritivnom statusu (povećanje BMI), kvaliteti života povezanoj sa zdravljem (povećanje ocjena u respiratornoj domeni CFQ-R) i smanjena stopa plućnih egzacerbacija, uključujući događaje koji su zahtijevali intravenozne (i.v.) antibiotike i/ili hospitalizaciju za liječenje tjelesne težine. Studije 103, 104 i 109 su pokazale da je prelazak na ELX/TEZ/IVA nakon četiri tjedna liječenja s TEZ/IVA ili IVA bio povezan sa statistički značajnim i klinički značajnim poboljšanjima u ppFEV1 i CFQ-R u usporedbi s ostatkom pacijenata na drugim CFTR-u modulatorima. S obzirom na ukupne dokaze, CDEC je zaključio da je ELX/TEZ/IVA zadovoljio neke od potreba koje su identificirali pacijenti: smanjenje CF egzacerbacija, poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, poboljšanje funkcije pluća i poboljšanje probavnog zdravlja omogućujući ljudima održavanje zdrave tjelesne težine.

Na temelju cijene koju je dostavio sponzor za ELX/TEZ/IVA i javno navedenih cijena za sve ostale troškove lijekova, inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti (ICER) za ELX/TEZ/IVA iznosio je 1.140.840 \$ po kvalitetom prilagođenoj godini života (QALY) u F/F genotipu; 1.150.105 \$ po QALY u F/MF genotipu, 1.911.977 \$ po QALY u F/RF genotipu i 1.067.215 \$ u F/G genotipu u usporedbi s najboljom potpornom skrbi. Za genotip F/G, ELX/TEZ/IVA bio je povezan s ICER 181 718 \$ po QALY u usporedbi s monoterapijom IVA. Na ovim ICER-ovima ELX/TEZ/IVA nije troškovno učinkovit s pragom od 50.000 \$ po QALY spremnosti za plaćanje (engl. willingness to pay, WTP) za pacijente u dobi od 12 godina i starijih s CF koji imaju najmanje jednu F508del mutaciju u CFTR genu. Smanjenje cijene od najmanje 90% je potrebno da bi se ELX/TEZ/IVA smatralo troškovno učinkovitim pri 50.000 \$ po QALY pragu.

## **6. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije**

### **Kalydeco**

#### **1. National Institute for Health Research (NIHR), Velika Britanija, 2014.**

##### **Ciljevi**

Pregled ima za cilj procijeniti kliničku učinkovitost i troškovnu učinkovitost ivakaftora za liječenje CF u pacijenata u dobi od 6 godina i starijih koji imaju najmanje jednu G551D mutaciju u CFTR genu. Cilj je utvrditi kategoriju pacijenata koji će s najvećom vjerojatnosti imati koristi od ivakaftora, procjenjujući razlikuju li se učinci ovisno o težini bolesti i dobi.

##### **Metode**

###### **Metode za procjenu kliničke učinkovitosti**

Napravljena je pretraga deset baza podataka, uključujući MEDLINE i EMBASE, bez ograničenja jezika, datuma ili statusa objave u vremenu od početka do srpnja 2012. Provedene su dodatne pretrage kako bi se identificirale neobjavljene i tekuće studije te su pretraženi relevantni konferencijski zbornici. Bile su prihvatljive studije koje su procjenjivale ivakaftor za liječenje odraslih i djece ( $\geq 6$  godina) s najmanje jednom G551D mutacijom. Primarni ishod bila je funkcija pluća. Za pregled kliničke učinkovitosti uključena su samo randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) s najmanje 3 mjeseca praćenja. Kriteriji su bili ublaženi za razmatranje nuspojava i dugoročnih ishoda ( $> 12$  mjeseci), za što su bile prihvatljive i otvorene studije.

Dvojica recenzenata neovisno su provjerili rezultate pretraživanja. Procjenu uključenosti cijelog teksta, izdvajanje podataka i ocjenu kvalitete proveo je jedan recenzent, a provjerio drugi. Metodološka kvaliteta RCT-a je procijenjena pomoću Cochrane-ovog alata za rizik pristranosti (engl. Cochrane risk of bias tool). Nije bilo dovoljno podataka za provođenje formalne metaanalize. Podaci su bili tabelirani i raspravljani u narativnom pregledu. Dihotomični podaci su bili sažeti kao relativni rizici, a kontinuirani ishodi kao srednje razlike između liječenih skupina zajedno s 95% intervalima pouzdanosti (engl. confidence intervals, CI). Pristranost u objavljivanju (engl. publication bias) nije bila službeno procijenjena zbog vrlo malog broja uključenih ispitivanja.

###### **Metode pregleda troškovne učinkovitosti**

Poduzeto je opsežno pretraživanje više baza podataka kako bi se identificirala literatura koja bi mogla dati podatke za studiju troškovne učinkovitosti ivakaftora. Identificirane su studije troškova, studije probitka i potpune ekonomske procjene, odnosno one koje eksplicitno uspoređuju različite mogućnosti odlučivanja. Studije su bile uključene ako su sadržavale informacije koje su imale potencijal za izvođenje parametara unutar de novo analize troškovne učinkovitosti (informacije o procesima skrbi u okruženju V. Britanije, fokus na CF populaciju, prijavljen dugoročni učinak, nedavni podatci i relevantni ishodi).

##### **Rezultati**

###### **Rezultati pregleda kliničke učinkovitosti**

Tri su studije ispunile kriterije uključivanja: RCT proveden u odraslih (n = 167) ( $\geq 12$  godina) ("studija na odraslima"), RCT proveden u djece (n = 26) (6-11 godina) ("studija na djeci"), te otvorenu produženu studiju kao nastavak dva uključena RCT-a. Sve studije financirao je Vertex Pharmaceuticals, a provedene su u centrima diljem SAD -a, Australije i Europe. Ivakaftor tablete su bile primijenjene u dozi od 150 mg svakih 12 sati. Oba RCT -a trajala su 48 tjedana. Otvorena studija je u tijeku i namjerava se provoditi 96 tjedana. Rizikom od pristranosti je u studiji na odraslima ocijenjen niskim za sve kriterije. Za istraživanje na djeci je bilo dostupno manje detalja.

Oba RCT-a su izvjestila o značajno većim promjenama u odnosu na početne vrijednosti u svi mjerenjima plućne funkcije u svim procijenjenim vremenskim točkama u pacijenata koji su primali ivakaftor u usporedbi s onima koji su primali placebo. Prosječna razlika u promjeni postotka predviđenog volumena prisilnog izdisaja u 1 sekundi (FEV1) bila je 10,5 (95% CI 8,5 - 12,5) postotnih bodova u istraživanju odraslih i 10,0 (95% CI 4,5 - 15,5) postotnih bodova u istraživanju djece u 48. tjednu. Poboljšanja su bila održana u otvorenom ispitivanju. Analiza podskupina na temelju dobi, spola, područja istraživanja i plućne funkcije sugerirala je da je poboljšanje plućne funkcije vidljivo u svim istraživanim podskupinama i da nema značajnih razlika u učinku liječenja među podskupinama. Mali broj sudionika u svakoj podskupini u istraživanju kod djece je značio da je studiji možda nedostajalo snage da otkrije značajne razlike.

Broj i težina plućnih egzacerbacija značajno su smanjeni u ispitivanju odraslih. Relativni rizik (RR) pogoršanja u skupini koja je primala ivakaftor u usporedbi s placebom bila je 0,60 (95% CI 0,41 - 0,85) nakon 48 tjedana. Studija na djeci je pokazala da su egzacerbacije bile rijetke u obje skupine. Ostali ishodi prijavljeni u studijama su uključivali kvalitetu života (mjerenu pomoću respiratorne domene revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi), kloride u znoju i težinu. U skupini koja je primala ivakaftor došlo je do značajno većih poboljšanja u odnosu na placebo skupinu za sve ishode u svim vremenskim razdobljima (24 i 48 tjedana), s iznimkom kvalitete života u djece, koja nije dosegla statističku značajnost.

Nuspojave su uglavnom bile manje i usporedive između liječenih skupina i studija. Najčešće prijavljene nuspojave bile su plućni egzacerbacija, kašalj, glavobolja, infekcija gornjeg dišnog puta i orofaringealna bol. Oba RCT-a su prijavila više ukupnih povlačenja iz liječenja i povlačenja zbog nuspojava u skupini koja je primala placebo nego li u skupini koja je primala ivakaftor.

#### **Rezultati pregleda troškovne učinkovitosti**

Bile su uključene 23 studije; ti procijenjeni troškovi zdravstvene zaštite, troškovna učinkovitost i probitak za oblikovanje ekonomskog modela. Nijedna od uključenih studija nije sadržavala podatke koji bi pružali informacije o troškovima socijalne skrbi. Uključene studije bile su korištene za validaciju i kontekstualiziranje pretpostavki u modelu. Tri od 23 uključene studije su pridonijele modelu.

#### **Metode za procjenu troškovne učinkovitosti**

Proizvođač ivakaftora je dostavio deterministički simulacijski model na razini pacijenta za procjenu cjeloživotne troškovne učinkovitosti ivakaftora za liječenje CF u pacijenata u dobi  $\geq 6$  godina koji imaju najmanje jednu G551D mutaciju u CFTR genu. Kao osnova za model procjene je korišten proizvođačev model s unosom izmjena tamo gdje vrijednosti koje je koristio proizvođač nisu bile specifične za UK ili nisu bile novije, ili gdje su se mogle pronaći bolje procjene. Jedina promjena u strukturi modela bila je dodavanje transplantacije pluća, koja je bila uključena jer ivakaftor ima potencijal poboljšati funkciju pluća što bi moglo dovesti do manje transplantacija pluća. Promijenjene su vrijednosti korisnosti, godišnji pad postotka predviđenog FEV1 i osnovna stopu pogoršanja. Osim toga, korišteni su podatci iz CF Registry za procjenu odnosa između troškova, dobi i postotka predviđenog FEV1.

Procjene učinka ivakaftora preuzete su iz rezultata pregleda kliničke učinkovitosti. Modelirana su smo tri moguća scenarija za dugoročne učinke ivakaftora. U svim scenarijima je postotak predviđenog FEV1 pacijenata liječenih ivakaftorom ostao stabilan 96 tjedana, a zatim su za pacijente liječene ivakaftorom modelirane tri alternative:

1. Konzervativni scenarij: postotak predviđenog FEV1 pada istom stopom kao u populaciji koja prima standardnu skrb.
2. Srednji scenarij: predviđeni postotak FEV1 pada na 66% onog u pacijenata na standardnoj skrbi.
3. Optimistični scenarij: postotak predviđenog FEV1 ostao je stabilan tijekom cijelog života.

Osim toga, modeliran je daljnji "optimistični" scenarij za podskupinu pacijenata mlađih od 12 godina s malim oštećenjem pluća za koje se pretpostavljalo da liječenje ivakaftorom rezultira u spriječavanju progresije bolesti, što rezultira kvalitetom života i stopama mortaliteta usporedivim s općom populacijom i bez ili s ograničenim troškovima za liječenje CF.

Trošak ivakaftora koji je naveo proizvođač i koji se koristi u ovom modelu iznosio je 182.000 £. Svi troškovi i učinci sniženi su za 3,5% prema vodiču "National Institute for Health and Care Excellence methods guide". Model je uključio životni horizont za procjenu ishoda u smislu kvalitetom prilagođenih životnih godina (QALYs) i troškova iz perspektive nacionalnog zdravstvenog sustava V. Britanije (NHS). Utjecaj nesigurnosti u modelu istražen je probabilističkom analizom osjetljivosti (engl. probabilistic sensitivity analysis, PSA). Provedena je analiza utjecaja na proračun kako bi se procijenili ukupni troškovi za NHS zbog uvođenja ivakaftora.

### **Rezultati analiza troškovna učinkovitosti**

Ekonomska procjena ivakaftora pokazala je da je inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti (ICER) varirao između 335 000 £ (optimistični scenarij) i 1 274 000 £ (konzervativni scenarij) po dobivenom QALY-u. Varijacije u ICER-ovima uglavnom su bile posljedica velikih razlika u QALY dobicima (raspon 1,27–5,26, diskontirano) između scenarija. Dodatni scenariji za podskupinu pacijenata u dobi <12 godina s malim oštećenjem pluća rezultirali su ICER-om između 154.000 i 201.000 £ po dobivenom QALY-u. Rezultati probabilističke analize osjetljivosti su sugerirali da je utjecaj preostale nesigurnosti parametara bio mali u usporedbi s nesigurnošću uzrokovanom dugoročnom ekstrapolacijom.

Istražen je utjecaj na proračun V. Britanije uvođenjem ivakaftora svim podobnim pacijentima s CF.

**Utvrđeno je da bi ukupni dodatni životni troškovi (diskontirani) za ovu skupinu iznosili 438 do 479 milijuna £, dok bi doživotni troškovi samo za standardnu skrb iznosili 72 milijuna £.**

Kad je populacija liječena ivakaftorom bila ograničena na pacijente <12 godina bez ili s malim oštećenjem pluća, otkriveno je da su ukupni dodatni životni troškovi (diskontirani) iznosili od 51 do 113 milijuna £, dok bi troškovi života za standardnu skrb iznosili 9 do 17 milijuna £.

### **Rasprava**

#### **Klinička učinkovitost**

Ivacaftor je učinkovito liječenje za odrasle i djecu s G551D mutacijom, temeljem rezultata dvaju kvalitetnih RCT-ova i otvorene studije praćenja sudionika iz oba RCT-a. Pacijenti liječeni ivakaftorom su, u usporedbi s placebo, pokazali poboljšanja u plućnoj funkciji i drugim ishodima u 24. i 48. tjednu. U otvorenoj studiji su poboljšanja bila održana nakon 48 tjedana liječenja.

**Glavno područje nesigurnosti se odnosi na dugoročnu kliničku učinkovitost ivakaftora.** Trenutno su dostupni najduži najnoviji podaci za praćenje (komercijalnom povjerljivi podaci su uklonjeni) za

tjedno liječenje ivakaftorom u odraslih i (komercijalnom povjerljivi podaci su uklonjeni) za tjedno liječenje kod djece. **Predviđeno je da otvoreno ispitivanje traje 96 tjedana. Kad budu dostupni potpuni podaci iz ove studije, bit će dostupni podaci o učinkovitosti tijekom ukupno 144 tjedna (nešto više od 2,5 godine) liječenja ivakaftorom u odraslih i djece.** Glede djece, **ivakaftor je procijenjen samo u djece starije od 6 godina**; njegov potencijalni učinak na djecu mlađu od ove dobi nije jasan. Ispitivanja procijenjena u ovom pregledu bila su ograničena na bolesnike s G551D mutacijom. Studija koja je u tijeku, a koja nije uključena u ovaj pregled, istražuje **ivakaftor u kombinaciji s VX-809 (lumakaftor)**, ispitivanim CFTR korektorom, u pacijenata s CF i homozigota za  $\Delta F508$  mutaciju. Ako se pokaže da je ova kombinacija klinički učinkovita, značajno bi se proširila potencijalna upotreba ivakaftora jer je  $\Delta F508$  najčešća mutacija koja uzrokuje CF u populaciji UK-a.

### **Analiza troškovne učinkovitosti**

U modelu su uzete u obzir tri od četiri dimenzije u kojima je ivakaftor pokazao učinak (predviđeni postotak FEV1, tjelesna težina i egzacerbacije). Međutim, smanjenje broja pogoršanja zbog djelovanja ivakaftora je uključeno u model samo ako je utjecalo na preživljavanje pacijenata. Razumno je pretpostaviti da smanjenje egzacerbacija također ima izravan učinak na kvalitetu života i troškove. Smanjenje egzacerbacija stoga bi dovelo do povećanja kvalitete života i smanjenja zdravstvenih troškova. Zbog nedostatka podataka nije uspjelo uključivanje ovih učinaka u model. U izvoru podataka za troškove skrbi CF prema ozbiljnosti nije napravljena razlika između troškova održavanja i troškova egzacerbacije. Da su uzeti u obzir učinci lijeka na egzacerbacije, dobitak u QALY-ima u skupini koja je primala ivakaftor mogao bi biti veći, a uštede u troškovima zdravstvene zaštite povezane s CF-om mogle bi biti veće, što bi rezultiralo nižim ICER-om.

U modelu se pretpostavljalo da vrijednosti kvalitete života troškova ovise o ozbiljnosti bolesti definiranoj u postotku predviđenog FEV1. Međutim, ova klinička mjera objašnjava samo dio varijacija u kvaliteti života i troškovima. Daljnja razrada razmatranih zdravstvenih stanja pružila bi bolji odraz heterogenosti među pacijentima, ali bi zbog toga vjerojatno bilo teže pronaći podatke potrebne za definiranje prijelaza između zdravstvenih stanja.

S gledišta troškovne učinkovitosti, dugoročna učinkovitost čini važnu nesigurnost. Različiti scenariji istraženi za ovu dugoročnu učinkovitost pokazuju širok raspon ICER-a. Tek kada postanu dostupni dugoročni podaci o ivakaftoru, bit će jasno koji je od ovih ICER-a najrelevantniji.

### **Zaključci**

#### **Implikacije za pružanje usluga**

Dostupni dokazi upućuju na to da je ivakaftor učinkovito liječenje za pacijente s CF i G551D mutacijom. Visoki troškovi ivakaftora mogu se pokazati kao prepreka u prihvaćanju ovog liječenja; međutim, s obzirom na to da je ivakaftor lijek siročće, nema jasnog mjerila koje bi pokazalo treba li ivakaftor smatrati troškovno učinkovitim. Dana 19. prosinca 2012. objavljeno je da će ivakaftor biti financiran od strane NHS u Engleskoj za sve pacijente u dobi  $\geq 6$  godina s CF i G551D mutacijom.

## **2. Scottish Medicines Consortium - SMC, 12. prosinac 2016.**

Nakon potpunog podnošenja razmatranog u okviru postupka za lijekove ultra-siročad (engl. ultra-orphan) Ivacaftor (Kalydeco®) se **ne preporučuje** za upotrebu u National health service Scotland.

Indikacije koje se preispituju: za liječenje pacijenata s cističnom fibrozom (CF) u dobi od 18 godina i starijih koji imaju R117H mutaciju u CFTR genu.

Ivacaftor je, u usporedbi s placebo, značajno povećao postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi (ppFEV1) za 5,0% u 24. tjednu u podskupini pacijenata s CF u dobi  $\geq 18$  godina i R117H mutacijom gena CFTR.

Opravdavanje troškova liječenja od strane podnositelja zahtjeva u odnosu na prednosti u poboljšanju zdravlja nije bilo dovoljno, a osim toga **tvrtka nije predstavila dovoljno robustne kliničke i ekonomske analize koje bi bile SMC-u prihvatljive.**

### 3. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, 2016

**Kalydeco indikacija:** cistična fibroza s mutacijama **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ili G970R (4/2014)**

**Preporuka:** CDEC **preporučuje** da se ivacaftor uvrsti na Listu za liječenje u pacijenata s CF u dobi od šest godina i starijih koji imaju jednu od sljedećih mutacija u CFTR genu: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, ili G970R, **ako je ispunjen sljedeći uvjet:**

**Znatno smanjenje cijene: ivacaftor se neće smatrati isplativim bez značajnog smanjenja dostavljene cijene.**

**Razlozi za preporuku:**

1. U dva dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) (ENVISION i STRIVE) i jednom dvostruko slijepom randomiziranom ukriženom ispitivanju (KONNECTION), ivacaftor je bio bolji od placebo u poboljšanju postotka volumena predviđenog prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (FEV1) kao i u više sekundarnih ishoda, uključujući kvalitetu života povezanu sa zdravljem, indeks tjelesne mase, povećanje tjelesne težine i razinu klorida u znoju. U ispitivanju STRIVE, u usporedbi s placebo, pacijenti liječeni ivacaftorom pokazali su statistički značajna i klinički značajna poboljšanja respiratornih simptoma prijavljenih od strane pacijenata.

2. Prema od proizvođača podnesenoj cijeni od 306 600 \$ godišnje, CADTH Common Drug Review (CDR) je procijenio da povećani troškovi po kvalitetom prilagođenoj godini života (QALY) za ivacaftor iznose približno 850 932 \$, a mogu biti i do 1,2 milijuna \$ po QALY; stoga se ivacaftor po podnesenoj cijeni ne smatra troškovno učinkovitim.

3. Skupine pacijenata identificirale su neispunjenu potrebu u liječenju CF za koju je CDEC zaključio da bi se ivacaftorom potencijalno mogla zadovoljiti.

**Kalydeco indikacija:** cistična fibroza s mutacijom **G551D (03/2013)**

**Preporuka:** Kanadski stručni odbor za lijekove (CDEC) **preporučuje** da se ivacaftor stavi na Listu za liječenje cistične fibroze (CF) kod pacijenata u dobi od šest godina i starijih koji imaju G551D mutaciju u CFTR genu **samo ako ispunjena su oba sljedeća uvjeta:**

1. Značajno smanjenje cijene: ivakaftor se neće smatrati troškovno učinkovitim bez značajnog smanjenja od proizvođača podnesene cijene.
2. Klinički kriteriji za prekid liječenja ivakaftorom u pacijenata koji ne pokazuju smisleni odgovor moraju se razviti u dogovoru s klinikama za liječenje CF.

Preporuka:

1. U dva dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) (ENVISION i STRIVE) ivakaftor je bio bolji od placeba u poboljšanju postotka volumena predviđenog prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (FEV1) i povećanja tjelesne težine. U STRIVE-u, u usporedbi s placebom, pacijenti liječeni ivakaftorom pokazali su statistički značajna i klinički značajna poboljšanja respiratornih simptoma prijavljenih od strane pacijenata.
2. Po podnesenoj cijeni od 306 600 \$ godišnje, Common Review Drug Review (CDR) je procijenio da se dodatni troškovi po kvalitetom prilagođenoj godini života (QALY) za ivakaftor kreću od približno 2 do 9 milijuna \$; stoga se ivakaftor po podnesenoj cijeni ne smatra troškovno učinkovitim.
3. Do 25% pacijenata liječenih ivakaftorom u uključenim RCT-ovima nije pokazalo poboljšanje u postotku predviđenog FEV1 od najmanje 5%; stoga su kriteriji potrebni za prekid liječenja da bi se osigurala odgovarajuća uporaba ivakaftora.
4. Skupine pacijenata identificirale su neispunjene potrebe u liječenju CF-a za koje je CDEC zaključio da bi ih ivakaftor mogao potencijalno zadovoljiti.

## Orkambi

### 1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), studeni, 2019

Iako NICE ne preporučuje lumakaftor-ivakaftor, NHS England ga je učinio dostupnim za liječenje cistične fibroze.

1.1. Lumacaftor-ivakaftor se, u skladu s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet, ne preporučuje za liječenje cistične fibroze u osoba od 12 godina i starijih koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu.

1.2. Ove smjernice nemaju namjeru utjecati na položaj pacijenata čije je liječenje lumakaftor-ivakaftorom započelo unutar NHS-a prije objavljivanja ovih smjernica. Liječenje tih pacijenata može se nastaviti bez promjene bilo kakvih dogovora o financiranju koji su za njih bili na snazi prije objavljivanja ovih smjernica sve dok oni i njihov liječnik iz NHS-a ga ne smatraju prikladnim prekinuti. Za djecu i mlade, ovu odluku trebaju zajedno donijeti kliničar i dijete ili mlada osoba ili roditelji ili njegovatelji djeteta ili mlade osobe.

### 2. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, 10, 2016

#### Preporuka

Kanadski odbor stručnjaka za lijekove (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) preporučuje da se troškovi lumakaftor/ivakaftora (LUM/IVA) **ne nadoknađuju** za liječenje cistične fibroze (CF) u pacijenata u dobi od šest godina i starijih koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu.

#### Razlozi za preporuku

1. Iako su dva dvostruko slijepa, randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) (TRAFFIC [N = 559] i TRANSPORT [N = 563]) pokazala da je liječenje s LUM 400 mg svakih 12 sati/IVA 250 mg svakih 12 sati (L400/IVA) bilo povezano sa statistički značajnim apsolutnim poboljšanjima u postotku predviđenog volumena prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (ppFEV1) u usporedbi s placebom, veličina poboljšanja (2,6% do 3,0%) bila je nesigurnog kliničkog značaja. Osim toga, analize odgovora su pokazale da većina pacijenata liječenih L400/IVA **(73%) nije uspjela postići apsolutno poboljšanje od najmanje 5% u ppFEV1**. Proizvođač je proveo kohortnu analizu podudarnu s registrom koja je pokazala da je **nagib pada plućne funkcije smanjen u pacijenata koji su liječeni s L400/IVA u studiji PROGRESS** u usporedbi s podudarnom skupinom pacijenata iz US registry **(-1,33% u odnosu na- 2,29% godišnje tijekom dvogodišnjeg razdoblja)**.

Zbog ograničenja u analizi, zabrinutosti u vezi usporedivosti pacijenata iz kliničkih ispitivanja s onim iz registra, te pitanja u vezi s generalizacijom pacijenata uiz US registry s kanadskim pacijentima s CF, nesigurno je da li bi liječenje s L400/IVA imalo sličan utjecaj na stopu pada funkcije pluća u kanadskih pacijenata.

**2. L400/IVA je bio povezan s nižom stopom plućnih egzacerbacija u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna liječenja u ispitivanjima TRAFFIC i TRANSPORT; međutim, rezultati se ne mogu smatrati**



**statistički značajnima** jer plan hijerarhijske statističke analize korišten u obje studije nije pokazao statističku značajnost pri usporedbi višeg reda. Također, podaci o plućnim pogoršanjima su bili ograničeni relativno kratkim trajanjem ispitivanja i izostankom neovisnog odlučivanja o slučajevima pogoršanja.

**3. Uključeni RCT nisu dosljedno dokazali da je liječenje s L400/IVA bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjima indeksa tjelesne mase (BMI), tjelesne težine i visine** u bolesnika u dobi od najmanje 12 godina. Iako je u ispitivanju TRANSPORT zabilježeno statistički značajno poboljšanje BMI, veličina poboljšanja bila je nesigurnog kliničkog značenja. U pacijenata u dobi od 6 do 11 godina, liječenje LUM-om 200 mg svakih 12 sati/IVA 250 mg svakih 12 sati (L200/IVA) nije bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjem nutritivnog BMI, z ocjena BMI za dob, težine, z ocjena težina za dob, visine ili z ocjena visina za dob.

4. U pacijenata u dobi od 6 do 11 godina, L200/IVA je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem indeksa plućnog klirensa za 2,5% (LCI<sub>2,5</sub>) u usporedbi s placeboom nakon 24 tjedna liječenja (apsolutno smanjenje od -1,09). Klinički značaj ovog nalaza je nesiguran jer za ovaj ishod nije utvrđena minimalno klinički važna razlika (engl. minimally clinically important difference, MCID), njegova je valjanost kao surogatnog markera za respiratorna pogoršanja nepoznata i trenutno se ne koristi u kanadskoj kliničkoj praksi. Liječenje s L200/IVA rezultiralo je poboljšanjem ppFEV1 nakon 24 tjedna liječenja u usporedbi s placeboom (2,4%); međutim, klinički značaj ovog rezultata je nesiguran. **Liječenje s L200/IVA nije bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjem stope plućnih egzacerbacija u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina.**

5. Nakon 24 tjedna, u odnosu na placebo, **nije** bilo statistički značajnih poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem iskazanim u rezultatima respiratorne domene Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) s L400/IVA ili L200/IVA.

#### **Točke rasprave:**

- Potencijalna poboljšanja plućne funkcije mogu se procijeniti na temelju kratkoročnih promjena u odnosu na početnu vrijednost (npr. apsolutna ili relativna promjena u ppFEV1 u odnosu na početnu vrijednost ili indeksom klirensa pluća (engl. lung clearance index, LCI) 2,5 izmjerenim u kliničkim ispitivanjima) ili dugoročnih promjena u kojima se procjenjuje učinak intervencije na tijek CF (npr. nagib pada krivulje prema modelu u ispitivanju PROGRESS i podudarnoj kohortnoj studiji). Kod razmatranja mjerenja plućne funkcije u kroničnom stanju kao što je CF, **općenito se smatra da je sposobnost liječenja poput LUM/IVA da rezultira dugoročnim promjenama klinički značajnija od akutnih promjena u ppFEV1.**

- CF je životno ugrožavajuća, ozbiljno iscrpljujuća bolest kronične prirode. U Kanadi postoji približno 2000 pacijenata s CF koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu. CDEC je raspravljao o neispunjenoj terapijskoj potrebi za pacijente koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu i zaključio da **nema dovoljno dokaza za zaključak da će se liječenjem LUM/IVA riješiti neispunjene potrebe i poboljšati dugoročne ishode za te pacijente.**

- CDEC je razmotrio preporuke kanadskog liječničkog panela za cističnu fibrozu (engl. Cystic Fibrosis Canada's Physician Panel) i razgovarao o potencijalnom mjestu LUM/IVA u terapiji s kliničkim stručnjacima koji imaju iskustvo u dijagnostici i liječenju djece i odraslih koji žive s CF. CDEC je čuo od stručnjaka da bi moglo biti mjesta u terapiji **za pacijente koji su u opasnosti od brzog pogoršanja. O tome se dugo raspravljalo i primijećeno je da su ti pacijenti bili isključeni iz RCT-a te da trenutno nisu dostupni klinički kriteriji koji bi olakšali identifikaciju takvih pacijenata u kliničkoj praksi.** Osim

toga, **nepostojanje utvrđenih pragova za klinički značajne promjene kliničkih parametara koji se rutinski mjere u kliničkoj praksi (ponajviše ppFEV1) i varijabilnost u pojavi i vremenu pojave plućnih egzacerbacija otežavaju definiranje kriterija za prekid liječenja s LUM/IVA koji se mogu implementirati na dosljedan način kroz CADTH Common Review Drug Review (CDR) - participacijske planove za lijekova.**

- CDEC je raspravljao o mogućnostima kumulativnih zdravstvenih koristi od relativno skromnih poboljšanja u većini ishoda studija za liječenje s LUM/IVA. CDEC je primijetio da su gore navedena ograničenja u dizajnu (**osobito relativno kratko trajanje praćenja kroničnih stanja**) i ograničenja u analizama studija onemogućila donošenje zaključaka u pogledu ukupnih zdravstvenih prednosti LUM/IVA.

- CDEC je uočio sljedeće **važne praznine (engl. gaps) u dokazima** za LUM/IVA:

- **Nema RCT-ova osmišljenih kako bi ispitali učinak liječenja LUM/IVA na brzinu pada plućne funkcije ili stopu plućnih egzacerbacija koji su bili procijenjeni od strane zaslijepljenih stručnjaka tijekom najmanje jedne godine praćenja. Za razumijevanje učinaka sezonskih varijacija na egzacerbacije potrebna je cijela godina.**

- **Dokazi za upotrebu u pacijenata s teškom plućnom bolešću su ograničeni na jednokratnu, kratkotrajnu, nekontroliranu studiju koja je uključivala mali broj pacijenata (N = 46), a nisu bila provedena ispitivanja koja bi ispitala učinak LUM/IVA na pacijente s brzo progresivnom bolešću.**

- **Nema studija koje su ispitivale učinak LUM/IVA na potrebu za transplantacijom pluća, odnosno na preživljavanje.**

### **3. Scottish Medicines Consortium (SMC), 7, 2019**

Nakon podnošenja cjelokupne dokumentacije razmatrane u okviru procesa ekvivalentnom onom za lijek siročad, lumacaftor - ivacaftor (Orkambi®) se ne preporučuje za upotrebu u NHS Scotland.

Indikacije koje se preispituju: liječenje cistične fibroze u pacijenata u dobi od 6 godina i starijih (tablete) i u dobi od 2-5 godina (granule) koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu.

Lumacaftor-ivacaftor je u usporedbi s placebo, poboljšao mjere plućne funkcije u pacijenata s cističnom fibrozom koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu.

Opravađavanje troškova liječenja od strane podnositelja zahtjeva u odnosu na njegove zdravstvene koristi nije bilo dovoljno, a osim toga tvrtka nije predstavila dovoljno robustnu kliničku i ekonomsku analizu da bi ga SMC prihvatio.

Ovaj savjet je uzeo u obzir stajališta sa sastanka pacijenata i kliničara (engl. Patient and Clinician Engagement, PACE).

## Kaftrio

### 1. National Institute for Health and Care Excellence

Ugovor o prikupljanju podataka vidi str. 89.

### 2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 6, 2021

U petak, 18. lipnja 2021., Health Canada izdalo je Obavijest o usklađenosti (engl. Notice of Compliance, NOC) kojom je **odobrilo** Trikaftu za prodaju u Kanadi za osobe u dobi od 12 godina i starije s cističnom fibrozom i najmanje jednom F508del mutacijom.

#### Upute za provedbu

1. Kanadski odbor stručnjaka za lijekove (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) je, uz doprinos kliničkih stručnjaka, primijetio da pacijenti mogu imati koristi od liječenja ELX/TEZ/IVA iako se ne primijeti značajno poboljšanje ili održavanje plućne funkcije (mjereno pomoću ppFEV1). Odluke o nastavku liječenja u okruženjima kliničke prakse temelje se na procjenama učestalosti egzacerbacija, učestalosti oralne i/ili i.v. primjene antibiotika, vremenu boravka u bolnici zbog razloga povezanih s CF, nutritivnom statusu (na temelju težine, visine i BMI), kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i nuspojavama, zajedno s promjenama u funkciji pluća. Prilikom procjene obnove novčane nadoknade za svaki pojedinačni slučaj, nadležni mogu, osim funkcije pluća, razmotriti dodatne kliničke mjere.

2. Klinički značajna poboljšanja plućne funkcije u odnosu na početnu vrijednost (ppFEV1) i kvalitete života povezane sa zdravljem (izmjerena pomoću CFQ-R) se obično izvještavaju kao najmanje 5% odnosno 4 boda. Validirani pragovi za klinički relevantna poboljšanja u učestalosti egzacerbacija, ukupnom broju dana u bolnici iz razloga povezanih s CF, ukupnom broju dana liječenja oralnim i/ili i.v. antibioticima za plućna pogoršanja i nutritivnom statusu, nisu utvrđeni. Klinički doprinos stručnjaka pokazao je da je cilj terapije poboljšati nutritivni status (tj. povećati BMI u zdravom rasponu za dob i spol) i smanjiti učestalost egzacerbacija i s time povezanu upotrebu zdravstvene zaštite (tj. korištenje antibiotika i hospitalizacija).

3. Ako su za procjenu obnove nadoknade troškova osim ppFEV1 uključene i kliničke mjere, tada se osnovna razina kliničke mjere mora definirati prije početka liječenja ELX/TEZ/IVA. Temeljem odabranih kliničkih mjera, prema potrebi, treba prikupiti sljedeće: tjelesnu težinu, visinu i BMI; ukupan broj plućnih egzacerbacija u šest mjeseci prije početka liječenja; ukupan broj dana liječenih oralnim i/ili i.v. antibioticima za plućne egzacerbacije u šest mjeseci prije početka liječenja; kvalitetu života povezanu sa zdravljem korištenjem CFQ-R.

4. Pacijenti uključeni u tri studije (Studija 103, Studija 104 i Studija 109) liječeni su s TEZ/IVA ili IVA tijekom 28-dnevnih razdoblja uvođenja (engl. run-in) aktivnog liječenja. Pacijenti su naknadno randomizirani na primanje ELX/TEZ/IVA ili na ostanak na aktivnom liječenju primijenjenom tijekom razdoblja uvođenja. Stoga su ovi dokazi najrelevantniji za pacijente koji mijenjaju terapiju CFTR modulatorom. Dokazi za pacijente „naivne“ za terapiju dolaze iz Studije 102 i usporedbi s indirektnim liječenjem.

5. Ponovna analiza CADTH-a procijenila je inkrementalni utjecaj na proračun zbog nadoknade ELX/TEZ/IVA na 1,279,931,452 \$ tijekom tri godine, što je CDEC smatrao potencijalnom preprekom u provedbi.

### Točke rasprave

- CF je rijetka i ozbiljna bolest koja pacijentima ograničava život. Mutacija F508del u genu CFTR najčešća je mutacija, a u nekim slučajevima i teži oblik CF.
- CDEC je raspravljao o utjecaju CF na pacijente i njihove negovatelje, ističući kako je utjecaj na kvalitetu života povezanu sa zdravljem osobito visok, a kako bolest napreduje, ograničenja u svakodnevnim aktivnostima rastu te je potrebno više vremena i napora za upravljanje progresivnim i iscrpljujućim simptomima. Osim što doživljavaju pad u fizičkim sposobnostima, osobe s CF mogu patiti i od psiholoških problema, poput depresije, anksioznosti i beznađa. Doprinosom pacijenata su istaknuta sljedeća očekivanja od novog liječenja CF: zaustaviti ili usporiti napredovanje bolesti, smanjiti učestalost pogoršanja, smanjiti ili izbjeći razvoj popratnih bolesti i komplikacija bolesti, poboljšati zdravlje probave (postići i održavati zdravu težinu), dulji očekivani životni vijek, izbjegavanje hospitalizacija i smanjenje potrebe za invazivnim zahvatima, smanjenje tereta svakodnevne terapije, poboljšana kvaliteta života (osobito zdravlje, dobrobit i sposobnost doprinosa društvu) i minimiziranje nuspojava. S obzirom na ove podatke i dostupne dokaze, CDEC je zaključio da ELX/TEZ/IVA potencijalno zadovoljava neke vrlo važne neispunjene potrebe koje su identificirali pacijenti.
- CDEC je primijetio da su ishodi ocijenjeni u studijama klinički relevantni i da je statistički testiranje odgovarajuće kontrolirano za više usporedbi, posebno Studija 102 koja je ocijenila najviše ishoda od interesa za pregled.
- Povjerenstvo je raspravljalo o tome da su **dokazi za pacijente s uznapredovalom plućnom bolešću (tj. ppFEV1<40%) ograničeni na post-hoc analize podskupina i opservacijske studije**, te da su pacijenti s ppFEV1> 90% prilikom probira isključeni iz pregledanih studija. Potrebno je **više podataka** iz visokokvalitetnih studija kako bi se bolje razumjeli učinci ELX/TEZ/IVA na ove pacijente s CF.
- Osim za IVA, lijekovi korišteni za usporedbu korišteni u studijama s aktivnom kontrolom i indirektnim usporedbama (tj. TEZ/IVA i LUM/IVA) trenutno se ne nadoknađuju u CADTH-ovom programu participacije.
- CDEC je primijetio da su uvrštene studije uključivale pacijente koji su kod probira imali najmanje 12 godina i da se to odražava u indikaciji koja je odobrena od Health Canada. Trenutno su u tijeku istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti ELX/TEZ/IVA u djece mlađe od 12 godina.
- CDEC je s kliničkim stručnjacima raspravljao o varijabilnosti u odgovoru na liječenje. Primijećeno je da oni s uznapredovalom bolešću mogu pokazati manje promjene u odnosu na početne vrijednosti u uobičajeno mjeranim ishodima (npr. ppFEV1), ali i imaju klinički značajna poboljšanja u drugim ishodima (npr. kvaliteta života povezana sa zdravljem, učestalost egzacerbacija, ukupan broj dana u bolnici iz razloga povezanih s CF, ukupan broj dana liječenja oralnim i/ili i.v. antibioticima za plućne egzacerbacije i nutritivni status).

- CDEC je primijetio da su ispitivanja uključivala pacijente sa stabilnom bolešću, no ipak je bilo varijacija u mjerenjima ppFEV1 od probira do randomizacije. CDEC je razgovarao s kliničkim stručnjacima da, iako se ppFEV1 obično puno ne razlikuje za svakog pacijenta u kraćem vremenskom razdoblju, bilo bi pametno provesti barem dva mjerenja ppFEV1 kako bi se dobila stabilnija vrijednost prije početka liječenja ELX/TEZ/IVA i u vrijeme procjene u svrhu obnove naknade troškova.
- Ključno ograničenje pregledanih studija bilo je relativno kratko trajanje liječenja i praćenje doživotnog stanja. Dva RCT-a su trajala 24 tjedna (Studija 102 i Studija 109), ali druga dva su trajala samo 4 tjedna (Studija 103) i 8 tjedana (Studija 104). **Stoga su trajnost učinka liječenja, kao i dugoročna ravnoteža između koristi i štete uz ELX/TEZ/IVA, nesigurni.**
- Ključna zabrinutost glede sigurnosti primijećena tijekom ispitivanja ELX/TEZ/IVA bila je **toksičnost jetre**. U monografiji o proizvodu navodi se da se liječenje pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa B) ne preporučuje, ali se može razmotriti kada postoji jasna medicinska potreba i kada se očekuje da će koristi nadmašiti rizike. U takvim situacijama treba smanjiti dozu ELX/TEZ/IVA (detaljan režim u monografiji o proizvodu). Pacijente s teškim oštećenjem jetre (ChildPugh klasa C) ne treba liječiti s ELX/TEZ/IVA.
- CDEC je raspravljao o **neizravnoj usporedbi liječenja** koju je osigurao sponzor između ELX/TEZ/IVA i LUM/IVA za pacijente s genotipom F/F, i ELX/TEZ/IVA u odnosu na placebo za one s F/F, F/G ili F/RF genotip. Osim Studije 104 i Studije 109, niti jedno ispitivanje korišteno u neizravnim usporedbama **nije imalo razdoblje uvođenja (engl. run-in)**, pa se nije mogao odrediti smjer bilo kakve potencijalne pristranosti (engl. bias) povezane s razdobljem uvođenja. Također, randomizacija je stratificirana prema genotipu F/G ili F/RF u Studiji 104; međutim, **randomizacija nije bila stratificirana prema tome je li pacijent imao ili nije imao F508del mutaciju** u drugim uključenim studijama koje su uspoređivale ELX/TEX/IVA s IVA. Stoga odabir podskupine pacijenata s mutacijom F508del u placebo kontroliranim IVA ispitivanjima ne bi održao randomizaciju. Ograničenja u neizravnim dokazima su spriječila izvođenje konkretnih zaključaka o rezultatima.

## 7. Zaključak

### Klinička učinkovitost i sigurnost

#### KALYDECO

Whiting i suradnici (2014) su napravili sustavni pregled kliničke učinkovitosti i troškovne učinkovitosti. Dostupni dokazi upućuju na to da je ivakaftor klinički učinkovito liječenje za bolesnike s CF i mutacijom G551D; visoki troškovi ivakaftora mogu se pokazati kao prepreka u prihvaćanju ovog liječenja. Glavni prioritet daljnjih istraživanja je dugoročna učinkovitost ivakaftora. Inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti varirao je između 335.000 i 1.274.000 £ po postignutoj kvalitetom prilagođenoj godini života (engl. Quality adjusted life year, QALY). Ukupni dodatni cjeloživotni troškovi za sve podobne pacijente s CF u Engleskoj kretali su se od 438 do 479 milijuna funti; cjeloživotni trošak samo za standardnu skrb iznosio je 72 milijuna funti.

Prema sustavnom pregledu Duckersa i suradnika (2021), kliničko iskustvo nakon odobravanja lijeka u stvarnom svijetu (engl. real-world) pokazuje da liječenje ivakaftorom u ljudi s CF daje vrlo dosljednu i održivu kliničku korist u plućnim i ne-plućnim ishodima u različitim zemljopisnim područjima, dizajnu studija, karakteristikama pacijenata i trajanju praćenja, potvrđujući i proširujući dokaze iz kliničkih ispitivanja.

Prema Siltonu i sur. (2019) nema dokaza koji podržavaju upotrebu ivakaftora u ljudi s mutacijom F508del. Oba ispitivanja faze 3 u ljudi s G551D su pokazala klinički značajan utjecaj ivakaftora na ishode u 24. i 48. tjednu kod odraslih i djece (starije od šest godina) s CF. Ispitivanje u pacijenata s R117H pokazalo je poboljšanje rezultata u respiratornoj kvaliteti života ali nije bilo poboljšanja u respiratornoj funkciji.

U sustavnom pregledu Hignis i sur. (2020) su korišteni podatci US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry and the UK Cystic Fibrosis Registry. U dugotrajnoj, opservacijskoj studiji nakon odobrenja lijeka su uspoređeni ishodi kod pacijenata s CF liječenih ivakaftorom s podudarnim neliječenim pacijentima. Pacijenti liječeni ivakaftorom su imali konzistentno povoljnije kliničke ishode u odnosu na neliječene iz skupine usporedbe. Nisu identificirani novi sigurnosni problemi.

Habib i suradnici (2019) su načinili sustavni pregled kliničke učinkovitosti i sigurnosti CFTR modulatora u osoba s cističnom fibrozom. Primarni ishod od interesa bio je predviđen FEV1% (ppFEV1). Najveće poboljšanje u ppFEV1 bilo je opaženo za ivakaftor (IVA) u osoba s G551D (dob  $\geq$  6 godina).

Europska agencija za lijekove smatra da liječenje ivakaftorom poboljšava plućnu funkciju (mjerenu kao apsolutna promjena u odnosu na početnu vrijednost u postotku predviđenog FEV1 kroz 24 tjedna liječenja) što je rezultiralo klinički značajnom promjenom u CF pacijenata u dobi od 6 godina i starijih s mutacijom G511D-CFTR. Liječenje ivakaftorom rezultiralo je značajnim smanjenjem stope plućnih egzacerbacija i srednjeg trajanja egzacerbacija. Učinak na povećanje tjelesne težine sugerira da ivakaftor može imati potencijal za poboljšanje egzokrine funkcije gušterače.

Podnositelj zahtjeva trebao je dostaviti konačno izvješće kliničke studije u tijeku VX08-770-105 (PERSIST) NCT01117012 i EudraCT, 2009-012997-11, koja je procjenjivala dugoročnu sigurnost i djelotvornost u pacijenata s cističnom fibrozom. Među adolescentima/odraslima i djecom koja su

prethodno primala ivakaftor, apsolutna promjena FEV1 u 96. tjednu (144 tjedna ivakaftora) iznosila je 9,4 i 10,3 % bodova, a apsolutno povećanje tjelesne težine bilo je 4,1 kg odnosno 14,8 kg . Samo za adolescente/odrasle osobe stopa plućnog pogoršanja ostala je potisnuta u usporedbi s onom kod pacijenata koji su primali placebo u studiji kontroliranoj placebom. Nakon 144 tjedna liječenja, ivakaftor se dobro podnosio, bez novih zabrinutosti za sigurnost. Ivacaftor je također pružio trajne učinke tijekom 144 tjedna u pacijenata koji su bili na aktivnom liječenju u studiji kontroliranoj placebom. Oni pacijenti koji su prethodno primali placebo imali su poboljšanja usporediva s onima kod pacijenata liječenih ivakaftorom u studiji kontroliranoj placebom.

Podnositelj zahtjeva trebao bi provesti petogodišnju dugotrajno opažajno istraživanje s ivakaftorom u pacijenata s cističnom fibrozom, uključujući i mikrobiološke i kliničke ishode (npr. egzacerbacije), prema protokolu dogovorenom s CHMP-om.

**Institute for Quality and Efficiency in Health Care ( IQWiG)** napravio je procjenu ivakaftora (prosinac , 2019) u indikaciji cistične fibroza, u dobi od 6 godina i starijih, s gating mutacijama koje nisu G551D, a za koje je on odobren (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ili S549R). Za procjenu dodatne koristi tvrtka je predstavila studiju VX12-770-111 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456103>). Zbog faze liječenja od samo 8 tjedana, studija koju je uključila tvrtka nije prikladna za procjenu koristi u terapijskoj indikaciji CF. Prijenos rezultata s pacijenata s mutacijom G551D na one s ne-G551D mutacijama ne može se izvesti iz dostupnih rezultata. Sveukupno za procjenu koristi u terapijskoj indikaciji CF, odnosno za usporedbu koristi i štete, potrebne su studije od najmanje 24 tjedna. Stoga je studija VX12-770-111 bila prekratka da bi bila uključena u ovu procjenu koristi. Međutim, zbog rijetkosti mutacija koje se istražuju i činjenice da su djeca zahvaćena ovom indikacijom, studija VX12-770-111 i odgovarajući kratkoročni rezultati su predstavljeni kao dodatne informacije u ovoj procjeni. Rezultati studije VX12-770-111 imali su visok rizik pristranosti. Dodatna korist ivakaftora u odnosu na najbolju potpornu skrb nije dokazana

## **Orkambi**

### **Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR**

Djelotvornost lumakaftora/ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju F508del na genu CFTR procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja (VX12-809-103 (Study 103) i VX12-809-104 (Study 104)) provedena na 1108 klinički stabilnih bolesnika s cističnom fibrozom, u kojima je 737 bolesnika bilo randomizirano na primjenu doze lumakaftora/ivakaftora. U oba ispitivanja liječenje lumakaftorom/ivakaftorom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1. Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV1 nastupila je brzo (15. dan) i zadržala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena su bez obzira na dob, težinu bolesti, spol i zemljopisnu regiju. U 24. tjednu, udio bolesnika koji i dalje nije imao plućne egzacerbacije bio je značajno veći u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s placebo. U objedinjenoj analizi, stopa omjera egzacerbacija do 24. tjedna u ispitanika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati; n = 369) bila je 0,61 (P < 0,0001), što je predstavljalo smanjenje

od 39% u odnosu na placebo. Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom značajno je smanjilo rizik od egzacerbacija koje zahtijevaju hospitalizaciju u odnosu na placebo za 61%.

**Dugoročno prijelazno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (Study VX12-809-105, PROGRESS)** Za pacijente koji su nastavili liječenje iz Study 103 i Study 104, prosječna promjena u ppFEV1 u odnosu na početnu vrijednost bila je 0,5 (95% CI -0,4-1,5) u 72. tjednu produženja i 0,5 (-0,7-1,6) u 96. tjednu produženja; promjena u BMI bila je 0,69 (0,56-0,81) u 72. tjednu produženja i 0,96 (0,81-1,11) u 96. tjednu produženja. Godišnja stopa plućnog pogoršanja u pacijenata koji su nastavili liječenje kroz produženi 96. tjedan (0,65, 0,56-0,75) ostala je niža u odnosu na stopu placeba u ispitivanjima TRAFFIC i TRANSPORT. Godišnja stopa pada ppFEV1 bila je smanjena u lumakaftor/ivakaftor liječenih bolesnika u usporedbi s odgovarajućim kontrolama (-1,33, -1,80 do -0,85 vs. -2,29, -2,56 do -2,03). Učinkovitost i sigurnosni profil skupina lumakaftor 600 mg jednom dnevno/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati općenito je bio sličan onom u skupini lumakaftor 400 mg svakih 12 sati/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati.

Dugoročni sigurnosni profil kombinirane terapije lumakaftor/ivakaftor bio je u skladu s prethodnim RCT-ovima. Koristi su se nastavile primjećivati kod dugotrajnijeg liječenja, a lumakaftor/ivakaftor bio je povezan s 42% sporijom stopa pada ppFEV1 nego u odgovarajućim kontrolama registra US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Terapija lumakaftorom/ivakaftorom bila je povezana s multisustavnim prednostima na dulje vrijeme i mogla bi modificirati progresiju cistične fibroze.

#### **Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 11 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR**

**Studija VX14-809-109 ( Study 109, NCT02514473)** Kao primarni ishod, prosječna apsolutna promjena LCI<sub>2.5</sub> u odnosu na polaznu vrijednost tijekom svih studijskih posjeta (engl. study visit), do uključujući 24. tjedan, najmanja srednja razlika kvadrata je bila -1,09 jedinica (95% CI -1,43 do -0,75, p <0, 0001) za lumakaftor i ivakaftor u odnosu na placebo. Za ključni sekundarni ishod, koncentraciju klorida u znoju, srednja razlika najmanjih kvadrata u odnosu na placebo bila je -20, 8 mmol/L (95% CI -23,4 do -18,2, prosječna apsolutna promjena 15. dana/tjedan 4; p <0 0001). Najmanja srednja razlika kvadrata u usporedbi s placebo u apsolutnoj promjeni ppFEV1 svih studijskih posjeta na terapiji do 24. tjedna bila je 2,4 (95% CI 0,4-4,4, p = 0,00182). 196 (96%) od 204 pacijenata prijavilo je nuspojave, od kojih je većina bila blaga (87 [43%]) ili umjerena (98 [48%]). Liječenje je prekinuto zbog nuspojava u tri (3%) od 103 bolesnika u skupini koja je primala lumakaftor i ivakaftor te u dva (2%) od 101 bolesnika u skupini koja je primala placebo. Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 13 (13%) od 103 bolesnika u skupini koja je primala lumakaftor i ivakaftor te u 11 (11%) od 101 bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Ispitivanje **Study 011 (NCT01897233)** je bilo 24-tjedno, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze 3 u 58 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 11 godina. **Primarna mjera ishoda djelotvornosti** bila je **apsolutna promjena LCI 2,5 od početka do 24. tjedna.**

**Ključne sekundarne mjere ishoda** uključivale su prosječnu apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka do 15. dana i 4. tjedna te 24. tjedna, apsolutnu promjenu **indeksa tjelesne mase (ITM)** od početka do 24. tjedna, te apsolutnu **promjenu rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R** od početka do 24. tjedna.



Nisu primijećene značajne promjene u postotku predviđenog FEV1 (promjena u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu, 12,5 postotnih bodova; 95% interval pouzdanosti [CI], 20,2 do 5,2; P = 0,0671). U 24. tjednu primijećeno je značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u testu klorida u znoju (224,8 mmol/L; 95% CI, 229,1 do 220,5; P, 0,0001), z ocjena indeksa tjelesne mase (10,15; 95% CI, 0,08 do 0,22; P, 0,0001), Upitniku o cističnoj fibrozi-revidirana ocjena respiratorne domene (15,4; 95% CI, 1,4 do 9,4; P = 0,0085) i indeksu plućnog klirensa na temelju volumena pluća koji je potreban da dosegne 2,5% početne koncentracije N<sub>2</sub> (20,88; 95% CI, 21,40 do 20,37; P = 0,0018). Zaključci: Lumacaftor/ivacaftor se dobro podnosio; nisu identificirani novi sigurnosni problemi. Poboljšanja indeksa plućnog klirensa, klorida znoja, nutritivnog statusa i kvalitete života povezane sa zdravljem primijećena su nakon 24 tjedna liječenja.

## **ORKAMBI**

### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013**

FEV1 je u korelaciji sa mortalitetom, pa uočeno poboljšanje u FEV1 može biti klinički značajno za pacijente s mutacijom F508del.

#### *Pacijenti stariji od 12 godina*

U studijama TRAFFIC i TRANSPORT liječenje s L400/IVA bilo je povezano s nižim stopama: plućne egzacerbacije, plućne egzacerbacije koje zahtijevaju hospitalizaciju i plućne egzacerbacije koje zahtijevaju i.v. antibiotsku terapiju. Slično, omjeri rizika za gore navedene ishode pokazali su povoljan učinak liječenja za L400/IVA u usporedbi s placebom. Najčešće nuspojave povezane s L400/IVA bile su respiratorne i gastrointestinalne.

Proizvođačeva post hoc usklađena kohortna analiza s registrom US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: zbog ograničenja koja se odnose na podatke dugoročnog produženja i usporedbu uparenih kohorti (tj. nepostojanje kontrolne skupine, visoka stopa prekida i zabrinutost zbog generalizacije), ostaje neizvjesnost u pogledu dugoročnog učinka liječenja LUM-om /IVA na funkciju pluća pacijenata s CF.

#### *Pacijenti u dobi od 6 do 11 godina*

Najčešće prijavljene SAE i u L200/IVA i u placebo skupini bili su infektivna plućna pogoršanja CF (7,8% vs. 5,0%). Kašalj je najčešće prijavljivana nuspojava u studijama provedenim u pacijenata u dobi od 6 do 11 godina (44,7% i 46,5% s L200/IVA i placebo u Studiji 109 i 50,0% u Studiji 11B). U studiji 109, omjer pacijenata koji su povučeni iz ispitivanja kao posljedica nuspojave bio je sličan u skupinama L200/IVA i placebo (2,9% vs. 2,0%). Sličan se udio pacijenata povukao zbog nuspojave u Studiji 11B (3,4%). U obje studije ti su događaji prvenstveno pripisani povećanju jetrenih enzima.

## KAFTRIO

Kaftrio je učinkovit lijek za bolesnike s cističnom fibrozom koji imaju barem jednu mutaciju *F508del* gena *CFTR*. Ti bolesnici imaju **iznimno nezadovoljenu medicinsku potrebu**. U pogledu sigurnosti primjene, Kaftrio se dobro podnosi. Europska agencija za lijekove stoga je zaključila da koristi od lijeka Kaftrio nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u EU-u.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u tri ispitivanja faze 3. Bolesnici uključeni u navedena ispitivanja bili su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s minimalnom funkcijom (MF), defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR. Klinička procjena primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije provedena u svih bolesnika koji su heterozigoti za mutaciju *F508del*.

### Ispitivanje 445-102 u bolesnika koji su imali mutaciju *F508del* na jednom alelu i MF mutaciju na drugom alelu

Liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s placebom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 14,3 postotna boda (95% CI: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena je na prvom pregledu 15. dana i održala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV1 opažena su bez obzira na dob, početnu vrijednost ppFEV1, spol i zemljopisnu regiju.

### Ispitivanje 445-103 ispitivanje u bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del*

Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s TEZ/IVA u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 10,0 postotnih bodova (95% CI: 7,4; 12,6;  $P < 0,0001$ ). Poboljšanja ppFEV1 opažena su bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV1 i zemljopisnu regiju.

### Ispitivanje 445-104 u bolesnika koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i na drugom alelu imali mutaciju s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću (RF) CFTR

Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV1 od 3,7 postotnih bodova (95% CI: 2,8; 4,6;  $P < 0,0001$ ) u odnosu na početnu vrijednost. Ukupno poboljšanje ppFEV1 opaženo je bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV1, zemljopisnu regiju i genotipove (*F/gating* ili *F/RF*).

U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/gating*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N=50) i IVA (N=45) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV1 iznosila je 5,8 postotnih bodova (95% CI: 3,5; 8,0). U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/RF*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N=82) i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (N=81) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV1 iznosila je 2,0 postotna boda (95% CI: 0,5; 3,4). U podskupinama s genotipom *F/gating* i *F/RF*, poboljšanje vrijednosti klorida u znoju i rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R podudarali su se s ukupnim rezultatima.

Bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del* koji su u ispitivanju 445-103 primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i koji su nastavili s tim liječenjem u ispitivanju 445-105, pokazali su održana poboljšanja vrijednosti ppFEV1, u rezultatu respiratorne domene upitnika CFQ-R i vrijednosti klorida u znoju do 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105). Ishodi za stopu događaja plućnih egzacerbacija na godišnjoj razini do kraja 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105) i ITM te ITM-z rezultat u 28 tjedana kumulativnog liječenja (u 24. tjednu u ispitivanju 445-105), bili su u skladu s onima u bolesnika s genotipovima ispitivanim u ispitivanju 445-102.

## **National Institute for Health and Care Excellence**

### **Ugovor o prikupljanju podataka**

Podaci će se prikupljati od pacijenata koji započinju ili primaju liječenje ivakaftorom, lumakaftorom/ivakaftorom, tezakaftorom/ivakaftorom i ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom tijekom trajanja ovog Ugovora i pacijenata koji su započeli liječenje ivakaftorom, lumakaftorom/ivakaftorom, tezakaftorom i ivakaftorom i ivakaftorom /tezakaftorom/elexakaftorom prije ovog Ugovora kao dio Vertexove sheme milosrdnog pristupa (koja se naziva "Program za upravljani pristup", engl. Managed Access Programme ili MAP). Pacijente koji prekinu liječenje tijekom ovog vremena također će se pratiti zbog pogoršanja bolesti i podržavati drugim kliničkim mjerama.

### **Područja kliničke nesigurnosti (lumakaftor/ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor)**

Sljedeće ključne kliničke nesigurnosti koje treba riješiti ovim Ugovorom identificirane su iz izvorne procjene lumakaftora/ivakaftora (NICE TA398) i preporuka koje je dao NICE-ov neovisni centar za vanjsku procjenu. Navedene nesigurnosti primjenjuju se na lumakaftor/ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor:

- dugotrajni (više od 1 godine) učinci liječenja na apsolutni ppFEV1
- utjecaj liječenja na pad funkcije pluća
- stope prekida Vertex terapija i razlozi za prekid
- stope usklađenosti Vertex terapija
- usporedni rezultati za različite težine bolesti
- usporedni troškovi puta liječenja
- utjecaj na kvalitetu života pacijenta i njegovatelja, uključujući razlike povezane s dobi pacijenata
- stopa plućnih egzacerbacija.

### **Kalydeco, Orkambi, Kaftrio**

Southern i suradnici (2020) su u sustavnom pregledu procijenili učinke CFTR korektora (sa ili bez pojačivača) na klinički važne koristi i štete u ljudi s CF bilo koje dobi s mutacijom CFTR klase II (najčešće *F508del*). Ispitivači monoterapije nisu izvijestili o smrtnim slučajevima ili klinički značajnim poboljšanjima kvalitete života (engl. quality of life, QoL). Nije bilo dovoljno dokaza za utvrđivanje bilo kakvih važnih učinaka na funkciju pluća. Ispitivači dvojne terapije su izvijestili da nema smrtnih slučajeva (dokazi umjerene do visoke kvalitete). QoL rezultati (respiratorna domena) favorizirali su i

terapiju lumakaftor-ivakaftor i tezaftor-ivakaftor u svim vremenskim točkama. Postoje visokokvalitetni dokazi o kliničkoj učinkovitosti s vjerojatno malim ili nikakvim razlikama u nuspojavama za trostruku (eleksakaftor-tezaftor-ivakaftor) terapiju u ljudi s CF s jednom ili dvije varijante F508del u dobi od 12 godina ili više. Daljnji RCT -ovi potrebni su za djecu (mlađu od 12 godina) i onu s težom respiratornom funkcijom.

Ciljevi sustavnog pregleda Dagenais, Su i Quon (2021) bili su sažeti nuspojave iz stvarnog svijeta prijavljene za tržišno dostupne CFTR modulatore (tj. ivakaftor (IVA), lumakaftor/ivakaftor (LUM/IVA), tezaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) i eleksakaftor/tezaftor/ivakaftor (ELX/TEZ/IVA)). Prijavljeni tipovi nuspojava su uglavnom bili usklađeni s onima koje su bile primijećene u kliničkim ispitivanjima. LUM/IVA je bio povezan s većom učestalošću respiratornih nuspojava i isključivanjem iz studija u stvarnom svijetu. Signal vezan uz mentalno zdravlje i neurokognitivne nuspojave je identificiran sa sva 4 CFTR modulatora.

## 5. Troškovi i ekonomske analize

### Kalydeco

#### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013

Proizvođač je dostavio analizu troška i probitka (engl. cost utility) iz usporedbe ivakaftora plus standard skrbi (engl. standard of care, SoC) sa samim standardom skrbi. Izvijestio je da je ivakaftor plus standardna skrb doveo do povećanja od 4,6 život-godina i 4,6 QALY-a uz inkrementalni trošak od 3,2 milijuna \$, u usporedbi sa standardnom njegom. **Kanada, 2013.: Dnevni troškovi ivakaftora su 840 \$ (150 mg dva puta dnevno) ili 306.600 \$ godišnje.**

#### National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland, 2013.

Skupina za pregled je primijetila nedostatak podataka o dugoročnoj učinkovitosti, posebno u odnosu na korist ivakaftora u održavanju postotka predviđenog FEV1 i smanjenju plućnih egzacerbacija te utjecaj na stope preživljavanja. Ekonomski model je bio potkrijepljen pretpostavkom da je ivakaftor produžio život pacijentu s cističnom fibrozom (tj. prepolovio rizik od smrti). Inkrementalni troškovi povezani s konzervativnim scenarijem bili su 2 456 033 €, a inkrementalni QALYs 2,9 dajući procijenjeni ICER od 855,437 €/QALY. Ovaj scenarij pretpostavlja da nagib postotka predviđenog FEV1 u odnosu na dob opada istom brzinom kao i kod standardne skrbi, a pretpostavlja se da je jedina korist ivakaftora trenutni odgovor u predviđenom FEV1% od približno 10%.

Po godišnjoj cijeni od 234.804 € po pacijentu, procijenili smo utjecaj na proračun za 113-120 pacijenata. bruto godišnji utjecaj na proračun kreće se od 26,532,852 do 28,176,480 EUR. Naknade veleprodaje na ovaj utjecaj na proračun kreću se od 2.122.628 do 2.254.118 €, a naknade za skrb za pacijente bit će u rasponu od 6.838 do 7.262€. Tvrtka je predstavila veće procjene broja pacijenata; u 2013. se procijenjeni 121 pacijent u 2017. povećao na 125 pacijenata. Ako se uključe i kompenzacije troškova, tvrtka procjenjuje da će godišnji neto utjecaj na proračun u 2013. biti 28,172,303€ koji će se povećati na 28,883,659€ u 2017. godini. Omjeri razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (**ICER**) za ivakaftor plus standardna skrb vs. samo standardna skrb kretali su se od 449,035€/QALY do 855,437€/QALY. Ovi ICER-ovi **znatno su iznad praga od 45,000€/QALY**. Iako ivakaftor može predstavljati inovaciju u liječenju pacijenata s cističnom

fibrozom, **postoje značajne nesigurnosti, uključujući nepostojanje dugoročnih podataka o zdravstvenim ishodima.**

S obzirom na vrlo visoke troškove nabavke lijeka, značajan utjecaj na proračun, nedostatak dugoročnih kliničkih podataka i činjenicu da tvrtka nije uspjela dokazati troškovnu učinkovitost ivakaftora, **ne možemo preporučiti nadoknadu za ivakaftora po podnesenoj cijeni od 234.804 € po pacijentu godišnje.** Mehanizam kao što je shema podjele rizika zasnovana na učinku i/ili značajno smanjenje cijene mogao bi olakšati pristup liječenju ivakaftorom za pacijente s cističnom fibrozom s mutacijom G551D CFTR.

## **Orkambi**

### **Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019**

Prikazana je analiza troška i probitka (engl. cost-utility) koja je uspoređivala lumakaftor-ivakaftor plus standarda skrb (engl. standard of care, SoC) u usporedbi sa samom standardnom skrbi. Analiza je usvojila perspektivu zdravstvene i socijalne skrbi i cjeloživotni horizont, što je razumno s obzirom na prirodu bolesti. U mikrosimulacijskom modelu su praćene i akutne i dugoročne promjene u funkciji pluća. Za dugoročni učinak, u usporedbi s pacijentima samo na standardnoj skrbi, model je pretpostavio smanjenje od 58% godišnjeg pada ppFEV1 od dobi od 6 i više godina za pacijente koji su započeli lumakaftor-ivakaftor u dobi od 2-5 godina i 50% smanjenje ako je liječenje započeto tijekom dobi od 6-11 godina.

Godišnji pad ppFEV1 za pacijente u dobi od 12+ bio je 42% niži od pada kod pacijenata samo na standardnoj skrbi. Iako su podaci EQ5D bili prikupljeni u sklopu studija, tvrtka je bila ocijenila rezultirajuće vrijednosti probitaka nenormalno visokim zbog tzv. response shift phenomenon (fenomena promjene odgovora) koji nastaje zbog prilagodbe pacijenata na dugotrajnu bolest. Godišnji trošak lumakaftor-ivakaftora po pacijentu po cijeni s Liste iznosi 104 286 funti. Analiza osnovnog slučaja koju je predstavila tvrtka proizvela je inkrementalni omjer troška i učinkovitosti (ICER) od 214.772 £ po kvaliteti prilagođenoj godini života (engl. quality-adjusted life-year, QALY) na temelju cijene s Liste. To proizlazi iz procijenjenog QALY dobitka od 4,33 i procijenjene razlike u troškovima od 930 tisuća funti.

### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Orkambi, 2016**

Cijena lumacaftor-ivacaftora iznosi 8.000 £ po pakiranju od 112 tableta (bez PDV-a; dokazi tvrtke). Cijena jednogodišnjeg tečaja liječenja iznosi 104 000 £ (bez PDV-a). Troškovi se mogu razlikovati u različitim okruženjima zbog dogovorenih popusta pri nabavci.

Model tvrtke obuhvatio je važne značajke cistične fibroze. Većina anamnestičkih parametara u modelu tvrtke bila je dobivena iz podataka za cijelu populaciju cistične fibroze u Velikoj Britaniji, a ne iz podataka za populaciju s cističnom fibrozom homozigotnom za mutaciju F508del. Postoji pristranost zbog odabira ranije rođenih skupina, zbog nedostatka dostupnih podataka praćenja u njihovom životu, što može umjetno povisiti stope preživljavanja. Tvrtka nije bila dostavila nijedan dugoročni dokaz koji bi podržao pretpostavke o dobrobiti lumakaftor-ivakaftora na plućna pogoršanja i z-ocjena težine prema dobi. Stoga su oni bili povezani s nesigurnošću. Tvrtka nije dala snažno obrazloženje za pretpostavljeno smanjenje cijena nakon 12 godina. Troškovi upravljanja bolešću su bili uzeti od populacije koja je uključivala ljude s drugačijom mutacijom (G551D), a ne

samo s mutacijom F508del kako je specificirala kompanija. Ljudi bi mogli prekinuti liječenje lumakaftor-ivakaftorom nakon 24 tjedna. Nakon tog vremena, pretpostavljalo se da stopa suradljivosti za ljude koji su prekinuli liječenje iznosi 1,9% godišnje.

Sažetak ICER za analizu osjetljivosti generičkih cijena

		Postotak redukcije cijene za generičke lijekove				
		89%	80%	70% <sup>1</sup>	60% <sup>1</sup>	50% <sup>1</sup>
<b>Vrijeme do dostupnost i generičke alternative</b>	10 godina	£203,100	£215,971	£230,272	£244,573	£258,874
	12 godina	£221,992 <sup>2</sup>	£232,953	£245,132	£257,311	£269,490
	15 godina	£244,675	£253,342	£262,972	£272,602	£282,232
	20 godina	£271,764	£277,692	£284,279	£290,865	£297,452
	Nikada	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>	£330,385 <sup>3</sup>
<p><sup>1</sup> Troškovi su bili izračunati ekstrapolacijom troškova iz 89% i 80% scenarija.  <sup>2</sup> ERG-ova ekstrapolacijska analiza.  <sup>3</sup> Uklanjanjem sniženja cijene za lumakaftor-ivacaftor se inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti tvrtke tvrtkinog bazičnog slučaja povećao sa 218.248 na 349.337 £ po dobivenom QALY-u.</p>						

#### National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Irska, srpanj 2020.

Troškovna učinkovitost lumakaftor + ivakaftora bila je procijenjena pomoću simulacijskog modela pojedinačnog pacijenta. Kohorta od 1000 pacijenata simulirana je iz pula pacijenata koji su sudjelovali u ispitivanjima TRAFFIC ili TRANSPORT.

Koristeći pretpostavke proizvođača, model procjenjuje inkrementalni QALY dobitak od 2,45 uz inkrementalne troškove od 903,947 € što rezultira povećanim omjerom razlike između troškova i učinkovitosti (ICER) od 369,141 €/QALY. Vjerojatni rezultati bili su slični kod 370.754 €/QALY. Učinci modela uglavnom su posljedica mortaliteta, a procjene da su dobivene godine života povećane na 2,47, rezultat su medijana povećanja ukupnog preživljavanja od 7,4 godine. Scenarij koji preferira NCPE povećao je ICER na 649,624 €/QALY. Odnos cijene i ICER-a ukazuje na to da bi cijena nabave lijeka morala pasti ispod 30.000 € po pacijentu godišnje kako bi se zadovoljio trenutni prag troškovne učinkovitosti.

#### Utjecaj na proračun

U Irskoj je procijenjeno da je samo oko 505 osoba homozigotno za F508del mutaciju te su stoga potencijalni kandidati za Orkambi. Veleprodajna cijena za paket uključuje 28-dnevnu opskrbu lumakaftorom + ivakaftorom iznosi 12 144 €. Godišnji trošak terapijom lumakaftor + ivakaftora iznosi 158.306 € ili 159.050 € uključujući pristojbu za skrb pacijenata. Proizvođač procjenjuje petogodišnji

bruto utjecaj terapije lumakaftor + ivakaftora na proračun na 352.281.736 €. Procjena NCPE o petogodišnjem utjecaju na proračun iznosi 391.892.681 €.

### **Kaftrio**

Na temelju cijene koju je dostavio sponzor za ELX/TEZ/IVA i javno navedenih cijena za sve ostale troškove lijekova, inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti (ICER) za ELX/TEZ/IVA iznosio je 1.140.840 \$ po kvalitetom prilagođenoj godini života (QALY) u F/F genotipu; 1.150.105 \$ po QALY u F/MF genotipu, 1.911.977 \$ po QALY u F/RF genotipu i 1.067.215 \$ u F/G genotipu u usporedbi s najboljom potpornom skrbi. Za genotip F/G, ELX/TEZ/IVA bio je povezan s ICER 181 718 \$ po QALY u usporedbi s monoterapijom IVA. Na ovim ICER-ovima ELX/TEZ/IVA nije troškovno učinkovit s pragom od 50.000 \$ po QALY spremnosti za plaćanje (engl. willingness to pay, WTP) za pacijente u dobi od 12 godina i starijih s CF koji imaju najmanje jednu F508del mutaciju u CFTR genu. Smanjenje cijene od najmanje 90% je potrebno da bi se ELX/TEZ/IVA smatralo troškovno učinkovitim pri 50.000 \$ po QALY pragu.

## **6. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije**

### **Kalydeco**

**National Institute for Health Research (NIHR), Velika Britanija, 2014.**

#### **Klinička učinkovitost**

Ivacaftor je učinkovito liječenje za odrasle i djecu s G551D mutacijom, temeljem rezultata dvaju kvalitetnih RCT-ova i otvorene studije praćenja sudionika iz oba RCT-a. Pacijenti liječeni ivakaftorom su, u usporedbi s placebo, pokazali poboljšanja u plućnoj funkciji i drugim ishodima u 24. i 48. tjednu. U otvorenoj studiji su poboljšanja bila održana nakon 48 tjedana liječenja.

Glavno područje nesigurnosti se odnosi na dugoročnu kliničku učinkovitost ivakaftora. Trenutno su dostupni najduži najnoviji podaci za praćenje (komercijalnom povjerljivi podaci su uklonjeni) za tjedno liječenje ivakaftorom u odraslih i (komercijalnom povjerljivi podaci su uklonjeni) za tjedno liječenje kod djece. Predviđeno je da otvoreno ispitivanje traje 96 tjedana. Kad budu dostupni potpuni podaci iz ove studije, bit će dostupni podaci o učinkovitosti tijekom ukupno 144 tjedna (nešto više od 2,5 godine) liječenja ivakaftorom u odraslih i djece. Glede djece, ivacaftor je procijenjen samo u djece starije od 6 godina; njegov potencijalni učinak na djecu mlađu od ove dobi nije jasan. Ispitivanja procijenjena u ovom pregledu bila su ograničena na bolesnike s G551D mutacijom. Studija koja je u tijeku, a koja nije uključena u ovaj pregled, istražuje ivacaftor u kombinaciji s VX-809 (lumakaftor), ispitivanim CFTR korektorom, u pacijenata s CF i homozigota za  $\Delta$ F508mutaciju. Ako se pokaže da je ova kombinacija klinički učinkovita, značajno bi se proširila potencijalna upotreba ivakaftora jer je  $\Delta$ F508 najčešća mutacija koja uzrokuje CF u populaciji UK-a.

#### **Implikacije za pružanje usluga**

Visoki troškovi ivakaftora mogu se pokazati kao prepreka u prihvaćanju ovog liječenja; međutim, s obzirom na to da je ivakaftor lijek siročje, nema jasnog mjerila koje bi pokazalo treba li ivakaftor smatrati troškovno učinkovitim.

#### **Scottish Medicines Consortium - SMC, 2016.**

Ivacaftor je, u usporedbi s placebom, značajno povećao postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi (ppFEV1) za 5,0% u 24. tjednu u podskupini pacijenata s CF u dobi  $\geq 18$  godina i R117H mutacijom gena CFTR.

Opravađavanje troškova liječenja od strane podnositelja zahtjeva u odnosu na prednosti u poboljšanju zdravlja nije bilo dovoljno, a osim toga tvrtka nije predstavila dovoljno robustne kliničke i ekonomske analize koje bi bile SMC-u prihvatljive

#### **CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, 2016.**

##### **Kalydeco indikacija: cistična fibroza s mutacijama G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ili G970R (4/2014)**

Preporuka: CDEC preporučuje da se ivakaftor uvrsti na Listu za liječenje u pacijenata s CF u dobi od šest godina i starijih koji imaju jednu od sljedećih mutacija u CFTR genu: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, ili G970R, ako je ispunjen sljedeći uvjet:

Znatno smanjenje cijene: ivacaftor se neće smatrati isplativim bez značajnog smanjenja dostavljene cijene.

##### **Kalydeco indikacija: cistična fibroza s mutacijom G551D (03/2013)**

**Preporuka: Kanadski stručni odbor za lijekove (CDEC) preporučuje da se ivakaftor stavi na Listu za liječenje cistične fibroze (CF) kod pacijenata u dobi od šest godina i starijih koji imaju G551D mutaciju u CFTR genu samo ako ispunjena su oba sljedeća uvjeta:**

1. Značajno smanjenje cijene: ivakaftor se neće smatrati troškovno učinkovitim bez značajnog smanjenja od proizvođača podnesene cijene.
2. Klinički kriteriji za prekid liječenja ivakaftorom u pacijenata koji ne pokažu smisleni odgovor moraju se razviti u dogovoru s klinikama za liječenje CF.

#### **Orkambi**

#### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019.**

Iako NICE ne preporučuje lumakaftor-ivakaftor, NHS England ga je učinio dostupnim za liječenje cistične fibroze.

#### **CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, 2016.**

Kanadski odbor stručnjaka za lijekove (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) preporučuje da se troškovi lumakaftor/ivakaftora (LUM/IVA) ne nadoknađuju za liječenje cistične fibroze (CF) u



pacijenata u dobi od šest godina i starijih koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu. Liječenje s LUM 400 mg svakih 12 sati/IVA 250 mg svakih 12 sati (L400/IVA) bilo povezano sa statistički značajnim apsolutnim poboljšanjima u postotku predviđenog volumena prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (ppFEV1) u usporedbi s placebom, veličina poboljšanja (2,6% do 3,0%) bila je nesigurnog kliničkog značaja. Osim toga, analize odgovora su pokazale da većina pacijenata liječenih L400/IVA (73%) nije uspjela postići apsolutno poboljšanje od najmanje 5% u ppFEV1. Nagib krivulje pada plućne funkcije bio je smanjen u pacijenata koji su liječeni s L400/IVA u studiji PROGRESS u usporedbi s podudarnom skupinom pacijenata iz US registry (-1,33% u odnosu na -2,29% godišnje tijekom dvogodišnjeg razdoblja). L400/IVA je bio povezan s nižom stopom plućnih egzacerbacija u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna liječenja u ispitivanjima TRAFFIC i TRANSPORT; međutim, rezultati se ne mogu smatrati statistički značajnima. Uključeni RCT nisu dosljedno dokazali da je liječenje s L400/IVA bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjima indeksa tjelesne mase (BMI), tjelesne težine i visine. U pacijenata u dobi od 6 do 11 godina, L200/IVA je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem indeksa plućnog klirensa za 2,5% (LCI2,5) u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna liječenja (apsolutno smanjenje od -1,09). Klinički značaj ovog nalaza je nesiguran jer za ovaj ishod nije utvrđena minimalno klinički važna razlika (engl. minimally clinically important difference, MCID), njegova je valjanost kao surogatnog markera za respiratorna pogoršanja nepoznata i trenutno se ne koristi u kanadskoj kliničkoj praksi. Liječenje s L200/IVA rezultiralo je poboljšanjem ppFEV1 nakon 24 tjedna liječenja u usporedbi s placebom (2,4%); međutim, klinički značaj ovog rezultata je nesiguran. Liječenje s L200/IVA nije bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjem stope plućnih egzacerbacija u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina. Nakon 24 tjedna, u odnosu na placebo, nije bilo statistički značajnih poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem iskazanim u rezultatima respiratorne domene Cystic Fibrosis Questionnaire –Revised (CFQ-R) s L400/IVA ili L200/IVA.

#### **Važne praznine (engl. gaps) u dokazima za LUM/IVA:**

- Nema RCT-ova osmišljenih kako bi ispitali učinak liječenja LUM/IVA na brzinu pada plućne funkcije ili stopu plućnih egzacerbacija koji su bili procijenjeni od strane zaslijepljenih stručnjaka tijekom najmanje jedne godine praćenja. Za razumijevanje učinaka sezonskih varijacija na egzacerbacije potrebna je cijela godina.
- Dokazi za upotrebu u pacijenata s teškom plućnom bolešću su ograničeni na jednokratnu, kratkotrajnu, nekontroliranu studiju koja je uključivala mali broj pacijenata (N = 46), a nisu bila provedena ispitivanja koja bi ispitala učinak LUM/IVA na pacijente s brzo progresivnom bolešću.
- Nema studija koje su ispitivale učinak LUM/IVA na potrebu za transplantacijom pluća, odnosno na preživljavanje.

#### **Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019.**

Lumacaftor-ivacaftor je u usporedbi s placebom, poboljšao mjere plućne funkcije u pacijenata s cističnom fibrozom koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu.

Opravdavanje troškova liječenja od strane podnositelja zahtjeva u odnosu na njegove zdravstvene koristi nije bilo dovoljno, a osim toga tvrtka nije predstavila dovoljno robustnu kliničku i ekonomsku analizu da bi ga SMC prihvatilo.

Ovaj savjet je uzeo u obzir stajališta sa sastanka pacijenata i kliničara (engl. Patient and Clinician Engagement, PACE).

## **Kafrio**

### **National Institute for Health and Care Excellence**

Ugovor o prikupljanju podataka vidi str. 89.

### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2021.**

Pacijenti mogu imati koristi od liječenja ELX/TEZ/IVA iako se ne primijeti značajno poboljšanje ili održavanje plućne funkcije (mjereno pomoću ppFEV1). Ishodi ocijenjeni u studijama klinički relevantni. Klinički značajna poboljšanja plućne funkcije u odnosu na početnu vrijednost (ppFEV1) i kvalitete života povezane sa zdravljem (izmjerena pomoću CFQ-R) se obično izvještavaju kao najmanje 5%. Klinički doprinos stručnjaka pokazao je da je cilj terapije poboljšati nutritivni status (tj. povećati BMI u zdravom rasponu za dob i spol) i smanjiti učestalost egzacerbacija i s time povezanu upotrebu zdravstvene zaštite (tj. korištenje antibiotika i hospitalizacija). Dokazi za pacijente s uznapređovalom plućnom bolešću (tj. ppFEV1<40%) su ograničeni na post-hoc analize podskupina i opservacijske studije, te da su pacijenti s ppFEV1> 90% prilikom probira isključeni iz pregledanih studija. Ključno ograničenje pregledanih studija bilo je relativno kratko trajanje liječenja i praćenje doživotnog stanja. Dva RCT-a su trajala 24 tjedna (Studija 102 i Studija 109), ali druga dva su trajala samo 4 tjedna (Studija 103) i 8 tjedana (Studija 104). Stoga su trajnost učinka liječenja, kao i dugoročna ravnoteža između koristi i štete uz ELX/TEZ/IVA, nesigurni. Ključna zabrinutost glede sigurnosti primijećena tijekom ispitivanja ELX/TEZ/IVA bila je toksičnost jetre.

Ponovna analiza CADTH-a procijenila je inkrementalni utjecaj na proračun zbog nadoknade ELX/TEZ/IVA na 1,279,931,452 \$ tijekom tri godine, što je CDEC smatrao potencijalnom preprekom u provedbi.

## 8. Literatura

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_hr.pdf)
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_hr.pdf)
3. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_hr.pdf)
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview_hr.pdf)
5. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_hr.pdf)
6. <https://kohompgz.files.wordpress.com/2013/10/postupnik-za-dijagnostiku-cistic48dne-fibroze.pdf>
7. [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(14\)00085-X/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(14)00085-X/fulltext)
8. <https://www.nhs.uk/conditions/cystic-fibrosis/>
9. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, Allen A, Severens H, Kleijnen J. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2014 Mar;18(18):1-106. doi: 10.3310/hta18180. PMID: 24656117; PMCID: PMC4780965.
10. Duckers, J., Leshner, B., Thorat, T., Lucas, E., McGarry, L. J., Chandarana, K., & De Iorio, F. (2021). Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine, 10(7)*, 1527. <https://doi.org/10.3390/jcm10071527>
11. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD009841. DOI: 10.1002/14651858.CD009841.pub3
12. Higgins, M., Volkova, N., Moy, K., Marshall, B. C., & Bilton, D. (2020). Real-World Outcomes Among Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor: 2012-2016 Experience. *Pulmonary therapy, 6(1)*, 141–149. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00115-8>
13. Habib, AR.R., Kajbafzadeh, M., Desai, S. *et al.* A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 9, 7234 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43652-2>
14. Dagenais RVE, Su VC, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(1).
15. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 17;12(12):CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub3. PMID: 33331662; PMCID: PMC8094390.
16. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Kalydeco&Search=Apply&recrs=d&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Kalydeco&Search=Apply&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=)
17. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=orkambi&Search=Apply&recrs=a&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=orkambi&Search=Apply&recrs=a&age_v=&gndr=&type=&rslt=)

18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183790?recrs=d&cond=Cystic+Fibrosis&draw=2&rank=7>
19. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=kalydeco+>
20. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=orkambi>
21. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=kaftrio>
22. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_en.pdf)
23. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1880/ivacaftor\\_\\_kalydeco\\_\\_final\\_nov\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1880/ivacaftor__kalydeco__final_nov_2016_for_website.pdf)
24. <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-67.html>
25. [https://www.iqwig.de/download/a19-66\\_ivacaftor\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-66_ivacaftor_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
26. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_en.pdf)
27. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, Huang X, Lubarsky B, Rubin J, Millar SJ, Pasta DJ, Mayer-Hamblett N, Goss CH, Morgan W, Sawicki GS. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017 Feb;5(2):107-118. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28011037.
28. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, Huang X, Waltz D, Patel NR, Rodman D; VX09-809-102 study group. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):527-38. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70132-8. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24973281.
29. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):557-67.
30. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. *Am J Resp Crit Care Med [Internet]*. 2017 [cited 2018 Apr 2];195(7):912-20.
31. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, Owen CA, Ratjen F. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):721-732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8. Epub 2021 Jan 28. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Apr;9(4):e38.
32. M, Chilvers & Owen, Caroline & G, Marigowda & Tian, Shuhui & Solomon, Melinda & P, Black & M, Rosenfeld & GS, Sawicki & J, Hoppe. (2017). SAFETY AND EFFICACY OF LUMACAFITOR/IVACAFITOR IN PATIENTS AGED ≥6 YEARS WITH CF HOMOZYGOUS FOR F508DEL-CFTR (PHASE 3 EXTENSION STUDY). *Pediatric Pulmonology*. 52. 319.
33. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/chapter/3-Evidence>
34. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0559\\_Orkambi\\_CL\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0559_Orkambi_CL_Report.pdf)
35. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0559\\_Orkambi\\_CL\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0559_Orkambi_CL_Report.pdf)
36. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview_en.pdf)

37. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_hr.pdf)
38. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31.
39. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825. doi: 10.1056/NEJMoa2100665.
40. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31.
41. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>
42. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0379\\_KalydecoCF\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0379_KalydecoCF_PE_Report.pdf)
43. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/01/Ivacaftor-Summary.pdf>
44. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4652/lumacaftor-ivacaftor-orkambi-revised-final-july-2019-for-website.pdf>
45. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/chapter/3-Evidence#cost-effectiveness>
46. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/12/Website-summary-orkambi.pdf>
47. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-07/SR0673%20Trikafta%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20For%20Posting%20July%208%2C%202021.pdf>
48. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, *et al*. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18(18)
49. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta18180/#/abstract>
50. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivacaftor-kalydeco-fullsubmission-119316/>
51. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0379\\_Kalydeco\\_Dec-23-14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0379_Kalydeco_Dec-23-14.pdf)
52. [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Kalydeco\\_March-25-13\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf)
53. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0471\\_complete\\_Orkambi-Oct-28-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0471_complete_Orkambi-Oct-28-16.pdf)