

Analiza Kliniczna – uzupełnienie

Kaftrio[®] + Kalydeco[®] (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 9 kwietnia 2021 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji
genu CFTR

Spis treści

1	Uzupełnienie analizy klinicznej	4
1.1	Metodyka.....	4
1.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	5
1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	5
1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	5
1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	7
1.4	Skuteczność kliniczna.....	7
1.5	Bezpieczeństwo	9
	Piśmiennictwo	11

1 Uzupelnienie analizy klinicznej

W lutym 2021 r. po złożeniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu Kaftrio stosowanego w skojarzeniu z Kalydeco zostało opublikowane badanie *Burgel 2021*, które uzupełnia dane dotyczące rzeczywistej efektywności praktycznej. Publikacja opisuje wyniki leczenia mukowiscydozy u pacjentów z zaawansowaną chorobą układu oddechowego (ppFEV1<40 i/lub w trakcie oceny celem przeszczepienia płuc) włączonych do programu wczesnego dostępu do terapii Kaftrio+Kalydeco we Francji. W badaniu wykazano istotny statystycznie i znaczący klinicznie wpływ leczenia eleksakaftor+tezakakaftor+iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA) na poprawę wydolności płuc, przyrost masy ciała, zmniejszenie odsetków chorych wymagających zastosowania przewlekłej tlenoterapii, nieinwazyjnej wentylacji i żywienia sondą jelitową. Wartym uwagi jest fakt, iż większość chorych poddanych leczeniu przestała wymagać wykonania przeszczepienia płuc z uwagi na znaczącą poprawę stanu zdrowia. Niniejsze badanie potwierdza także profil bezpieczeństwa leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA. Poniżej przedstawiono szczegóły opublikowanego badania, które stanowią uzupełnienie wcześniej przedłożonej do Ministerstwa Zdrowia dokumentacji HTA dla terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco. Prezentowane wyniki w zakresie poprawy wydolności płuc i przyrostu masy ciała są spójne z przedstawionymi uprzednio danymi z badań klinicznych, prowadzonych zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i dotyczących efektywności praktycznej, natomiast publikacja wnosi nowe obserwacje odnośnie zmniejszenia zapotrzebowania na nielekowe postępowanie lecznicze, tj. przewlekła tlenoterapia lub nieinwazyjna wentylacja, a przede wszystkim wskazuje na tyle istotną poprawę stanu klinicznego chorych rozważanych do przeszczepienia płuc, że większość z nich przestała spełniać kryteria tej ścieżki terapeutycznej (21,6% versus 2%).

1.1 Metodyka

Badanie zostało przeprowadzone przez grupę *French Cystic Fibrosis Reference Network* i objęło wszystkie ośrodki referencyjne leczenia mukowiscydozy we Francji. Było to prospektywne badanie obserwacyjne oceniające rzeczywistą efektywność praktyczną zastosowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów z mukowiscydozą i zaawansowaną chorobą płuc we Francji w ramach wczesnego dostępu do leku.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 1. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; *Burgel 2021*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Burgel 2021</i>	IVA/8/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/post-test	3 mies.	245	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (N= 236)	47 + 9 Francja (French Cystic Fibrosis Reference Network)	Grant naukowy <i>Vaincre la Mucoviscidose</i>

Pośród 245 chorych zakwalifikowanych do badania analiza skuteczności i bezpieczeństwa została wykonana u 236 z nich. W przypadku 2 pacjentów została wykonana transplantacja płuc w krótkim okresie po rozpoczęciu leczenia, zaś pozostałych 7 chorych nie odbyło wizyty lekarskiej w okresie obserwacji przyjętym w badaniu.

1.2 Charakterystyka włączonej populacji

1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu uczestniczyły wszystkie 47 ośrodki referencyjne leczenia mukowiscydozy we Francji oraz 9 ośrodków wykonujących przeczepienia płuc u tej grupy pacjentów. W grudniu 2019 r. rozpoczęto program wczesnego dostępu do leku Kaftrio dla chorych z zaawansowaną chorobą układu oddechowego. Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie zostali włączeni do badania.

Kryteria włączenia do programu wczesnego dostępu i do badania obejmowały:

- Wiek ≥ 12 lat;
- Obecność mutacji F508del co najmniej na jednym allelu;
- Obecność zaawansowanej choroby układu oddechowego (ppFEV1 <40 i/lub w trakcie oceny celem przeszczepienia płuc).

1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Pomiędzy dniem 24 grudnia 2019 r. a 7 sierpnia 2020 r. łącznie 245 pacjentów (w tym 228 ≥ 18 r.ż.) rozpoczęło leczenie skojarzone ELX/TEZ/IVA+IVA we Francji. W momencie włączenia większość

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

pacjentów – 186 (76%) nie była leczona modulatorami CFTR, a wśród nich 41 chorych otrzymywało w przeszłości takie leczenie (40 – lumakaftor/iwakaftor, 1 – iwakaftor w monoterapii). Natomiast 59 (24%) zostało przełączonych na terapię trójlekową z innej terapii: 55 z lumakaftoru-iwakaftoru, 3 z tezakaftoru-iwakaftoru, a jeden z iwakaftoru).

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów, ELX/TEZ/IVA+IVA – rzeczywista praktyka kliniczna; badanie *Burgel 2021*.

Charakterystyka	Ogółem (N = 245)	Nieleczeni modulatorami CFTR (N = 186)	Leczeni modulatorami CFTR (N = 59)	Istotność statystyczna
Wiek, lata	31 [24; 38]	31 [24; 37]	33 [26; 39]	0,34
≥ 18 r.ż.	228 (93,1)	172 (92,5)	56 (94,9)	0,52
Kobiety	110 (45,0)	82 (44,1)	28 (47,5)	0,65
Genotyp				<0,0001
Homozygoty F508del/F508del (F/F)	100 (40,8)	42 (22,6)	58 (98,3)	
Heterozygoty F508del/inna	145 (59,2)	144 (77,4)	1 (1,7)	
Niewydolność trzustki	234 (95,5)	176 (94,6)	58 (98,3)	0,23
ppFEV1	29 [24; 34]	29 [24; 34]	28 [24; 33]	0,44
BMI, kg/m ² (dorośli, n=228)	19 [18; 21]	19 [18; 22]	20 [18; 21]	0,29
BMI, Z score (młodzież, n=17)	-0,84 [-1,43;-0,24]	-1,00 [-1,43;-0,14]	-0,84 [-1,38;-0,84]	0,9
Przewlekłe zakażenie <i>P. aeruginosa</i>	177 (72,3)	131 (71,2)	46 (78,0)	0,57
Zakażenie MRSA	20 (8,2)	13 (7,0)	7 (11,9)	0,23
Cukrzyca	106 (43,2)	83 (44,6)	23 (39)	0,45
Marskość wątroby/nadciśnienie wrotne	14 (5,7)	10 (5,4)	4 (6,8)	0,69
Liczba dni antybiotykoterapii iv w okresie ostatnich 12 msc	43 [24; 70]	46 [28; 75]	40 [14; 63]	0,06
Liczba dni hospitalizacji w okresie ostatnich 12 msc	7 [0; 29]	10 [0; 31]	3 [0; 15]	0,03
Towarzyszące leczenie choroby układu oddechowego				
Azytromycyna	171 (69,8)	126 (67,7)	45 (76,3)	0,21
Wziewne antybiotyki	180 (75,6)	138 (74,2)	42 (71,2)	0,65
Dornaza alfa	132 (53,9)	103 (55,4)	29 (49,2)	0,4
Wziewna sól hipertoniczna	46 (18,8)	38 (20,4)	8 (13,6)	0,24
Wziewne kortykosteroidy	123 (50,2)	92 (49,5)	31 (52,5)	0,68
Doustne kortykosteroidy	26 (10,6)	20 (10,8)	6 (10,2)	0,9

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Charakterystyka	Ogółem (N = 245)	Nieleczeni modulatorami CFTR (N = 186)	Leczeni modulatorami CFTR (N = 59)	Istotność statystyczna
Przewlekła tlenoterapia	108 (44,1)	90 (48,4)	18 (30,5)	0,02
Nieinwazyjna tlenoterapia	70 (28,6)	57 (30,6)	13 (22,0)	0,2
Żywienie sondą jelitową	43 (17,6)	36 (19,4)	7 (11,9)	0,19
Na liście oczekujących na przeszczepienie	16 (6,5)	15 (8,1)	1 (1,7)	0,08
Wpisanie na listę oczekujących rozważane w okresie najbliższych 3 miesięcy	37 (15,1)	31 (16,7)	6 (10,2)	0,23

Dane ciągłe przedstawiono jako mediany i [rozstęp międzykwartyłowy], a nominalne jako n (%).

1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

U 230 spośród 245 pacjentów zastosowano zarejestrowane dawkowanie leków (eleksakaftor 200 mg raz dziennie, tezakaftor 100 mg raz dziennie, iwakaftorem 150 mg dwa razy dziennie), a u 15 zastosowano zredukowany schemat z powodu interakcji lekowych (n = 10), współistniejącej choroby wątroby (n = 3) lub z innych przyczyn (n = 2).

1.4 Skuteczność kliniczna

W momencie analizy danych (7 września 2020 r.) mediana okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia wyniosła 84 dni (rozstęp międzykwartyłowy 70 - 140), w zakresie od 16 do 209 dni. Z 245 chorych, u 7 nie wystąpiła wizyta w trakcie okresu obserwacji, a u 2 przeprowadzono wkrótce po rozpoczęciu badania przeszczepienie płuc, zatem analiza mogła być wykonana dla 236 pacjentów.

W badaniu zaobserwowano istotny statystycznie wzrost wydolności płuc o 15,1 p.p. w **wartości należnej FEV1 (ppFEV1)** ($p < 0,0001$) – zmiana o 10 p.p. lub więcej świadczy o wysokiej skuteczności terapii – oraz przyrost **masy ciała** o 4,5 kg ($p < 0,0001$).

Tabela 3. Zmiana wydolności płuc i masy ciała pacjentów; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – rzeczywista praktyka kliniczna; badanie *Burgel 2021*.

Punkt końcowy*	Kategoria i waga wyniku MCID	Średni przyrost (95% CI)
Czynność płuc (ppFEV1, zmiana bezwzględna)¹		
Ogółem (n = 232) ^{&}	Związany ze śmiertelnością, krytyczny;	15,1 (13,8; 16,4) p < 0,0001

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Punkt końcowy*	Kategoria i waga wyniku MCID	Średni przyrost (95% CI)
Nieleczeni modulatorami CFTR (n = 175)	wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii	15,3 (13,8; 16,8) p<0,0001
Leczeni modulatorami CFTR (n = 57)		14,6 (12,0; 17,1) p<0,0001
Wymagający przewlekłej tlenoterapii i/lub nieinwazyjnej wentylacji (n = 108)		13,6 (11,6; 15,7) p<0,0001
Niewymagający przewlekłej tlenoterapii i/lub nieinwazyjnej wentylacji (n = 136)		16,2 (14,5; 17,9) p<0,0001
Masa ciała (kg, zmiana bezwzględna)²		
Ogółem (n = 236)		
Nieleczeni modulatorami CFTR (n=179)		4,5 (4,1; 4,9) p<0,0001
Leczeni modulatorami CFTR (n=57)	Związany ze śmiertelnością, ważny; nie określono	3,4 (2,7; 4,0) p<0,0001
Wymagający przewlekłej tlenoterapii i/lub nieinwazyjnej wentylacji (n = 108)		3,7 (2,0; 5,0) [#] b.d.
Niewymagający przewlekłej tlenoterapii i/lub nieinwazyjnej wentylacji (n = 136)		4,0 (2,0; 6,0) [#] b.d.

* - wizyty zaplanowano po 1 i 3 miesiącach, jednak ze względu na restrykcje pandemiczne COVID-19 część z nich nie mogło się odbyć i dane z tych okresów obserwacji zostały połączone (uwzględniając najlepsze dostępne) z medianą okresu obserwacji 73 dni (IQR 32; 88).

¹ - nie odnotowano znamienych różnic w ppFEV1 pomiędzy pacjentami stosującymi wcześniej modulatory CFTR a niestosującymi (p=0,90), natomiast przyrost czynności płuc był wyższy w przypadku pacjentów niewymagających przewlekłej tlenoterapii/nieinwazyjnej wentylacji w porównaniu do wymagających takiego leczenia wspomagającego (p=0,004).

² - przyrost masy ciała był wyższy u chorych niestosujących wcześniej modulatorów CFTR w porównaniu do stosujących (p=0,02), natomiast różnice nie były znamienne pomiędzy chorymi niewymagającymi przewlekłej tlenoterapii/nieinwazyjnej wentylacji w porównaniu do wymagających takiego leczenia wspomagającego (p=0,43).

[#] - mediana i rozstęp międzykwartyłowy;

[&] - dla 4 chorych dane nie były dostępne.

Wyjściowo 43,4% pacjentów wymagało **przewlekłej tlenoterapii**, 28,1% **nieinwazyjnej wentylacji**, a 18,2% otrzymywało **karmienie sondą jelitową**. Wartości te ulegały zmniejszeniu wraz z czasem leczenia, zaś na końcu badania odsetek chorych wymagających przewlekłej tlenoterapii i żywienia sondą jelitową zmniejszył się o około 45% (p<0,0001), a stosujących nieinwazyjną wentylację o 30% (p<0,001).

Tabela 4. Zastosowanie nielekowego leczenia wspomagającego; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – rzeczywista praktyka kliniczna; badanie *Burgel 2021*.

Okres obserwacji (N)	n (%)	Względne zmniejszenie odsetka w stosunku do wartości wyjściowej
Przewlekła tlenoterapia		
Wyjściowo (n = 235)	102 (43,4%)	-
Po okresie 1 miesiąca (n = 201)	63 (31,3%)	27,9%; p<0,0001
Po okresie 3 miesięcy (n = 167)	39 (23,4%)	46,1%; p<0,0001

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Okres obserwacji (N)	n (%)	Względne zmniejszenie odsetka w stosunku do wartości wyjściowej
Wentylacja nieinwazyjna		
Wyjściowo (n = 235)	66 (28,1%)	-
Po okresie 1 miesiąca (n = 201)	48 (23,9%)	14,9%; p<0,001
Po okresie 3 miesięcy (n = 167)	33 (19,8%)	29,5%; p<0,001
Żywnienie sondą jelitową		
Wyjściowo (n = 231)	42 (18,2%)	-
Po okresie 1 miesiąca (n = 202)	25 (12,4%)	31,9%; p<0,01
Po okresie 3 miesięcy (n = 169)	17 (10,1%)	44,5%; p<0,0001

Wśród wszystkich 245 chorych, wyjściowo 16 (6,5%) było na liście oczekujących na **przeszczepienie płuc** (przez okres o medianie 128 dni), a kolejnych 37 (15,1%) było rozważanych na włączenie na tę listę w okresie kolejnych 3 miesięcy, co daje łącznie liczbę 53 pacjentów (21,6%). U 2 pacjentów wkrótce po rozpoczęciu leczenia wykonano przeszczepienie płuc (jeden wpisany na listę 112 dni przed włączeniem do badania, drugi został wpisany na listę po 9 dniach terapii Kaftrio), a jeden chory, który z powodu przewlekłego zakażenia prątkiem niegruźliczym nie był planowany do przeszczepienia płuc, zmarł z powodu niewydolności oddechowej po 209 dniach leczenia. Na końcu badania 11 z 15 (73%) wpisanych wyjściowo na listę zostało z niej skreślonych oraz 36 z 37 (97%) przestało być rozważanych do przeszczepienia z powodu niespełniania kryteriów ciężkości choroby, zatem na końcu badania łączna liczba pacjentów na ścieżce przeszczepowej wynosiła 5 (2%). Autorzy zwracają także uwagę, że w porównaniu do 2 poprzedzających lat w 2020 r. odnotowano we Francji 2-krotne zmniejszenie liczby przeszczepień płuc z powodu mukowiscydozy, przy stałej liczbie zgonów u pacjentów niepoddanych przeszczepieniu.

1.5 Bezpieczeństwo

Najczęstszymi **zdarzeniami niepożądanymi** możliwie związanymi z leczeniem były wysypki skórne, ból głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i bóle mięśni (por. tabela poniżej). Ogólnie były to zdarzenia łagodne i wszyscy pacjenci mogli kontynuować leczenie, choć przerwano je czasowo u 14 chorych (głównie z powodu wysypki). Pozostałe zaburzenia wyników laboratoryjnych nie prowadziły do przerwania lub zakończenia terapii.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 5. Bezpieczeństwo; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – rzeczywista praktyka kliniczna; badanie *Burgel 2021*.

Zdarzenie niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC N = 236
Miejscowa wysypka skórna	17 (7,2%)
Uogólniona wysypka skórna	9 (3,8%)
Ból głowy	10 (4,2%)
Objawy żołądkowo-jelitowe	24 (10,2%)
Bóle mięśni	11 (4,7%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $\geq 3 \times$ GGN	6 (2,5%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $\geq 5 \times$ GGN	2 (0,8%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej $\geq 3 \times$ GGN	2 (0,8%)
Zwiększenie stężenia bilirubiny $\geq 3 \times$ GGN	11 (4,7%)
Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej $\geq 3 \times$ GGN	8 (3,4%)
Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej $\geq 3 \times$ GGN i ≤ 10 GGN	4 (1,7%)
Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej ≥ 11 GGN	1 (0,4%)

Piśmiennictwo

Burgel 2021

Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, Grenet D, Marguet C, Reynaud-Gaubert M, Macey J, Mely L, Fanton A, Quetant S, Lemonnier L, Paillasseur JL, Da Silva J, Martin C; French Cystic Fibrosis Reference Network study group. Rapid Improvement After Starting Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Feb 18. doi: 10.1164/rccm.202011-4153OC. Epub ahead of print. PMID: 33600738.