

# Aneks do analizy

## Kaftrio<sup>®</sup> + Kalydeco<sup>®</sup> (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: <https://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[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 18 lutego 2021 r.

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksaftor/tezekaftor/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

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	4
1 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F – porównanie pośrednie – zestawienie różnic między Analizą własną a Analizą dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny .....	5
2 Oceny zagranicznych agencji HTA .....	11
3 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F – aktualizacja analizy ekonomicznej.....	11
3.1 Metodyka.....	11
3.2 Aktualizacja parametrów wejściowych modelu .....	12
3.3 Zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej.....	13
Spis tabel.....	15
Piśmiennictwo.....	16

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Indeks</i> )
CFQ-R	Kwestionariusz Jakości Życia przeznaczony dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców (z ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> )
CFTR	Gen <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ELX	Eleksakaftor
F/F	Populacja homozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i>
F/MF	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i> (utrzymana minimalna funkcjonalność genu)
G-BA	Federalny Komitet Łączony (z niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICUR	Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
IVA	Iwakaftor
LUM	Lumakaftor
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEx	Epizod zaostrzeń płucnych (z ang. <i>Pulmonary Exacerbation</i> )
ppFEV1	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa należna dla płci, wieku i wzrostu
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (z ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SD	Odchylenie standardowe
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard of Care</i> )
TEZ	Tezakaftor

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/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*

## 1 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F – porównanie pośrednie – zestawienie różnic między Analizą własną a Analizą dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny

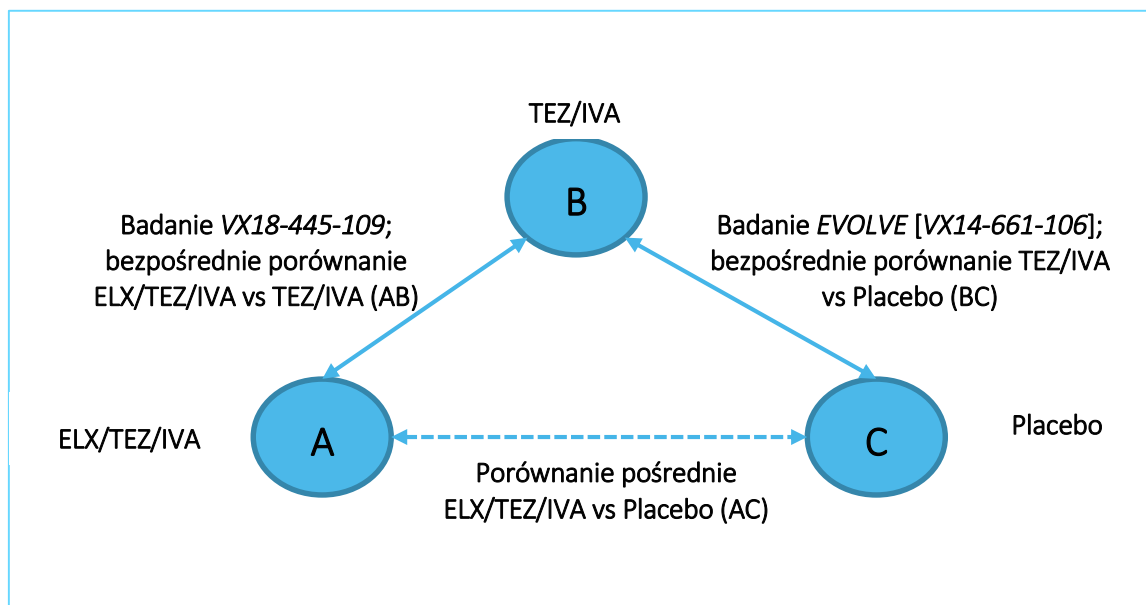
W analizie dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny dla porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA vs Placebo (przez wspólny komparator TEZ/IVA+IVA), w związku z szerszym dostępem do niepublikowanych danych z badania *VX18-445-109*, uwzględniono wyniki badań o najdłuższym okresie obserwacji ( $\geq 24$  tygodnie): *VX18-445-109* i *EVOLVE [VX14-661-106]*, natomiast w analizie własnej (*AKL Kaftrio 2021*), ze względu na ograniczoną dostępność danych dla badania *VX18-445-109*, w przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki wszystkich odnalezionych badań RCT i uwzględniono również wyniki badań *Heijerman 2019 [VX17-445-103]* i *Keating 2018 [VX16-445-001]* (po stronie ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA) oraz badań *Donaldson 2018* i *Schwarz 2020* (po stronie placebo vs TEZ/IVA). Zatem w analizie Podmiotu Odpowiedzialnego nie uwzględniono wyników badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *Donaldson 2018*, prezentujących dane dla 4-tygodniowego okresu obserwacji, oraz *Schwarz 2020* – dane dla 8-tygodniowego okresu obserwacji. Ponadto w analizie dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny w sieci porównania pośredniego włączono więcej ramion, gdyż celem było także porównanie z terapią LUM/IVA, która nie była komparatorem w niniejszym raporcie. Niemniej, ponieważ porównanie wykonano metodą Buchera, obecność dodatkowych ramion nie wpływała na wyniki pośredniego porównania z placebo.

Wyniki badania *VX18-445-109* wykorzystane w niniejszej analizie pochodziły z dokumentu agencji HAS [*HAS 2020*] oraz z danych dostępnych w portalu *clinicaltrials.gov [CT 2021]* oraz *clinicaltrialsregister.eu [CTREU 2021]*), natomiast w analizie dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny autorzy mieli dostęp do danych pierwotnych, stąd szerszy zakres wyników dla punktów końcowych oraz własne obliczenia. Należy zaznaczyć, że analiza dostarczona przez Podmiot Odpowiedzialny wykonana była już po zakończeniu analizy własnej.

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat porównania pośredniego zastosowany w analizie.

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekakaftor/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*



Porównanie pośrednie wykonane było metodą Buchera, w związku z czym jak wspomniano, uwzględnienie LUM/IVA w analizie dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny nie wpływa na porównanie ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA.

W poniższej tabeli przedstawiono opis metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim analizy dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny.

Tabela 1. Metodyka badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim w populacji F/F.

	VX18-445-109	EVOLVE [VX14-661-106]
<b>Populacja</b>	Homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> w wieku $\geq 12$ lat	Homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> w wieku $\geq 12$ lat
<b>Okres obserwacji</b>		
Okres <i>run-in</i>	4 tygodnie TEZ/IVA	brak
Okres leczenia	24 tygodnie	24 tygodnie
<b>Grupy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ELX/TEZ/IVA</li> <li>• TEZ/IVA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEZ/IVA</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Początkowa wartość ppFEV1 spełniająca kryterium włączenia</b>	40%-90%	40%-90%
<b>Harmonogram ocen w okresie leczenia</b>	Dzień 1, 15, tydzień 4, potem co 4 tygodnie	Dzień 1, 15, tydzień 4, potem co 4 tygodnie
<b>Wielkość próby</b>	ELX/TEZ/IVA: 87	TEZ/IVA: 248

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/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*

	VX18-445-109	EVOLVE [VX14-661-106]
	TEZ/IVA: 88	Placebo: 256
<b>Główny punkt końcowy</b>	Bezwzględna zmiana w wyniku CFQ-R RD w obrębie domeny oddechowej od wartości początkowej do 24 tygodnia	Bezwzględna zmiana odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) od wartości początkowej do 24 tygodnia
<b>Inne punkty końcowe</b>	Stężenie jonów chlorkowych w pocie (SwCl), odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1), wskaźnik BMI, wskaźnik BMI odniesiony do wieku (WFAZ), zmiana w wyniku CFQ-R (nie uwzględniono infekcyjnych zaostrzeń płucnych [PEX] jako punkt końcowy w ocenie skuteczności)	Stężenie jonów chlorkowych w pocie (SwCl), infekcyjne zaostrzenia płucne (PEX), wskaźnik BMI, wskaźnik BMI odniesiony do wieku (WFAZ, z score), zmiana w wyniku CFQ-R

PEX – infekcyjne zaostrzenia płucne (*pulmonary exacerbation*); ppFEV<sub>1</sub> = natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, odsetek wartości należnej dla płci, wieku i wzrostu (*percent predicted forced expiratory volume over 1 second*); RD – domena oddechowa (*Respiratory Domain*); SwCl – stężenie jonów chlorkowych w pocie (*sweat chloride*); WFAZ – wskaźnik BMI odniesiony do wieku (*weight-for-age z-score*).

W poniższej tabeli przedstawiono wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim analizy dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny.

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach RCT w populacji F/F.

		VX18-445-109		EVOLVE [VX14-661-106]	
		TEZ/IVA (N = 88)	ELX/TEZ/IVA (N = 87)	Placebo (N = 256)	TEZ/IVA (N = 248)
<b>Charakterystyka demograficzna</b>					
Płeć, n (%)	Mężczyźni	██████	██████	██████	██████
	Kobiety	██████	██████	██████	██████
Wiek w momencie skryningu [lata]	Średnia (SD)	██████	██████	██████	██████
	Mediana	██	██	██	██
Wiek w momencie skryningu, n (%)	≥12 do <18	██████	██████	██████	██████
	≥18	██████	██████	██████	██████
<b>Charakterystyka kliniczna</b>					
ppFEV1, średnia (SD)		██████	██████	██████	██████
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)		██████	██████	██████	██████
Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l], średnia (SD)		██████	██████	██████	██████
Wynik domeny oddechowej CFQ-R [punkty], średnia (SD)		██████	██████	██████	██████

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/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*

W analizie dostarczonej przed Podmiot Odpowiedzialny uwzględniono następujące punkty końcowe w porównaniu pośrednim:

- Bezwzględna zmiana **ppFEV1** od wartości wyjściowej do 24 tygodnia
- Bezwzględna zmiana wyniku **CFQ-R domeny oddechowej i wyników pozostałych domen** od wartości wyjściowej do 24 tygodnia
- Bezwzględna zmiana **stężenia jonów chlorkowych w pocie** od wartości wyjściowej do 24 tygodnia (wyniki dostępne tylko w badaniach *VX18-445-109* i *EVOLVE*)
- Bezwzględna zmiana wskaźnika **BMI** od wartości wyjściowej do 24 tygodnia
- Bezwzględna zmiana wskaźnika **BMI odniesionego do wieku (WFAZ, weight-for-age z-score)** od wartości wyjściowej do 24 tygodnia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego analizy dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny.

Tabela 3. Wyniki porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA vs placebo w populacji F/F.

Punkt końcowy	<i>VX18-445-109</i> <sup>a</sup>	<i>EVOLVE [VX14-661-106]</i> <sup>a</sup>	ELX/TEZ/IVA vs Placebo
	ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA (N = 175) (95% CI), wartość p	TEZ/IVA vs Placebo (N = 504) (95% CI), wartość p	Średnia różnica między grupami (metoda Buchera) (95% CI), wartość p
Bezwzględna zmiana ppFEV1 od wartości wyjściowej do 24 tygodnia	██████████	██████████	██████████
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości wyjściowej do 24 tygodnia	██████████	██████████	██████████
Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI [kg/m <sup>2</sup> ] od wartości wyjściowej do 24 tygodnia	██████████	██████████	██████████
Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI odniesionego do wieku (WFAZ) od wartości wyjściowej do 24 tygodnia <sup>b</sup>	██████████	██████████	██████████
Bezwzględna zmiana wyniku CFQ-R w poszczególnych domenach od wartości wyjściowej do 24 tygodnia:			
Objawy oddechowe	██████████	██████████	██████████
Funkcjonowanie fizyczne	██████████	██████████	██████████

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/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	VX18-445-109 <sup>a</sup> ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA (N = 175) (95% CI), wartość p	EVOLVE [VX14-661-106] <sup>a</sup> TEZ/IVA vs Placebo (N = 504) (95% CI), wartość p	ELX/TEZ/IVA vs Placebo Średnia różnica między grupami (metoda Buchera) (95% CI), wartość p
Witalność			
Funkcjonowanie emocjonalne			
Obraz ciała			
Problemy żywieniowe			
Obciążenie terapią ( <i>Treatment Burden</i> )			
Postrzeganie stanu zdrowia			
Masa ciała			
Funkcjonowanie układ pokarmowego ( <i>Digestion</i> )			
Pełnienie ról społecznych			
Funkcjonowanie społeczne			

<sup>a</sup> wyniki mogły się różnić od tych podanych w publikacjach pierwotnych z uwagi na metody zastosowane w ramach obliczeń porównania pośredniego, mające na celu zachowanie spójności danych (np. kowariaty uwzględnione w modelu MMRM, metody standaryzacji ppFEV1 wg GLI);

<sup>b</sup> *Weight-for-age z-score* oszacowany dla wszystkich pacjentów; zakładając statystyki wzrostu 20-latków dla wszystkich pacjentów w wieku > 20 lat.

W analizie dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny uzyskano spójne wyniki z analizą własną. Podmiot Odpowiedzialny miał dostęp do danych pierwotnych z badań i obliczenia wykonywane były samodzielnie. W związku z czym wyniki miejscami różnią się ze względu na różnice w zaokrągleniu. Jednak nie zmieniła się istotność statystyczna uzyskanych wyników i wnioskowanie.

W analizie własnej nie wykonano porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie, a także bezwzględnej zmiany wskaźnika BMI oraz wskaźnika BMI odniesionego do wieku (WFAZ, *weight-for-age z-score*) ze względu na brak dostępnych wyników dla badania VX18-445-109. Również porównanie bezwzględnej zmiany wyniku CFQ-R było dostępne tylko dla domeny oddechowej. W analizie dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny korzystano z pierwotnych danych badania VX18-445-109, dostępne więc były wyniki w szerszym zakresie.

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/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*

Podsumowując wyniki analizy dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny:

**Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R – domena oddechowa, bezwzględna zmiana wyniku** (próg istotności klinicznej wynosi 4 punkty)

[Redacted text block]

**Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1)** (zmiana powyżej 10 p.p. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej):

[Redacted text block]

**Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI [kg/m<sup>2</sup>]** (próg istotności klinicznej wynosi 0,3 kg/m<sup>2</sup>):

[Redacted text block]

**Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI odniesionego do wieku (*weight-for-age z-score*):**

[Redacted text block]

## 2 Oceny zagranicznych agencji HTA

Dnia 18 lutego 2021 roku, po zakończeniu prac nad analizą pojawiła się informacja prasowa dotycząca pozytywnej oceny terapii ELX/TEZ/IVA+IVA przez niemiecki Federalny Komitet Łączony (G-BA, z niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss*) (*G-BA 2021*). W uzasadnieniu pozytywnej decyzji refundacyjnej G-BA wspomina o znacznej dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w stosunku do obecnie dostępnych opcji terapeutycznych. Zgodnie z zasadami niemieckiego systemu refundacyjnego leki Kaftrio i Kalydeco, jako terapia skojarzona stosowana w leczeniu choroby sierocej, była dostępna w Niemczech na specjalnych zasadach, które obowiązują leki aż do momentu przekroczenia progu sprzedażowego w wysokości 50 mln euro. Przekroczenie tego progu w okresie zaledwie czterech miesięcy refundacji poskutkowało rozpoczęciem pełnej oceny technologii medycznej. W ramach tej oceny **terapia ELX/TEZ/IVA+IVA otrzymała najwyższą możliwą ocenę, na co wpłynęły znaczne korzyści w wielu zgłaszanych przez pacjentów punktach końcowych oraz wszystkich mierzalnych aspektach jakości życia.** Z tego powodu na podstawie szczegółowej oceny wyników badań, a także oceny ekonomicznej, Krajowe Stowarzyszenie Kasy Chorych (*GKV-Spitzenverband*) od września 2021 roku obejmie refundacją leki Kaftrio i Kalydeco na zasadach ustalonych z Podmiotem Odpowiedzialnym.

## 3 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F – aktualizacja analizy ekonomicznej

### 3.1 Metodyka

Po zakończeniu prac nad dokumentem analizy ekonomicznej, od Wnioskodawcy otrzymano wyniki zaktualizowanego porównania pośredniego w populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), uwzględniającego dodatkowo badanie VX18-445-109 (ID: *NCT04105972*), którego wyniki nie są do tej pory opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Dodatkowo od Wnioskodawcy otrzymano również wyniki badania VX18-445-109, w zakresie wymaganym do aktualizacji modelu ekonomicznego, dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej te-

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/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*

rapii ELX/TEZ/IVA+IVA, między innymi w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, rocznego prawdopodobieństwa przerwania leczenia oraz współczynnika przestrzegania zaleceń lekarza odnośnie do leczenia (z ang. *compliance*) w okresie 24 tygodni obserwacji w ramach badania klinicznego.

Biorąc pod uwagę znaczenie dodatkowych danych klinicznych dotyczących efektywności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, przeprowadzono dodatkowe obliczenia modelu ekonomicznego opisanego w ramach dokumentu *AE Kaftrio 2021*, przy aktualizacji wartości części parametrów o dane otrzymane od Wnioskodawcy. Aktualizacja dotyczy wyłącznie populacji pacjentów o genotypie F/F.

### 3.2 Aktualizacja parametrów wejściowych modelu

Jak wspomniano, aktualizacja parametrów modelu wynika z otrzymania od Wnioskodawcy danych dotyczących efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji pacjentów z mukowiscydozą o genotypie F/F (homozygoty genu *CFTR*).

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte oryginalnie oraz zaaktualizowane wartości parametrów oraz źródła/założenia dotyczące ich wartości.

Tabela 4. Aktualizacja wartości parametrów wejściowych modelu.

Parametr	Oryginalna wartość	Źródło	Zaktualizowana wartość	Źródło
Bezwzględna zmiana wartości <b>ppFEV1</b> w 6 miesiącu leczenia	■	Porównanie pośrednie (bez badania <i>VX18-445-109</i> )	■	Porównanie pośrednie (uwzględniające badanie <i>VX18-445-109</i> )
Ryzyko względne dla częstości występowania zaostrzeń płucnych wymagających podania antybiotyków bądź hospitalizacji pacjenta	■	Porównanie pośrednie (bez badania <i>VX18-445-109</i> )	■	Badanie <i>VX17-445-102</i> W ramach badania <i>VX18-445-109</i> nie oceniano tego punktu końcowego, co uniemożliwiło aktualizację porównania pośredniego.
Bezwzględna zmiana wartości <b>z-score</b> w 6 miesiącu leczenia	■	Porównanie pośrednie (bez badania <i>VX18-445-109</i> )	■	Porównanie pośrednie (uwzględniające badanie <i>VX18-445-109</i> )
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w okresie pierwszych dwóch lat leczenia	■	Badanie <i>VX17-445-103</i>	■	Badanie <i>VX18-445-109</i>
Wskaźnik przestrzegania zaleceń lekarza (z ang. <i>compliance</i> )	■	Badanie <i>VX17-445-102</i>	■	Badanie <i>VX18-445-109</i>

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakافتor/tezekaftor/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*

Dodatkowo zaktualizowano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji pacjentów F/F. W pierwotnej analizie w obu rozważanych populacjach pacjentów wykorzystano dane z badania VX17-445-102 przeprowadzonego na próbie pacjentów o genotypie F/MF. Wyznaczone na podstawie zaobserwowanych w trakcie 24 tygodni badania VX18-445-109 zdarzeń niepożądanych, roczne częstości wystąpienia przedstawia kolejna tabela.

Tabela 5. Aktualizacja rocznych częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA.

Zdarzenie niepożądane	Oryginalna roczna częstość AEs	Zaktualizowana roczna częstość AEs
Ból głowy	■	■
Zakażenie górnych dróg oddechowych	■	■
Bóle brzucha	■	■
Biegunka	■	■
Wysypka	■	■
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	■	■
Zaburzenie drożności nosa	■	■
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	■	■
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	■	■
Nieżyt nosa	■	■
Zapalenie błon śluzowych nosa	■	■
Grypa	■	■
Zapalenie zatok przynosowych	■	■
Wzrost stężenia bilirubiny	■	■

### 3.3 Zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej

W Tabeli 6 przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy ekonomicznej.

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksaftor/tezekaftor/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 6. Wyniki analizy ekonomicznej (po aktualizacji).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA	Standardowe leczenie	Wartość inkrementalna
Koszty lekowe (z RSS)	████████	■	████████
Koszty lekowe (bez RSS)	████████		████████
Koszty leczenia standardowego	████████	████████	████████
Pozostałe medyczne koszty bezpośrednie	████████	████████	████████
Całkowite koszty (z RSS)	████████	████████	████████
Całkowite koszty (bez RSS)	████████		████████
Wynik w postaci QALY	████████	████████	████████
ICUR		████████████████	

W kolejnej tabeli dla porównania przedstawiono wyniki przed aktualizacją o dane z badania VX18-445-109.

Tabela 7. Wyniki analizy ekonomicznej (przed aktualizacją).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA	Standardowe leczenie	Wartość inkrementalna
Koszty lekowe (z RSS)	████████	■	████████
Koszty lekowe (bez RSS)	████████		████████
Koszty leczenia standardowego	████████	████████	████████
Pozostałe medyczne koszty bezpośrednie	████████	████████	████████
Całkowite koszty (z RSS)	████████	████████	████████
Całkowite koszty (bez RSS)	████████		████████
Wynik w postaci QALY	████████	████████	████████
ICUR		████████████████	

Aktualizacja parametrów o nowe porównanie pośrednie (uwzględniające badanie VX18-445-109) oraz dane dotyczące bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie pacjentów o genotypie F/F nie doprowadziła do znaczących zmian wyników analizy. Wartość wskaźnika ICUR wyniosła ██████████ (wzrost o 2,0%), na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości ██████████ (wzrost o 1,6% spowodowany wyższym współczynnikiem *compliance* oraz niższą częstością przerwania leczenia) oraz inkremen-

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/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*

talne efekty zdrowotne w wysokości ██████████ (spadek o 0,5% spowodowany wyższym ryzykiem względnym ELX/TEZ/IVA+IVA w stosunku do SoC dotyczącym częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych).

## Spis tabel

Tabela 1. Metodyka badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim w populacji F/F. ....	6
Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach RCT w populacji F/F. ....	7
Tabela 3. Wyniki porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA vs placebo w populacji F/F. ....	8
Tabela 4. Aktualizacja wartości parametrów wejściowych modelu. ....	12
Tabela 5. Aktualizacja rocznych częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA. .	13
Tabela 6. Wyniki analizy ekonomicznej (po aktualizacji). ....	14
Tabela 7. Wyniki analizy ekonomicznej (przed aktualizacją). ....	14

## Piśmiennictwo

- AE Kaftrio 2021** ██████████ Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezekakaftor/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. Analiza ekonomiczna. Kraków 2021
- AKL Kaftrio 2021** ██████████ Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezekakaftor/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. Analiza kliniczna. Kraków 2021
- CT 2021** Wpis w bazie clinicaltrials.gov dotyczący badania VX18-445-109. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972> , data dostępu: 19.01.2021.
- CTREU 2021** Wpis w bazie clinicaltrialsregister.eu dotyczący badania VX18-445-109. Dostęp online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001735-31/BE#E> , data dostępu: 19.01.2021.
- Donaldson 2018** Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang LT. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(2):214-224
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss. Neue Arzneimitteltherapie bei Mukoviszidose: G-BA vergibt Bestnote. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/934/> , data dostępu: 19.02.2021.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco) , data dostępu: 19.02.2021 r.
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS, McCoy K, Donaldson S, Walker S, Chmiel J, Rubenstein R, Froh DK, Neuringer I, Jain M, Moffett K, Taylor-Cousar JL, Barnett B, Mueller G, Flume P, Livingston F, Mehdi N, Teneback C, Welter J, Jain R, Kissner D, Patel K, Calimano FJ, Johannes J, Daines C, Keens T, Scher H, Chittivelu S, Reddivalam S, Klingsberg RC, Johnson LG, Verhulst S, Macedo P, Downey D, Connett G, Nash E, Withers N, Lee T, Bakker M, Heijerman H, Vermeulen F, Knoop C, De Wachter E, van der Meer R, Merkus P, Majoer C. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212):1940-1948
- Keating 2018** Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018; 379(17):1612-1620
- Schwarz 2020** Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, Klingsberg RC, Fischer R, Rowe SM, Audhya PK, Ahluwalia N, You X, Ferro TJ, Duncan ME, Bruinsma BG. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros* 2020

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekakaftor/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*