



## Rekomendacja nr 68/2021

z dnia 10 czerwca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kaftrio  
(iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor)  
w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy  
zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem  
i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem  
mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji.

Ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przeprowadzono osobno dla populacji heterozygotycznej (F/MF) i homozygotycznej (F/F). Interwencją stanowiło podanie iwakaftoru (IVA) + tezakaftoru (TEZ) + eleksakaftoru (ELX) w skojarzeniu z IVA oraz standardowym leczeniem objawowym (SoC), zaś komparatorem było placebo (PLC) stosowane z SoC. Dla populacji F/MF zidentyfikowano badania kliniczne z randomizacją, w których bezpośrednio porównywano interwencję z komparatorem. Uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji w wynikach oceny jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza CFQ-R – po 24 tyg. średnia różnica pomiędzy grupami wyniosła 20,20 pkt



(95%CI: 16,19; 24,21). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w bezwzględnej zmianie stężenia chlorków w pocie (SwCl). Po 24 tyg. w grupie interwencji zmiana wyniosła -42,2 mmol/l, zaś w grupie PLC -0,4 mmol/l. Różnica była istotna statystycznie i wyniosła -41,8 mmol/l (95%CI: -44,4; -39,3;  $p < 0,001$ ). Dla zmiany procentu przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1) po 4 tyg. stosowania w grupie interwencji zmiana wyniosła 13,6 punktu procentowego, zaś w grupie komparatora -0,2 p.p. Różnica była istotna statystycznie i wyniosła 13,8 p.p. (95%CI: 12,1; 15,4;  $p < 0,001$ ). Dla populacji F/F nie odnaleziono wyników porównania bezpośredniego stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PLC+SoC. W porównaniu pośrednim dla 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskano wyniki: zmiana ppFEV1 15,2 p.p. (95%CI: 13,6; 16,8); zmiana CFQ-R 21,0 pkt (95%CI: 16,4; 25,6). Uzyskane wartości sugerują, że interwencja przynosi efekty w populacji F/F zbliżone do tych zaobserwowanych w populacji F/MF. Przedstawiane w badaniach włączonych do analizy informacje wskazują na zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje

Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2020, G-BA 2021) oraz jedną rekomendację negatywną (ZN 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści stosowania technologii. W rekomendacji negatywnej podniesiona została kwestia braku danych na temat skutków długoterminowych oraz bardzo wysokie obciążenie dla budżetu w porównaniu ze stosowaniem IVA.

Podstawowym argumentem przeciwko finansowaniu jest koszt, który skutkuje znacznym przekroczeniem progu opłacalności.

Pod uwagę wzięto także, że dostępne są jedynie dane na temat efektywności klinicznej z perspektywy krótkookresowej, przedstawiające głównie zastępcze punkty końcowe, bez możliwości oceny wpływu stosowania technologii na przeżycie i wyleczenie. Należy także wskazać, że w badaniach komparator stanowi standardowe leczenie objawowe (SoC), które w istotny sposób różni się między krajami. Szczególne różnice zauważalne są między warunkami Polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki krajów, w których prowadzono badania. Ponadto, w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata, zaś we włączonych do analizy badaniach pacjenci w momencie randomizacji mieli średnio 25-30 lat. Dane te sugerują, że wyniki badań mogą nie być adekwatne do warunków polskich. Celowe jest raczej podjęcie w pierwszej kolejności działań na rzecz poprawy standardu opieki koordynowanej

nad pacjentami oraz poprawy dostępności do podstawowych leków i świadczeń, co będzie miało wpływ na wydłużenie życia chorych.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”, w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

### Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (CF, ang. *cystic fibrosis*) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia, dotyczącą głównie układów oddechowego i pokarmowego. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), który jest kanałem chlorkowym komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i pokarmowym.

Kryteria rozpoznania mukowiscydozy są takie same zarówno u dorosłych jak i u dzieci, u których stwierdza się typowe kliniczne objawy choroby lub występowanie CF u rodzeństwa i/lub rodziców (dodatni wywiad rodzinny) i potwierdza się w  $\geq 1$  z następujących badań laboratoryjnych: stężenie jonu chlorkowego w pocie, badania genetyczne w celu identyfikacji mutacji obu alleli genu CFTR oraz nieprawidłowy wynik pomiaru przelnabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa (badanie niewykonywane w Polsce). Dodatkowym narzędziem diagnostycznym są badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy (CF NBS), które zostały wprowadzone w 2009 r.

Dotychczas zidentyfikowano 346 mutacji genu CFTR powiązanych z mukowiscydozą. Najczęstszą z mutacji genu CFTR w Polsce jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 – F508del (62% wszystkich zmutowanych alleli). Mutację F508del dziedziczy się od jednego lub obojga rodziców. Osoby homozygotyczne pod względem mutacji F508del, dziedziczą mutację od obojga rodziców. W przypadku heterozygot, mutację F508del przekazano od jednego z rodziców, dodatkowo od drugiego rodzica chorzy dziedziczą inne mutacje, określane zbiorczo jako mutacje z zachowaniem wartości funkcji (bramkującej, minimalnej, rezydualnej).

Częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi około 1/5000 urodzeń. Szacuje się, że w Polsce co 35. osoba jest nosicielem genu odpowiedzialnego za występowanie mukowiscydozy.

Średni czas życia pacjenta znajduje się w przedziale od ok. 11 do 25,5 lat. Należy jednak podkreślić, iż średni czas życia w 2016 wzrósł o 60-70% w stosunku do wartości z roku 2000 (25 vs 14,7 lat). Zmalał

odsetek osób umierających na mukowiscydozę poniżej 18 r.ż. – na początku XXI w. wynosił on około 60%, zaś w drugiej dekadzie spadł do 20-30%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie w Polsce w leczeniu mukowiscydozy finansowane jest zindywidualizowane leczenie objawowe (standardowe leczenie objawowe, SoC, ang. *Standard of Care*), które przez wnioskodawcę zostało wskazane jako technologia alternatywna dla stosowanych w skojarzeniu w ramach ocenianego programu lekowego produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco.

Refundacja terapii przyczynowej jest w Polsce ograniczona do programu lekowego dla iwakaftoru w monoterapii (Kalydeco), która wskazana jest w subpopulacji chorych z określonymi mutacjami bramkującymi (mutacje klasy III, np. G551D, S1251N, G551S). Tym samym terapia przyczynowa, do której należy stosowanie Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco, nie jest obecnie finansowana w populacji chorych zgodnej ze wskazaniem wnioskowanym, tj. homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Kaftrio to połączenie trzech substancji czynnych w jednej tabletkę: iwakaftor (IVA) + tezakaftor (TEZ) + eleksakaftor (ELX), zaś produkt Kalydeco zawiera wyłącznie IVA. ELX i TEZ to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W analizie skuteczności populację stanowią pacjenci chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (F/MF).

W ramach oceny skuteczności włączono opracowania wtórne, badania pierwotne oraz badania rzeczywistej praktyki.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania kliniczne z randomizacją, w który bezpośrednio porównywano stosowanie Kaftrio (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) i PLC+SoC dla populacji F/MF:

- Middleton 2019 oraz wyniki fazy przedłużonej badania (Griese 2020) – w części głównej interwencję w postaci ELX/TEZ/IVA zastosowano u 200 pacjentów, zaś PLC otrzymały 203 osoby. Okres leczenia trwał 24 tygodnie, zaś obserwację prowadzono przez dodatkowe 4 tygodnie.
- Keating 2018 – interwencję w postaci ELX/TEZ/IVA (terapia wysokodawkowa, niedeuterowana) zastosowano u 21 pacjentów F/FM, zaś PLC otrzymało 20 pacjentów F/MF. Okres leczenia trwał 4 tygodnie.

W ramach porównania pośredniego przedstawiono wyniki dla populacji F/F:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PLC+TEZ/IVA+SoC – Heijerman 2019, VX18-445-109
- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z TEZ/IVA+SoC – Keating 2018
- TEZ/IVA+SoC z PLC+SoC – Donaldson 2018, Schwarz 2020 i badanie EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych (Bailey 2020, Dagenais 2020, Gramegna 2020, Guerra 2020, Southern 2020). W części głównej zostaną przedstawione wyniki opracowania wtórnego Southern 2020, które uwzględnia wyniki badań pierwotnych dla części punktów końcowych.

#### *Skuteczność*

##### Opracowanie wtórne Southern 2020

Zgodnie z treścią publikacji Southern 2020 dla trójskładnikowej terapii ELX/TEZ/IVA skumulowanie wyników było możliwe dla następujących punktów końcowych w populacji F/MF: infekcyjne zaostrzenia płucne, zmiana stężenia chlorków w pocie i zmiana w ocenie jakości życia pacjentów (Middleton 2019, Keating 2018). Dla populacji F/F przedstawiono wyniki dla umiarkowanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, wybranych zdarzeń niepożądanych, zmiany stężenia chlorków w pocie oraz jakości życia (Heijerman 2019, Keating 2018).

##### *Infekcyjne zaostrzenia płucne w populacji F/MF*

Autorzy Southern 2020 kumulowali dla omawianego punktu końcowego nieprawidłowe wyniki, gdyż badanie Heijerman 2019 dotyczyło populacji homozygotycznej (F/F), a nie heterozygotycznej (F/MF). Ponadto w badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójskładnikowej z terapią dwuskładnikową – TEZ/IVA, w związku z czym brak wyników dla grupy PLC. Z uwagi na zidentyfikowane błędy odstąpiono od przytaczania wyniku dla punktu końcowego.

##### *Jakość życia pacjentów w populacji F/MF*

Do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano kwestionariusz CFQ-R. Minimalna różnica istotna klinicznie (MCID, ang. *minimal clinically important difference*) wynosi 4 punkty.

Skumulowanie wyników z dwóch badań (Keating 2018, Middleton 2019) było możliwe jedynie dla okresu obserwacji wynoszącego jeden miesiąc. Łączna grupa pacjentów wyniosła 221 w grupach interwencyjnych oraz 215 w grupach kontrolnych placebo. Dla porównania ELX/TEZ/IVA vs PLC uzyskano istotną statystycznie różnicę. Średnia różnica (MD) wyniosła 19,15 pkt (95%CI: 16,12; 22,19) na korzyść interwencji. Jednocześnie należy wskazać, że z uwagi na wysoką niejednorodność wyników zasadne byłoby wykorzystanie modelu efektów losowych, zaś w analizie wykorzystano model efektów stałych.

Dla sześciomiesięcznego okresu obserwacji dane pochodziły wyłącznie z badania Middleton 2019. Zaobserwowano różnicę istotną statystycznie na korzyść interwencji. MD wyniosła 20,20 pkt (95%CI: 16,19; 24,21). Różnica przekracza wartość MCID.

#### *Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie w populacji F/MF*

Skumulowanie wyników z dwóch badań (Keating 2018, Heijerman 2019) było możliwe jedynie dla okresu obserwacji wynoszącego jeden miesiąc. Łączna grupa pacjentów wyniosła 76 w grupach interwencyjnych (ELX/TEZ/IVA) oraz 59 w grupach kontrolnych (PLC/TEZ/IVA). Zaobserwowano różnicę istotną statystycznie – średnia różnica wyniosła -40,96 mmol/l (95%CI: -43,60; -38,33).

#### Badanie pierwotne Middleton 2019 – populacja F/MF

Interwencją w badaniu było ELX/TEZ/IVA, a komparatorem PLC. Okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie od randomizacji, przy czym większość punktów końcowych oceniano także w 4 tygodniu.

#### *Procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1)*

Dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tyg. zmiana wartości ppFEV1 w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 13,6 punktu procentowego (p.p), zaś w grupie PLC -0,2 p.p. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji i wyniosła 13,8 p.p. (95%CI: 12,1; 15,4;  $p < 0,001$ ).

Po 24 tyg. efekt utrzymał się na zaobserwowanym wcześniej poziomie. Zmiana wartości ppFEV1 w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 13,9%, zaś w grupie PLC -0,4%. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji i wyniosła 14,3% (95%CI: 12,7; 15,8;  $p < 0,001$ ).

#### *Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl)*

Dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tyg. zmiana wartości SwCl w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła -41,2 mmol/l, zaś w grupie PLC 0,1 mmol/l. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji i wyniosła -41,2 mmol/l (95%CI: -44,0; -38,5;  $p < 0,001$ ).

Po 24 tyg. efekt utrzymał się na zaobserwowanym wcześniej poziomie. Zmiana wartości SwCl w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła -42,2 mmol/l, zaś w grupie PLC -0,4 mmol/l. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji i wyniosła -41,8 mmol/l (95%CI: -44,4; -39,3;  $p < 0,001$ ).

#### *Ocena jakości życia w skali CFQ-R*

Dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tyg. zmiana wartości wyniku CFQ-R w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 18,1 pkt, zaś w grupie PLC -1,9 pkt. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji i wyniosła 20,1 pkt (95%CI: 16,9; 23,2;  $p < 0,001$ ).

Po 24 tyg. efekt utrzymał się na zaobserwowanym wcześniej poziomie. Zmiana wartości wyniku CFQ-R w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 17,5 pkt, zaś w grupie PLC -2,7 pkt. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji i wyniosła 20,2 pkt (95%CI: 17,5; 23,0;  $p < 0,001$ ).

#### *Stan odżywienia (BMI)*

Stan odżywienia oceniono wyłącznie dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. Zmiana BMI grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 1,13 kg/m<sup>2</sup>, zaś w grupie PLC 0,09 kg/m<sup>2</sup>. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji i wyniosła 1,04 kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 0,85; 1,23;  $p < 0,001$ ).

#### *Wystąpienie zaostżenia płucnego (PEx)*

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. wartość modelowanego rocznego ryzyka wystąpienia zdarzenia (PEx) w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 0,37, zaś w grupie PLC 0,98. Wynik był istotny statystycznie na korzyść interwencji i wyniósł RR 0,37 (95%CI: 0,25; 0,55;  $p < 0,001$ ).

#### Badanie pierwotne Keating 2019 – populacja F/MF

Interwencją w badaniu było ELX/TEZ/IVA, a komparatorem PLC. Okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie. Z powodu zbyt małej liczebności populacji i wynikającej z niej niewystarczającej mocy testu, wykonanie analizy statystycznej porównań między interwencją a placebo nie było możliwe.

#### *Procent przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (ppFEV1)*

Zmiana wartości ppFEV1 w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 13,8 p.p. (95% CI: 10,9; 16,6), zaś w grupie PLC 0,0 p.p. (95% CI: -3,9; 4,0).

#### *Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie (SwCl)*

Zmiana wartości SwCl w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła -39,1 mmol/l (95% CI: -44,9; -33,3), zaś w grupie PLC -2,2 mmol/l (95% CI: -9,9; 5,6).

#### *Ocena jakości życia w skali CFQ-R*

Zmiana wartości wyniku CFQ-R w grupie ELX/TEZ/IVA wyniosła 25,7 pkt (95% CI: 18,3; 33,1), zaś w grupie PLC 4,2 pkt (95% CI: -5,6; 14,0).

#### Porównanie pośrednie wnioskodawcy – populacja F/F

Dla interwencji (ELX/TEZ/IVA) zidentyfikowano dwa badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu ze schematem TEZ/IVA w populacji chorych F/F: Heijerman 2019 oraz Keating 2018. W celu uzyskania porównania ELX/TEZ/IVA z PLC odnaleziono i uwzględniono trzy badania (EVOLVE/Taylor-Cousar 2017, Donaldson 2018, Schwarz 2020), w których przedstawiono wyniki porównania TEZ/IVA z PLC.

Wyniki porównania pośredniego dla stosowania ELX/TEZ/IVA względem PLC dla 24-tygodniowego okresu obserwacji są następujące:

- zmiana ppFEV1: 15,2 p.p. (95%CI: 13,6; 16,8);
- zmiana CFQ-R: 21,0 pkt (95%CI: 16,4; 25,6).

#### *Bezpieczeństwo*

##### Badanie pierwotne Middleton 2019 – populacja F/MF

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym wyniósł 93,1% w grupie otrzymującej ELX/TEZ/IVA i 96,0% w grupie PLC.

Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane umiarkowane – w grupie ELX/TEZ/IVA u 50,5%, zaś w PLC u 62,2% pacjentów.

##### Badanie pierwotne Keating 2019 – populacja F/MF

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym wyniósł 86% (18/21) w grupie otrzymującej ELX/TEZ/IVA i 100,0% w grupie PLC (12/12). W grupie interwencyjnej większość sklasyfikowano jako łagodne 72% (13/21) z kolei w grupie PLC 58% określono jako umiarkowane (6/12) lub ciężkie (1/12).

##### Porównanie pośrednie wnioskodawcy – populacja F/F

Ryzyko względne wystąpienia w populacji F/F jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dla ELX/TEZ/IVA vs PLC wyniosło RR 0,89 (95%CI: 0,79; 1,01). Różnica nie była istotna statystycznie.

Jedyną istotną statystycznie różnicą w analizie było wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych (RR 0,28; 95%CI: 0,11; 0,69). Stosowanie ELX/TEZ/IVA w porównaniu z PLC obniża ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych o 72%.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

##### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Kaftrio i Kalydeco)



Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu Kaftrio (występującymi bardzo często,  $\geq 1/10$ ) występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy w skojarzeniu z iwakaftorem były ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących Kalydeco, należą: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%).

#### Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń analizy należą:

- leczenie standardowe w istotny sposób różni się między krajami, szczególnie różnice zauważalne są między warunkami polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki krajów, w których prowadzono badania; w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata (we włączonych badaniach pacjenci w momencie randomizacji mieli średnio 25-30 lat)
- przeprowadzone porównanie pośrednie uznano za nieuprawnione (istotna heterogeniczność metodyczna i kliniczna)
- dla podobnych okresów obserwacji terapia TEZ/IVA w zależności od schematu badania – porównanie z ELX/TEZ/IVA lub PLC – osiągała rozbieżne wyniki
- stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi kryterium wykluczenia z programu lekowego, w ChPL podano sposób postępowania z pacjentami, którzy stosują induktory w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem, nie raportowano czy tacy pacjenci brali udział w badaniach
- w żadnym z badań włączonych do analizy nie oceniono wpływu terapii na przeżycie całkowite;
- ze względu na zidentyfikowane błędy m.in. dotyczące nieuprawnionego kumulowania populacji o istotnie różnej charakterystyce, jakość przeglądu systematycznego Southern 2020 budzi poważne wątpliwości;
- w RCT Heijerman 2019, Middleton 2019, Keating 2018, VX18-445-109 badane próby obejmowały pacjentów z wyjściową wartością ppFEV1 w zakresie 40-90% – [redacted];
- wiele wyników dla zakładanych punktów końcowych nie było zareportowanych w publikacji dla każdego z ramion badań włączonych do porównania pośredniego wnioskodawcy. Niektóre wyniki zaprezentowano jako wynik różnicy bez danych umożliwiających ocenę efektu osiąganego dla interwencji;
- badania Keating 2018 oraz Donaldson 2018 przeprowadzono wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów, przez co próba badawcza złożona z dorosłych chorych, nie obejmując pacjentów w wieku 12–17 lat nie jest w pełni reprezentatywna dla populacji wnioskowanego programu;

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4231.16.2021).

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m.in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Dla oceny opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (ELX/TEZ/IVA) oraz Kalydeco (IVA) wraz z standardowym leczeniem objawowym (SoC) w miejsce samego SoC w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy są pod względem mutacji w genie CFTR homozygotyczni (F/F) lub heterozygotyczni (F/MF), przedstawiono analizę użyteczności kosztów. Uwzględniono koszty leków, diagnostyki i monitorowania, opieki standardowej, zaostrzeń płucnych, przeszczepienia płuc oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza została przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym i z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Wnioskodawca przedstawił wyłącznie porównanie pośrednie dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanym komparatorem (SoC).

Zgodnie z obowiązującą interpretacją AOTMiT oznacza to, że formalnie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskowane leki musiałyby jednak kosztować 0 zł (zero złotych), aby wypełnić warunek opisany w art. 13, ponieważ w obydwu ramionach jest stosowane SoC (ELX/TEZ/IVA+IVA jest terapią dodaną do SoC).

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analiza wpływu na budżet zakłada następujący scenariusz istniejący: produkt leczniczy Kaftrio nie jest refundowany, zaś produkt leczniczy Kalydeco jest refundowany w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie mukowiscydozy ICD 10 E84”, przy czym kryteria włączenia do PL B.112 są rozbieżne ze wskazaniem wnioskowanym. Scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w ramach proponowanego programu lekowego. Analiza została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak różnic między ponoszonymi kosztami między perspektywą NFZ i perspektywą wspólną (NFZ + pacjent), przedstawiono jedynie analizę z perspektywy NFZ.

Liczebność pacjentów z mukowiscydozą w Polsce oszacowano na 1 829 osób. Na podstawie odsetków pacjentów z mutacjami F/F i F/MF oraz po zawężeniu do pacjentów w wieku co najmniej 12 lat uzyskano liczbę [redacted] ze wskazaniem określonym we wniosku. Liczba pacjentów stosujących wnioskowaną terapię w scenariuszu nowym to [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego w perspektywie NFZ spowoduje:

[redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że [redacted]

[redacted]

W ramach weryfikacji przeprowadzono obliczenia własne dotyczące liczebności pacjentów w oparciu o dane NFZ. [redacted]

[redacted]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

#### **Uwagi do programu lekowego**

Brak uwag.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Proponowany mechanizm polega na [redacted]

[redacted]

\_\_\_\_\_ i są wystarczające do pokrycia dodatkowych kosztów związanych z podjęciem decyzji o refundacji terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2020, G-BA 2021) oraz jedną rekomendację negatywną (ZN 2021). Prace nad trzema rekomendacjami zostały wstrzymane, odroczone do czasu zgromadzenia danych klinicznych lub są w toku (NICE, PBAC, CADTH). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść stosowania leku Kaftrio + Kalydeco w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Wskazuje się na dodatkowe korzyści ze stosowania ocenianej terapii w porównaniu do leczenia TEZ/IVA w skojarzeniu z IVA (populacja F/F) lub w przypadku najlepszej terapii wspomagającej (F/FM). W rekomendacji negatywnej podniesiona została kwestia braku danych na temat skutków długoterminowych oraz bardzo wysokie obciążenie dla budżetu w porównaniu ze stosowaniem IVA.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.211.2021.8.PBO, data wpływu do AOTMiT: 29.03.2021 r.), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.

Z UPOWAŻNIENIA PREZESA

Kamila Malinowska

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.
2. Raport nr OT.4231.16.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego »Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem« Analiza weryfikacyjna”.