

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.16.2021
Tytuł:	Kaftrio (iwakaftor+tezakaftor+eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Katarzyna Wępsięć.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

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 (MF).

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

Pracownik oraz przedstawiciel Vertex Pharmaceuticals (Poland)

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
rozdz. 4.1.4, s. 47	<p>Uwaga w AWA: „<i>analizując charakterystykę pacjentów pod względem regionu pochodzenia w badaniu Keating 2018 nie zamieszczono informacji na temat regionu, w pozostałych badaniach odnotowano odsetek populacji europejskiej w odsetku między 40% a 50%, wyjątek stanowiły badania VX18-445-109 oraz EVOLVE, w których odsetek ten wyniósł odpowiednio 83% oraz 75% badanych. Należy zauważyć, że leczenie standardowe stosowane u pacjentów z mukowiscydozą w istotny sposób różni się między krajami, szczególnie różnice zauważalne są między warunkami Polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki w Wielkiej Brytanii, Belgii, Niemczech czy Zjednoczonych Stanów Ameryki, w których znajdowały się ośrodki badawcze kwalifikujące i prowadzące pacjentów w omawianych badaniach klinicznych. Zgodnie z opinią przedstawioną przez m.in. D. Sands w trakcie spotkania na wniosek wnioskodawcy w niniejszym procesie, w Polsce brakuje refundowanych opcji terapeutycznych w obszarze wsparcia żywieniowego pacjentów czy enzymów trzustkowych, węższy zakres dostępnych antybiotyków wziewnych, stosowanie tobramycyny ograniczone programem lekowym, kolejnym problemem jest ograniczenie dostępności dla pacjentów do leczenia w warunkach domowych poza żywieniem enteralnym/parenteralnym, zauważalne jest też rzadsze hospitalizowanie pacjentów w krajach zachodnich. Mając na uwadze przekazane informacje oraz treść Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny leku Orkambi, w którym zaznaczono, że 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) należy uznać, że mimo poprawy sytuacji polskich pacjentów nadal stanowią oni populację różną od populacji krajów zachodnich, przez co ocena efektu terapeutycznego oraz kierunek różnic jest nie możliwy do oceny na obecnym etapie”</i></p> <p>Mimo, iż sytuacja pacjentów w Polsce pod względem dostępności terapii objawowych jest gorsza niż w krajach wskazanych w uwadze AOTMiT, trudno jest zgodzić się z wnioskiem, że różnice te całkowicie uniemożliwiają ocenę efektu terapeutycznego wnioskowanej terapii, a nawet kierunku efektu.</p> <p>Wszystkie badania z randomizacją uwzględnione w analizie klinicznej były badaniami wieloośrodkowymi. Badania III fazy <i>Middleton 2019 (F/MF)</i>, <i>Heijerman 2019 (F/F)</i> i <i>VX18-445-109 (F/F)</i> przeprowadzono, odpowiednio, w 115, 44 i 35 ośrodkach klinicznych, w tym również w Polsce. Największe próby kliniczne (badania z randomizacją III fazy), w których oceniano terapię Kaftrio + Kalydeco były badaniami międzynarodowymi. Także badania włączone do porównania pośredniego po stronie TEZ/IVA były zarówno wieloośrodkowe, jak i w większości międzynarodowe. Naturalnym jest więc, że populacje kwalifikowane do badań w poszczególnych krajach i ośrodkach musiały charakteryzować się pewnym zróżnicowaniem w zakresie poziomu dostępnej opieki zdrowotnej, jak i w odniesieniu do stosowanych terapii objawowych.</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania standardu opieki podstawowej oferowanego pacjentom w różnych ośrodkach biorących udział w badaniach klinicznych, zarówno analiza przeprowadzona przez Wnioskodawcę, jak i przez AOTMiT (str. 69 AWA) wskazuje na „stabilną oraz zbliżoną skuteczność w porównaniu do standardu postępowania” ELX/TEZ/IVA zarówno u chorych o genotypie F/MF, jak i F/F.</p> <p>Przeciętnie lepsza opieka zdrowotna w populacjach włączonych do badań przedstawionych w analizie klinicznej, w porównaniu do sytuacji polskich pacjentów, działa ponadto w kierunku konserwatywnym – na tle niższej dostępności do leczenia objawowego dodatkowy efekt wnioskowanego leczenia przyczynowego może</p>

	<p>skutkować poprawą stanu pacjentów jeszcze bardziej spektakularną, niż wykazana w wyjściowo lepiej leczonej objawowo populacji uwzględnionej w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, jak i mechanizm działania wnioskowanej terapii, nie wydaje się natomiast prawdopodobne zmniejszenie, ani tym bardziej odwrócenie kierunku zmian.</p> <p>Powyższą argumentację wspierają wyniki analiz głównego punktu końcowego (bezwzględna zmiana ppFEV1) w podgrupach pacjentów, wyróżnionych m.in. względem wyjściowej wydolności płuc (ppFEV1) i stosowanych terapii objawowych (s. 81 i s. 289 AKL). W bezpośrednim porównaniu z SoC (<i>Middleton 2019</i>) terapia ELX/TEZ/IVA skutkowała istotną statystycznie i wysoce istotną klinicznie (≥ 10 p.p.) poprawą ppFEV1, niezależnie od regionu, z którego pochodzili pacjenci, a także tego, czy chorzy otrzymywali, czy też nie otrzymywali wziewnej antybiotykoaterapii, dornazy alfa, wziewnych leków rozszerzających oskrzela, wziewnych kortykosteroidów, azytromycyny, czy też wziewnego hipertonicznego roztworu soli. Także w badaniu bezpośrednio porównującym wnioskowaną terapię trójskładnikową z aktywną, zarejestrowaną terapią dwuskładnikową TEZ/IVA (<i>Heijerman 2019</i>), wyniki analizy podgrup wspierały wniosek o stabilności efektu ELX/TEZ/IVA, bez względu na wyjściowe różnice kliniczne i demograficzne pomiędzy chorymi, jak i bez względu na różnice w zakresie leków stosowanych objawowo.</p> <p>Różnica w zakresie średniego wieku pacjentów w momencie zgonu w Polsce w porównaniu do średniej wieku chorych włączonych do badań klinicznych nie powinna stanowić kryterium do podważenia efektywności wnioskowanego leczenia. Terapia skojarzona Kafrio+Kalydeco jest dedykowana pacjentom powyżej 12 roku życia, co determinuje dolną granicę wieku chorych, a tym samym możliwą dla nich średnią wieku. Z wysokim prawdopodobieństwem można założyć, że średnia wieku populacji polskich pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego Kafrio+Kalydeco będzie na porównywalnym poziomie co wskazana w badaniach klinicznych (średnia w momencie zgonu, do której odnosi się AOTMiT uwzględnia również pacjentów poniżej 12 r.ż., co powoduje jej zaniżenie).</p> <p>Podsumowując, nie istnieją dane ani przesłanki wynikające z patomechanizmu choroby lub mechanizmu działania wnioskowanej terapii, które mogłyby wskazywać na ryzyko obniżenia lub braku uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej z wnioskowanego leczenia przyczynowego, względem leczenia wyłącznie objawowego, w polskiej populacji chorych. Przeciwnie: spójność i stabilność wyników uzyskiwanych w wieloośrodkowych badaniach klinicznych, w tym – w analizach podgrup tych badań, a także potwierdzenie efektu uzyskiwanego w RCTs w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (AWA, s. 104) uzasadnia oczekiwanie uzyskania w polskiej populacji chorych korzyści co najmniej równoważnych wykazanym w ramach złożonej analizy klinicznej.</p>
<p>rozd. 4.1.3.2, s. 45</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „odnotowano różny odsetek kobiet – 52,0% w grupie interwencyjnej vs 17,0% w grupie PLC w badaniu Keating 2018, wpływ ten może być istotny i stanowi organicznie wnioskowania – błąd związany z alokacją pacjentów zgodnie z klasyfikacją Cochrane,”</p> <p>Autorzy badania <i>Keating 2018</i> zastosowali poprawną metodę alokacji (randomizację), natomiast z uwagi na niewielką liczebność próby (badanie II fazy) nawet całkowicie poprawna randomizacja mogła nie dać idealnego zbalansowania porównywanych grup (sytuacja taka może zdarzyć się w każdym badaniu, natomiast nie musi – i w przypadku poprawnej randomizacji nie jest – wynikiem błędu alokacji). Co więcej, analizy w podgrupach liczniejszych badań z randomizacją (<i>Middleton 2019</i> – s. 79 AKL; <i>Heijerman 2019</i> – s. 288 AKL) wskazują na spójny, statystycznie istotny efekt ELX/TEZ/IVA, niezależnie od płci pacjentów. Równocześnie warto zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki badania <i>Keating 2018</i>, z uwagi na małą liczbę pacjentów, miały stosunkowo niską wagę w przeprowadzonych metaanalizach, wobec czego miały niewielki wpływ na wyniki i wnioski przedstawione w AKL.</p>

<p>rozd. 4.1.3.2, s. 45</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „analiza badania Keating 2018 wykazała również, że wyjściowe wyniki jakości życia włączonych pacjentów, ocenionej z wykorzystaniem kwestionariusza CFQ-R dla domeny związanej z układem oddechowym były o 8,5 pkt. niższe w grupie PLC x3 niż w grupach aktywnego leczenia wśród pacjentów F/MF, którzy otrzymywali ELX/TEZ/IVA wpływ ten może być istotny i stanowi organicznie wnioskowania – błąd związany z alokacją pacjentów zgodnie z klasyfikacją Cochrane”</p> <p>Autorzy badania Keating 2018 zastosowali poprawną metodę alokacji (randomizację), natomiast z uwagi na niewielką liczebność próby (badanie II fazy) nawet przy całkowicie poprawnym wykonaniu randomizacji możliwy jest brak idealnego zbalansowania porównywanych grup (nie jest to zatem wynik błędu alokacji). Należy natomiast mieć na uwadze, że zarówno w badaniu źródłowym, jak i w przedłożonej analizie klinicznej, pomiędzy grupami porównywano wielkość zmian względem wartości początkowej, a nie wartości końcowe, wobec czego potencjalny wpływ na wyniki i wnioski wyjściowego niezbalansowania grup jest w tym przypadku ograniczony. Ponadto badanie Keating 2018, z uwagi na małą liczbę pacjentów, uzyskiwało stosunkowo niską wagę w metaanalizach, wobec czego miało niewielki wpływ na wyniki i wnioski z całości AKL.</p>
<p>rozd. 4.1.3.2, s. 45</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „nie we wszystkich projektach badawczych precyzowano, czym mogą być choroby lub stany, które w opinii badacza mogą wpływać na wyniki lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku”, „dyskusyjnym z punktu widzenia analityków Agencji wydaje się być definicja jednego z powtarzających się w niemal wszystkich projektach badań kryterium włączenia pacjentów, określonym jako gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur. Stwierdzenie tego typu może być trudne do dalszej weryfikacji, z uwagi na wyłącznie subiektywne znaczenie czym wspomniana gotowość miałyby być. Współpraca z pacjentem podczas badania klinicznego jest elementem niezbędnym, jednak wymaganie deklaracji do przestrzegania protokołu badania pacjentów przed rozpoczęciem terapii może być metodologicznie trudne do przeprowadzenia. Brak współpracy z pacjentem powinien stanowić kryterium wyłączone z protokołu badawczego”</p> <p>Jak zauważyli sami autorzy komentarza, współpraca z pacjentem podczas badania klinicznego jest niezbędna. Utrata znaczącego odsetka chorych z powodu braku współpracy w trakcie badania mogłoby uniemożliwić uzyskanie miarodajnych wyników analizy statystycznej (utrata mocy statystycznej, z powodu zmniejszenia liczby pacjentów). Ponadto większe odsetki chorych wykluczanych w trakcie trwania badania stanowiłyby dodatkowe ograniczenie wiarygodności analiz przeprowadzanych zgodnie z zalecaną regułą <i>Intention-To-Treat</i>.</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 47</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „wiele wyników dla zakładanych punktów końcowych nie było zaraportowanych w publikacji dla każdego z ramion badań włączonych do porównania pośredniego wnioskodawcy. Niektóre wyniki zaprezentowano jako wynik różnicy bez danych umożliwiającą ocenę efektu osiąganego dla interwencji”</p> <p>W stosunku do wszystkich punktów końcowych wskazanych w AWA jako „główne”, tj. ppFEV1, SwCL i CFQ-R RD został oszacowany efekt terapii. Dodatkowo, stabilność uzyskanych wyników została potwierdzona zarówno w Aneksie przesłanym przez Vertex w ramach uzupełnienia AKL, jak również w ramach analizy wykonanej przez AOTMiT.</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 47; rozd. 4.2.1.4, s. 66</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „dla podobnych okresów obserwacji terapia TEZ/IVA w zależności od schematu badania – porównanie z ELX/TEZ/IVA lub PLC – osiągała rozbieżne wyniki. W badaniach EVOLVE i Donaldson 2018 zmiana w stężeniu chlorków w pocie wyniosła odpowiednio -10 mmol/l oraz -7 mmol/l, z kolei w badaniach oceniających skuteczność terapii trójskładnikowej Hejerman 2019 i Keating 2018 wynik dla tego punktu końcowego wyniósł odpowiednio +1,7 mmol/l oraz +0,8 mmol/l. Nie odnaleziono żadnych informacji, mogących stanowić uzasadnienie</p>

	<p><i>zaobserwowanego zjawiska, dla którego efekt terapeutyczny jest tak zróżnicowany między próbami klinicznymi. Podobne rozbieżności występują dla parametru ppFEV1, który w badaniach z grupą PLC wzrósł o 2,2-3,9%, z kolei w badaniach z interwencją trójskładnikową wzrósł o 0,4-1,0% co stanowi znacznie mniej korzystny wynik dla terapii dwuskładnikowej między badaniami”</i></p> <p>Istotnie, przyczyny wskazanych różnic w zakresie zmian względem wartości wyjściowych w grupach terapii dwuskładnikowej w poszczególnych są trudne do wyjaśnienia i mogą rzutować na wyniki porównań pośrednich. Należy jednak mieć na uwadze, że wykonanie porównania pośredniego było konieczne wyłącznie dla populacji F/F (homozygot pod względem mutacji F508del), stanowiącej tylko część wnioskowanej populacji chorych. Dla pozostałych chorych (F/MF – heterozygotyczność F508del z mutacją minimalnej funkcji) dostępne są dowody naukowe o najwyższej wiarygodności – badania z randomizacją bezpośrednio porównujące wnioskowaną terapię ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC.</p> <p>W odniesieniu do przedstawionego dla populacji o genotypie F/F porównania pośredniego należy ponadto mieć na uwadze, że istotne statystycznie i klinicznie korzyści z wnioskowanej terapii eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor wykazano bezpośrednio w trzech badaniach z randomizacją (<i>Heijerman 2019, VX18-445-109, Keating 2018</i>), w porównaniu do aktywnej, dwuskładnikowej terapii przyczynowej tezakaftor/iwakaftor (dopuszczonej do obrotu w populacji F/F na podstawie wykazanej przewagi nad samym standardowym leczeniem objawowym – SoC). Wymienione badania RCT oraz ich wyniki zostały uwzględnione w analizie klinicznej. Porównanie pośrednie z SoC przedstawiono ze względów formalnych, z uwagi na brak refundacji terapii tezakaftor/iwakaftor w Polsce oraz w celu oszacowania wielkości korzyści z wnioskowanej terapii, której należy oczekiwać w polskich warunkach. Nie ulega bowiem wątpliwości, że przewaga wnioskowanej terapii trójskładnikowej (+SoC) nad samym SoC będzie jeszcze większa, niż przewaga wnioskowanej terapii wykazana nad dwuskładnikowym leczeniem przyczynowym (+SoC). Ewentualne wątpliwości mogą dotyczyć jedynie precyzji oszacowania w porównaniu pośrednim tej dodatkowej przewagi, wynikającej z braku dostępności terapii przyczynowych dla populacji F/F w Polsce (a więc z gorszego stanu wyjściowego polskich pacjentów pozbawionych jakiegokolwiek terapii przyczynowej w porównaniu z chorymi w grupach kontrolnych badań <i>Heijerman 2019, VX18-445-109, Keating 2018</i>, leczonych zarejestrowaną terapią dwuskładnikową). Ograniczenia przedstawionego porównania pośredniego nie powinny zatem przesłaniać faktu dostępności wysokiej jakości dowodów naukowych efektywności klinicznej terapii lekiem Kaftrio+Kalydeco także dla populacji F/F.</p> <p>Ponadto skuteczność wnioskowanej terapii w populacji F/F względem SoC wynika nie tylko z przedstawionych danych klinicznych (badania wysokiej jakości w porównaniu do TEZ/IVA i porównanie pośrednie vs SoC), ale jest także ugruntowana wiedzą na temat patofizjologii mukowiscydozy i potwierdzonym mechanizmem działania terapii przyczynowej opartej na modulatorach CFTR. Mechanizm działania wnioskowanej terapii polega na zwiększaniu ilości oraz nasilenia działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. Jak wykazano w badaniach RCT w populacji F/MF, dla skuteczności terapii konieczna i wystarczająca jest obecność jednego allelu F508del w genie <i>CFTR</i>. Tym bardziej wysokiej skuteczności należy oczekiwać w populacji homozygot (dwa allele F508del). Aktualnie terapia Kaftrio + Kalydeco jest wskazana (przez EMA i FDA) do stosowania w szerszej populacji chorych, z ≥ 1 mutacją F508del.</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 47</p>	<p><i>Uwaga AOTMiT: „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”</i></p>

	<p>Wskazane w AWA badania <i>Keating 2018</i> i <i>Donaldson 2018</i> to najmniej liczne próby kliniczne wśród badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (w odniesieniu do chorych o genotypie F/F: <i>Keating 2018</i> – najmniejsza próba, w której porównywano ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC; <i>Donaldson 2018</i> – najmniejsza próba, w której porównywano TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC)⁶. W pozostałych 4 badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim (<i>Heijerman 2019</i>, <i>VX18-445-109</i>, <i>EVOLVE</i> i <i>Schwarz 2020</i>) uczestniczyli natomiast pacjenci w wieku 12 lat i powyżej. Z uwagi na większą liczebność prób badania w pełni reprezentatywne dla wnioskowanego programu w zakresie kryterium wiekowego uzyskiwały największą wagę w metaanalizach, tym samym wpływ niepełnej reprezentatywności dwóch najmniejszych badań na wnioski z przedstawionej analizy klinicznej jest prawdopodobnie pomijalny. Pacjenci w wieku ściśle odpowiadającym docelowej populacji wnioskowanego programu (≥12 lat) stanowili ponadto populację dużego badania obserwacyjnego <i>CFFPR 2020</i> (N = 3195, w tym 2200 chorych o genotypie F/F). Wskazane w AWA ograniczenie ma zatem znaczenie pomijalne dla wyników i wniosków z przedstawionej analizy klinicznej, także z uwagi na fakt, że przeprowadzenie porównania pośredniego było konieczne tylko dla części wnioskowanej populacji (populacja F/F).</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 47</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „w badaniu <i>Heijerman 2019</i> pacjenci włączani do badania byli uprzednio poddani terapią modulatorem CFTR 58% w grupie ELX/TEZ/IVA oraz 65% w grupie TEZ/IVA – analizowana populacja istotnie różna od pozostałych”, „badanie <i>Schwarz 2020</i> – analizie poddano pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (terapia produktem leczniczym Orkambi) z powodu wystąpienia co najmniej jednego z objawów ze strony układu oddechowego lub uznawanych za wynikających bezpośrednio z leczenia, w związku z czym należy uznać, że jest to populacja istotnie różna od pozostałych;”</p> <p>Uwaga AOTMiT dotyczy porównania pośredniego, przeprowadzonego dla populacji F/F. Wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR nie stanowiło kryterium wykluczenia także w pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim (patrz: tab. 33, s. 124 w AKL). W każdym z tych badań mogli zatem uczestniczyć także pacjenci leczeni uprzednio np. wcześniej zarejestrowanym (przed terapią TEZ/IVA) w populacji F/F lekiem Orkambi (lumakaftor/iwakaftor). Nie ma zatem podstaw do wysuwania wniosku o istotnej różnicy pomiędzy badaniem <i>Heijerman 2019</i> i <i>Schwartz 2020</i> a pozostałymi badaniami pod względem uczestnictwa pacjentów wcześniej leczonych modulatorami CFTR, jakkolwiek pewnym ograniczeniem jest brak danych na ten temat w większości publikacji dotyczących badań włączonych do porównania pośredniego.</p> <p>Udział w badaniu <i>Schwartz 2020</i> wyłącznie chorych pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (Orkambi) z powodu wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych może stanowić pewne ograniczenie analizy bezpieczeństwa (pacjenci potencjalnie bardziej narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych), niemniej należy mieć na uwadze, że populacja badania <i>Schwartz 2020</i> stanowiła tylko 10% łącznej populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (15% populacji badań porównujących TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC), jest zatem mało prawdopodobne, by wyniki tego badania w istotny sposób zakłóciły wnioski z analizy klinicznej.</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 47</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „w badaniu <i>Schwarz 2020</i> zgodnie z programem kwalifikowano pacjentów z wartością ppFEV1 w zakresie 25–90%, z kolei badania <i>Heijerman 2019</i>, <i>Middleton 2019</i>, <i>Keating 2018</i> obejmowały pacjentów z wyjściową wartością ppFEV1 w zakresie 40–90%, stanowi to ograniczenie jednorodności włączanej populacji do porównań pośrednich”</p>

⁶ Liczby pacjentów o genotypie F/F w badaniach włączonych do porównania pośredniego:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: *VX18-445-109* – 175, *Heijerman 2019* – 107, *Keating 2018* – 28;
- TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC: *EVOLVE* – 504, *Schwarz 2020* – 97, *Donaldson 2018* – 50.

	<p>Do wnioskowanego programu lekowego będą kwalifikowani, zgodnie z ChPL, pacjenci z mukowiscydozą spełniający kryterium obecności określonych mutacji w genie <i>CFTR</i> i wieku, bez względu na aktualną wartość ppFEV1 – co jest zgodne z warunkami rejestracji terapii Kalydeco + Kaftrio. Ograniczenie analiz do pacjentów z węższym zakresem wyjściowych wartości ppFEV1 (40–90%) nie byłoby zatem zasadne i włączenie badań uwzględniających chorych w szerszym zakresie ubytku wydolności płuc, takich jak badanie <i>Schwarz 2020</i>, wpływa na poprawę wiarygodności zewnętrznej analiz.</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 47</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „<i>w badaniu Donaldson 2018 w ramach badania oceny skuteczności schematu leczenia testowano inny schemat terapii TEZ/IVA niż w pozostałych badaniach → 50 mg TEZ + 150 mg IVA dwa razy na dobę vs 100 mg TEZ rano + 150 mg IVA rano i wieczorem, wyniki dla zakładanego w pozostałych badaniach schematu pochodzą z fazy zwiększania dawki</i>”</p> <p>W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej analizowano wyłącznie wyniki dotyczące populacji, w której oceniany produkt był dawkowany zgodnie z zarejestrowanym schematem stanowiącym przedmiot ocenianego wniosku. Wobec powyższego, w/w uwaga AOTMiT nie stanowi ograniczenia przeprowadzonej analizy.</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 47/48; rozd. 4.2.1.4, s. 66/67</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „<i>z uwagi na zidentyfikowane w trakcie analizy nieprawidłowości w porównaniu pośrednim wnioskodawcy analitycy Agencji celem przedstawienia porównania skuteczności między populacją heterozygotyczną a homozygotyczną pacjentów z mukowiscydozą przeprowadzili obliczenia własne, w których zgodnie z metodologią HTA uwzględniono dla populacji heterozygotycznej z zachowaniem minimalnej funkcji wyłącznie wyniki pochodzące z jednej próby klinicznej, po stronie populacji homozygotycznej uwzględniono dwa badania spełniające warunki jednorodności metodologicznej i klinicznej</i>”; „<i>Wnioskodawca mimo wykazanych niejednorodności klinicznych jeżeli chodzi o włączoną populację pod względem wcześniejszego leczenia oraz parametrów wydolności płuc oraz niejednorodności metodycznych jeżeli chodzi o okres obserwacji badań oraz raportowanie wyników nie przedstawił analiz wrażliwości dla uzyskanych wyników w porównaniu pośrednim. Zasadniczo nie powinno przeprowadzać się porównania pośredniego na podstawie badań, które zostały przeprowadzone. W związku z powyższym należy uznać, że dane z porównania pośredniego obarczone są licznymi ograniczeniami oraz mają niską wiarygodność, ponadto zostały uzyskane w porównaniu przeprowadzonym w sposób nieuprawniony</i>”</p> <p>Założenia przyjęte w przedłożonej analizie klinicznej zostały szczegółowo uzasadnione, co nie spotkało się z krytyką w ramach AWA. Zgodnie z przeprowadzoną analizą heterogeniczności różnice występujące między badaniami mieściły się w dopuszczalnym zakresie (wszyscy pacjenci spełniali kryteria włączenia do programu, a populacje badań nie były rozłączne, tj. w dużym stopniu pokrywały się), co potwierdziła ocena statystyczna heterogeniczności wyników.</p> <p>Wykazana stabilność wyników potwierdza poprawność metodyki przyjętej w analizach Wnioskodawcy, tj. uwzględnienia w metaanalizach danych uzyskanych w zróżnicowanych okresach obserwacji (4 i 24 tyg.). Przyjęta metoda metaanalizy mogłaby budzić wątpliwości w przypadku znaczącego zróżnicowania pomiędzy efektem leczenia uzyskiwanym w krótszym, 4-tygodniowym, względem dłuższego, 24-tygodniowego okresu obserwacji. W przypadku wnioskowanej terapii przyczynowej nie obserwowano jednak takiego zróżnicowania. Czasowy przebieg rozwoju odpowiedzi na wnioskowane leczenie można prześledzić na wykresach przedstawionych we włączonej do analizy publikacji opisującej wyniki fazy <i>extension</i> (<i>Griese 2020</i>, s. 18), pokazane także w AWA (s. 70). Analizując wyniki uzyskiwane w kolejnych punktach czasowych obserwacji można stwierdzić, że istotna klinicznie poprawa wydolności oddechowej (ppFEV1), jakości życia (domena oddechowa CFQ-</p>

	<p>R), jak i znaczące obniżenie stężenia jonów chlorkowych w pocie uzyskiwane jest już w okresie 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia (efekt obserwowany zarówno w populacji F/F, jak i F/MF). Następnie, w całym dalszym okresie obserwacji, uzyskany efekt utrzymuje się bez większych wahań. Zatem wielkość efektu ocenionego w 4 czy też 24 tygodniu, pod warunkiem kontynuacji leczenia przyczynowego, jest dla wymienionych punktów końcowych zbliżona, co umożliwia przeprowadzenie wiarygodnych metaanaliz, jak i porównania pośredniego.</p> <p>W odniesieniu do uwzględnienia w porównaniu pośrednim badań o zróżnicowanych kryteriach włączenia (np. badań, do których włączano chorych w wieku co najmniej 12 lub co najmniej 18 lat, a także o zróżnicowanym wymaganym zakresie ubytku ppFEV1) należy podkreślić, że stwierdzone zróżnicowanie mieściło się w ramach kryteriów definicyjnych populacji wnioskowanego programu lekowego. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach włączonych do analiz spełniali kryteria włączenia do wnioskowanego programu, wobec czego wykluczenie tych badań stanowiłoby błąd nieuwzględnienia w przeglądzie systematycznym wszystkich badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia, potencjalnie prowadząc do wypaczenia wyników (jakkolwiek w istocie badania, których włączenie zakwestionowała AOTMiT były badaniami o najmniejszych próbach, a w rezultacie – o pomijalnym wpływie na wnioski z przedstawionych analiz, a analiza statystyczna nie wskazywała na istotną heterogeniczność wyników).</p> <p>Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego stanowiły podstawę do zdefiniowania schematu PICOS oraz przeprowadzenia selekcji badań klinicznych. AOTMiT nie przedstawiła alternatywnych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, które uzasadniałyby wykluczenie części badań włączonych do analiz Wnioskodawcy. Wariant analizy przeprowadzony przez AOTMiT można natomiast traktować jako zasadną analizę wrażliwości (co więcej, identyczny wariant, z ograniczeniem do badań przeprowadzonych w 24-tyg. okresie obserwacji został uprzednio przedłożony w ramach uzupełnienia AKL, z tym, że dzięki wykorzystaniu danych niepublikowanych możliwe było przedstawienie oszacowań dokładniejszych i obejmujących więcej punktów końcowych). Analiza w zawężonym wariancie przeprowadzonym przez AOTMiT nie zmieniła w jakimkolwiek stopniu wyników analizy głównej (analizy wnioskodawcy, obejmującej wszystkie badania spełniające kryteria włączenia), co potwierdza poprawność metodyki przyjętej w analizie przedłożonej przez Vertex.</p>
<p>rozd. 4.1.4, s. 48</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „<i>we włączonych badaniach zastosowano dodatkowe kryteria uwzględniające masę ciała/BMI, gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy. W badaniu Schwarz 2020 wyróżniono ponadto kryteria dotyczące występowania ≥ 1 objawu podczas wcześniejszego leczenia skojarzeniem lumakافتor/iwakaافتor, które ustąpiły przed skryningiem oraz zakończenia leczenia powyższą terapią przed kwalifikacją. Dodatkowe kryteria przedstawione we wnioskowanym programie lekowym różnią się od powyższych.</i></p> <p>Włączenie wskazanego kryterium do programu ma na celu zapewnienie najlepszej możliwej opieki dla pacjentów. Nie ma jakichkolwiek podstaw, aby przypuszczać, że w/w kryteria mogłyby obniżyć skuteczność lub bezpieczeństwo terapii ELX/TEZ/IVA w rzeczywistej populacji polskich pacjentów (nie wskazano takich przesłanek również w AWA), obecność w/w kryteriów w programie nie stanowi zatem ograniczenia analizy klinicznej.</p>
<p>rozd. 4.2.1.2, s. 49</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „<i>Ocena jakości badań wykonana przez Cochrane wykazała rozbieżności z oceną zaproponowaną przez wnioskodawcę. Różnice dotyczyły oceny badań Hijerman 2019, Keating 2018, Middleton 2019 oraz EVOLVE (Taylor-Coursar 2017).</i>”</p>

	<p>W analizie klinicznej przedłożonej przez Vertex wykorzystano narzędzie oceny ryzyka błędów systematycznych, aktualnie rekomendowane w podręczniku <i>Cochrane Collaboration</i>, po rewizji – RoB 2 (<i>Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook</i>). Natomiast w przeglądzie systematycznym, o którym mowa w w/w uwadze AOTMiT ocenę jakości badań przeprowadzono za pomocą wcześniejszej wersji tego narzędzia z 2011 roku (<i>Southern 2020</i>, s. 30). Pomiędzy wcześniejszą, a obecną wersją narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych występują znaczące różnice, co uzasadnia występowanie pewnych różnic pomiędzy wynikami oceny autorów przeglądu <i>Southern 2020</i>, a wynikami oceny przedstawionej w AKL. Z uwagi na wykorzystanie w AKL aktualnie rekomendowanej wersji narzędzia do oceny wskazana rozbieżność nie stanowi ograniczenia złożonej analizy.</p>																				
<p>rozd. 4.2.1.2, s. 50, Rysunek 2</p>	<p>Fragment w AWA: „Porównanie ELX/TEZ/IVA deuterowany vs PLC; populacja F/MF; infekcyjne zaostrzenia płucne”</p> <p>Nie jest jasne, dlaczego w AWA przedstawiano wyniki odnoszące się do skojarzonego leczenia eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w postaci deuterowanej. Terapia taka jest obecnie w fazie badań klinicznych, nie została jeszcze dopuszczona do obrotu i nie stanowi przedmiotu wniosku o refundację. Co więcej, terapia taka nie była przedmiotem badania <i>Heijerman 2019</i> widocznego na przedstawionym wykresie typu <i>forest plot</i>.</p>																				
<p>rozd. 4.2.1.4, s. 66</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „(...) wątpliwości wzbudza również fakt kumulacji wyników pochodzących z istotnie różnych okresów obserwacji (4 tyg. vs 24 tyg.), szczególnie przy zastosowaniu metody Buchera, która co do zasady nie jest wrażliwą metodą na szacowanie wyniku pośredniego przy istnieniu istotnych różnic metodologicznych między badaniami.”</p> <p>Wyniki dodatkowego wariantu pośredniego porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC przez wspólny komparator TEZ/IVA+SoC (populacja F/F) ograniczonego do badań z 24-tygodniowym okresem obserwacji zostały przedłożone AOTMiT w ramach uzupełnienia analizy. Wyniki porównania pośredniego ograniczonego do badań z 24-tygodniową obserwacją są w pełni spójne z wynikami pierwotnie przedstawionych analiz uwzględniających także badania o krótszej obserwacji, jak również z wynikami analizy przeprowadzonej przez AOTMiT, również uwzględniającej tylko wybrane badania. W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe wskazane w AWA jako „główne”, prezentowane wartości oznaczają różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC z 95% CI.</p> <table border="1" data-bbox="391 1505 1396 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="391 1505 587 1756">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="587 1505 853 1756">Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego złożone pierwotnie w ramach AKL</th> <th data-bbox="853 1505 1145 1756">Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego uzupełniające – wyłącznie badania z okresem obserwacji 24 tyg. (VX18-445-109 i EVOLVE)</th> <th data-bbox="1145 1505 1396 1756">Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez AOTMiT w ramach AWA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1756 587 1816">Źródło</td> <td data-bbox="587 1756 853 1816">AKL s. 253; AWA, s. 67</td> <td data-bbox="853 1756 1145 1816">Aneks do analizy*, s. 8, tab. 3</td> <td data-bbox="1145 1756 1396 1816">AWA, s. 69</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1816 587 1877">ppFEV1</td> <td data-bbox="587 1816 853 1877">14,15 (12,43; 15,87)</td> <td data-bbox="853 1816 1145 1877">14,1 (11,9; 16,2)</td> <td data-bbox="1145 1816 1396 1877">15,2 (13,6; 16,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1877 587 1937">SwCI</td> <td data-bbox="587 1877 853 1937">-52,32 (-58,91; -45,74)**</td> <td data-bbox="853 1877 1145 1937">██████████</td> <td data-bbox="1145 1877 1396 1937">-**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1937 587 2002">CFQ-R RD</td> <td data-bbox="587 1937 853 2002">21,50 (17,70; 25,30)</td> <td data-bbox="853 1937 1145 2002">20,9 (16,2; 25,6)</td> <td data-bbox="1145 1937 1396 2002">21,0 (16,4; 25,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego złożone pierwotnie w ramach AKL	Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego uzupełniające – wyłącznie badania z okresem obserwacji 24 tyg. (VX18-445-109 i EVOLVE)	Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez AOTMiT w ramach AWA	Źródło	AKL s. 253; AWA, s. 67	Aneks do analizy*, s. 8, tab. 3	AWA, s. 69	ppFEV1	14,15 (12,43; 15,87)	14,1 (11,9; 16,2)	15,2 (13,6; 16,8)	SwCI	-52,32 (-58,91; -45,74)**	██████████	-**	CFQ-R RD	21,50 (17,70; 25,30)	20,9 (16,2; 25,6)	21,0 (16,4; 25,6)
Punkt końcowy	Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego złożone pierwotnie w ramach AKL	Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego uzupełniające – wyłącznie badania z okresem obserwacji 24 tyg. (VX18-445-109 i EVOLVE)	Populacja F/F, wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez AOTMiT w ramach AWA																		
Źródło	AKL s. 253; AWA, s. 67	Aneks do analizy*, s. 8, tab. 3	AWA, s. 69																		
ppFEV1	14,15 (12,43; 15,87)	14,1 (11,9; 16,2)	15,2 (13,6; 16,8)																		
SwCI	-52,32 (-58,91; -45,74)**	██████████	-**																		
CFQ-R RD	21,50 (17,70; 25,30)	20,9 (16,2; 25,6)	21,0 (16,4; 25,6)																		

* Aneks do analizy 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. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 lutego 2021 r., złożony pismem z dnia 19 lutego 2021 r.


** W analizie AOTMiT nie było możliwe uwzględnienie oceny zmian SwCl z uwagi na brak opublikowanych danych dla tego punktu końcowego z badania *VX18-445-109*; z tego samego powodu porównanie pośrednie pierwotnie przeprowadzone w AKL nie uwzględniało tego badania; na potrzeby uzupełnienia AKL Wnioskodawca dostarczył dane niepublikowane

Jak pokazano powyżej, wyniki uzyskane w pierwotnym porównaniu pośrednim przedłożonym w AKL (uwzględniającym najszerszy zakres badań), są spójne z wynikami porównania przeprowadzonego wyłącznie na podstawie badań z 24-tygodniowym okresem obserwacji (wyłącznie badania *VX18-445-109* i *EVOLVE*) – zarówno w wersji oszacowań przeprowadzonych na podstawie niepublikowanych danych surowych (analiza przedstawiona w ramach uzupełnienia przez Vertex), jak i w wersji oszacowań uzyskanych przez AOTMiT na podstawie danych dostępnych w publikacjach. Wyniki analiz we wszystkich przeprowadzonych wariantach wskazują na istotną statystycznie i klinicznie poprawę wydolności płuc (ppFEV1) i jakości życia (CFQ-R RD) oraz istotną statystycznie redukcję stężenia jonów chlorkowych w pocie, dzięki zastosowaniu wnioskowanej terapii Kaftrio + Kalydeco zamiast wyłącznie leczenia objawowego.

Wykazana stabilność wyników potwierdza poprawność metodyki przyjętej w analizach Wnioskodawcy, tj. uwzględnienia w metaanalizach danych uzyskanych w zróżnicowanych okresach obserwacji (4 i 24 tyg.).

Należy ponadto podkreślić, że populacja F/F (homozygot pod względem mutacji F508del) stanowi tylko część wnioskowanej populacji chorych. Dla pozostałych chorych (F/MF – heterozygotyczność F508del z mutacją minimalnej funkcji) dostępne są dowody naukowe o najwyższej wiarygodności – badania z randomizacją bezpośrednio porównujące wnioskowaną terapię ELX/TEZ/IVA vs SoC. Mechanizm działania wnioskowanej terapii polega na zwiększaniu ilości oraz nasilenia działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR (ChPL Kaftrio). Korzystne wyniki wykazane w populacji F/MF, a zatem u chorych z tylko jedną mutacją F508del i drugą (MF), również powodującą całkowitą lub prawie całkowitą utratę transportu chlorków zależnego od CFTR (APD, s. 20), potwierdzają, że wysoka skuteczność ELX/TEZ/IVA uzyskiwana jest już przy obecności jednej mutacji F508del. Założenie takie przyjął Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdzając do stosowania terapię ELX/TEZ/IVA w USA w populacji zdefiniowanej jako chorzy z co najmniej jedną mutacją F508del, wyłącznie na podstawie badań u chorych o genotypach F/MF i F/F (pierwsza rejestracja na świecie, 21 października 2019 r.). Od dnia 26 kwietnia 2021 r. (rozszerzenie wskazania po dniu złożenia wniosku o refundację), także w Unii Europejskiej terapia Kaftrio + Kalydeco jest wskazana „u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa” (ChPL Kaftrio). Skoro dla skuteczności terapii konieczna i wystarczająca jest obecność jednego allelu F508del w genie *CFTR*, tym bardziej wysokiej skuteczności należy oczekiwać w populacji homozygot (dwa allele F508del). Zatem skuteczność wnioskowanej terapii w populacji F/F względem SoC wynika nie tylko z przedstawionych danych klinicznych (badania wysokiej jakości w porównaniu do TEZ/IVA i porównanie pośrednie vs SoC) ale jest także mocno ugruntowane wiedzą na temat patofizjologii mukowiscydozy i potwierdzonym mechanizmem działania terapii przyczynowej opartej na modulatorach CFTR.

	<p>Podsumowując, zastrzeżenia AOTMiT do metodyki porównania pośredniego przyjętej w analizach wnioskodawcy (populacja F/F) nie znalazły potwierdzenia w wynikach dodatkowych analiz przedłożonych w ramach uzupełnienia analizy, ani w obliczeniach własnych AOTMiT. Wyniki analiz we wszystkich przeprowadzonych wariantach wskazują na istotną statystycznie i klinicznie poprawę wydolności płuc (ppFEV1) i jakości życia (CFQ-R RD) oraz istotną statystycznie redukcję stężenia jonów chlorkowych w pocie, dzięki zastosowaniu wnioskowanej terapii przyczynowej Kaftrio + Kalydeco zamiast leczenia wyłącznie objawowego. Decyzje EMA i FDA dotyczące rejestracji terapii Kaftrio + Kalydeco potwierdzają ponadto, że do uzyskania wysokiej skuteczności wystarczająca jest obecność jednej mutacji F508del – tym bardziej wysokiej skuteczności należy oczekiwać w populacji homozygot.</p>
<p>Rozdział 6.3, str. 83</p>	<p><i>Uwaga AOTMiT: „liczebność populacji docelowej została niedoszacowana”, „Zgodnie z przedstawionym przez wnioskodawcę oszacowaniem populacji pacjenci ujęci w rejestrze stanowią ok. 70% wszystkich pacjentów z mukowiscydozą w Polsce (...) „Zgodnie z danymi pochodzącymi z NFZ populacja pacjentów z mukowiscydozą w Polsce jest wyższa niż oszacowana na podstawie ERM, przez co oszacowane przez wnioskodawcę koszty mogą być niedoszacowane”</i></p> <p>Przyjęta w analizie wpływu na budżet liczebność populacji, tj.: [REDAKOWANE] z mukowiscydozą w Polsce jest bliska wartości prezentowanej w opracowaniu <i>Mukowiscydoza – choroba układowa</i> pod redakcją prof. Doroty Sands. W tym opracowaniu szacuje się liczebność populacji pacjentów z mukowiscydozą na ok. 2000 tys. osób. Również eksperci ankietowani przez AOTMiT wskazują, że liczebność tej populacji to 1500–2000 osób.</p> <p>Należy też wskazać, że w przypadku przytoczonych w AWA danych NFZ nie wskazano jednoznacznie, że dotyczą one indywidualnych numerów PESEL. Być może – jeśli to dane z poszczególnych ośrodków, niektórzy pacjenci byli uwzględniani wielokrotnie (na ryzyko wielokrotnego liczenia pacjentów w przypadku przeprowadzonego w 2015 roku „Audyту ośrodków leczenia mukowiscydozy” zwracano uwagę we wspomnianym wyżej opracowaniu pod red. prof. Doroty Sands. W szczególności jednak zwrócić należy uwagę, że – poza populacją w wieku 12-17 lat w roku 2019 – łączna liczba pacjentów z mukowiscydozą wg NFZ w przedstawionej w AWA tabeli 10 odpowiada sumie pacjentów z poszczególnymi podkodami ICD-10 (E84.0, E84.1, E.84.8, E 84.9). Jednocześnie wydaje się możliwe, by ten sam pacjent był – w ramach różnych świadczeń - opisany różnymi kodami ICD-10 (np. pacjent mający objawy ze strony układu oddechowego i pokarmowego mógłby być potencjalnie opisany kodami E84.0 i E84.1).</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁷ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.