



## Rekomendacja nr 119/2024

z dnia 4 listopada 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny leku Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor)  
stosowanego w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) stosowanego w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor) w programie lekowym B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” wyłącznie w następujących populacjach pacjentów:

- w wieku od ukończonego 2. r.ż. do ukończenia 12. r.ż. z mutacją typu F/F lub F/MF,
- w wieku od ukończonego 12. r.ż. z mutacją typu F/RF lub F/G,

pod warunkiem ustalenia nie mniej korzystnych dla płatnika publicznego warunków finansowych (mechanizmy RSS) wobec aktualnie (od kwietnia 2024 r.) obowiązujących dla całego refundowanego portfolio produktów leczniczych wnioskodawcy.

Prezes nie wskazuje **dodatkowych warunków** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia dostępności dla produktu leczniczego zawierającego iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem [IVTELX] dla szerszej populacji pacjentów pod względem obecności mutacji – co najmniej jedna delecja F508 w dowolnej konfiguracji, dla pacjentów od 2 r.ż.

Terapie dostępne w programie lekowym B.112 przeznaczone są do leczenia różnych populacji pacjentów z mukowiscydozą. Obecność dwóch zmutowanych alleli (homozygota F/F) uprawnia do leczenia produktami Orkambi (2-5 r.ż.), Symkevi (od 6 r.ż.) oraz IVTELX (od 12 r.ż.). W przypadku obecności mutacji delecji F508 oraz zachowanej minimalnej funkcji na drugim allelu (F/MF) dostępne jest wyłącznie zastosowanie IVTELX dla pacjentów od 12 r.ż. Populacja pacjentów z obecnością mutacji delecji F508 oraz zachowanej funkcji rezydualnej (F/RF) aktualnie jest zaopatrzona w leczenie produktem Symkevi (od 6 r.ż.). Pacjenci z mutacją delecji F508 oraz mutacją bramkowania na drugim allelu (F/G) są zaopatrzeni w leczenie

monoterapią iwakaftorem, z kolei w przypadku obecności innych mutacji na drugim allelu brak jest aktualnie opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.112.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się o dwa badania jednoramienne wraz z fazą przedłużoną: AURORA 2-5 (co najmniej jedna mutacja F508del) i AURORA 6-11 (populacje z genotypami F/F i F/MF) oraz dwa badania randomizowane: GALILEO (porównanie z PLC, populacja 6-11 lat z genotypem F/MF) i Barry 2021 (porównanie z Symkevi i Kalydeco, populacja od 12 r.ż. z genotypami F/G, F/RF). Mając na uwadze powyższe nie dostarczono danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie IVTELX w populacji między 2-12 r.ż. z mutacjami typu F/RF oraz F/G, w żadnej grupie wiekowej dla populacji F/inne. Wiarygodna analiza porównawcza możliwa jest jedynie na podstawie badania Barry 2021, porównanie z terapią dwuskładnikową (F/RF) oraz monoterapią (F/G), gdzie wykazano istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji zarówno w zakresie zmniejszenia stężenia jonów chlorkowych w pocie jak i zwiększenia parametrów oddechowych. Wnioskowanie w pozostałych populacjach jest bardzo ograniczone ze względu na brak danych z bezpośrednich prób klinicznych lub braku możliwości przeprowadzenia wysokiej jakości porównań pośrednich.

Nie wykazano efektywności kosztowej w większości wariantów analizy, oceniana technologia dominuje nad komparatorem w populacjach pacjentów z mutacją typu F/G. Z zestawień kosztów w populacjach: 2-5 lat w każdym z genotypów, 6-11 lat z genotypami innego typu niż F/MF oraz w populacji od 12 roku życia z mutacjami innymi niż F/RF i F/G wynika, że wnioskowana technologia jest znacznie droższa. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą z RSS: ██████████ zł i ██████████ zł odpowiednio w I i II roku. W analizach największe wątpliwości związane są z długoterminowym utrzymywaniem efektu klinicznego. Niepewność wnioskowania jest związana również z brakiem wyników dla przeżycia całkowitego analizowanych populacji oraz brakiem wysokiej jakości danych epidemiologicznych.

Odnalezione rekomendacje wskazują na dodatkowe korzyści uzyskiwane przez pacjentów. Niemniej uwagę zwrócono również na wysokie koszty leczenia, brak dowodów na skuteczność w niektórych populacjach oraz niepewność co do długoterminowych wyników leczenia.

Prezes Agencji zważył aspekty związane z charakterystyką ciężkości jednostki chorobowej, której dotyczy ocena. Wzięto pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie częściowo zaopatrzona w leczenie, przynoszące prawdopodobnie podobne efekty zdrowotne (brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności) oraz ograniczoną dostępność danych klinicznych uzasadniających zawężenie populacji. Uznano za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wyłącznie w wyodrębnionych populacjach.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Kaftrio, 75 mg Ivacaftorum + 50 mg Tezacaftorum + 100 mg Elexacaftorum, 28 saszetek granulatu, GTIN: 00351167172704, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- Kaftrio, 60 mg Ivacaftorum + 40 mg Tezacaftorum + 80 mg Elexacaftorum, 28 saszetek granulatu, GTIN: 00351167173305, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- Kaftrio, 75 mg Ivacaftorum + 50 mg Tezacaftorum + 100 mg Elexacaftorum, 56 tabletek powlekanych, GTIN: 00351167143902, cena zbytu netto: ██████████ zł;

- Kaftrio, 37,5 mg Ivacaftorum + 25 mg Tezacaftorum + 50 mg Elexacaftorum, 56 tabletek powlekanych, GTIN: 00351167149409, cena zbytu netto: [REDACTED] zł,

stosowanych w skojarzeniu z produktami:

- Kalydeco, Ivacaftorum, granulaty w saszetce, 75 mg, 28 saszetek, GTIN: 00351167174302, cena zbytu netto: [REDACTED] zł;
- Kalydeco, Ivacaftorum, granulaty w saszetce, 59,5 mg, 28 saszetek, GTIN: 00351167175309, cena zbytu netto: [REDACTED] zł;
- Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503, cena zbytu netto: [REDACTED] zł;
- Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201, cena zbytu netto: [REDACTED] zł,

w programie lekowym B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (CD-10: E84)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejących grupach limitowych:

- 1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor;
- 1216.0, Iwakaftor.

Zaproponowano instrumenty dzielenia ryzyka (RSS).

### Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (CF, ang. cystic fibrosis) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Objawy dotyczą 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 lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki z 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.

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

Średni czas życia pacjenta wynosi od ok. 11 do 25,5 lat. Należy jednak podkreślić, że czas przeżycia 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%.

W latach 2014-2023 funkcjonowały dwa programy lekowe związane z mukowiscydozą – B.27 mający na celu leczenie przewlekłych zakażeń płuc oraz B.112 (od 2021 roku), w którym udostępniono tzw. terapie przyczynowe. Łącznie z tych programów skorzystało 1 203 pacjentów, z czego 283 leczonych w B.27 oraz 1 088 leczonych w B.112. Program B.112 był modyfikowany kilkakrotnie,

największa zmiana miała miejsce w maju 2022 roku kiedy poszerzono dostępność opcji terapeutycznych i wskazań zaopatrywanych przez ten program. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2023 – w programie sprawozdano 777 pacjentów korzystających z IVTELX za łączną kwotę 339 mln zł, Symkevi wykorzystano u 243 pacjentów za 47 mln zł, Orkambi podano u 66 pacjentów za 18 mln zł. Iwakaftor był podany u 1 012 pacjentów (zarówno stosujących w monoterapii jak i terapii skojarzonej z produktami dwuskładnikowymi lub trójskładnikowymi) za łączną kwotę 157 mln zł. Uwagę zwraca znacząca penetracja rynku przez wnioskowaną terapię trójskładnikową.

### Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- w populacji pacjentów od ukończonego 2. roku życia do ukończenia 6. roku życia:
  - Orkambi (terapia dwuskładnikowa złożona z lumakaftoru i iwakaftoru) u pacjentów z mutacją typu homozygotycznej delecji F508 F/F;
  - Kalydeco w monoterapii (iwakaftor) w przypadku obecności mutacji bramkującej na drugim allelu F/G;
  - standard opieki w zakresie dostępnych środków dla populacji pacjentów z mutacjami typu minimalnej funkcji F/MF, zachowanej funkcji rezydualnej F/RF oraz z innymi niż wymienionymi z obecnością delecji F508 na jednym allelu F/inne;
- w populacji pacjentów od ukończonego 6. roku życia do ukończenia 12. roku życia:
  - Symkevi (terapia dwuskładnikowa złożona z tezakaftoru i iwakaftoru) stosowanego w skojarzeniu z Kalydeco u pacjentów F/F oraz F/RF;
  - Kalydeco w monoterapii w przypadku obecności mutacji F/G;
  - standard opieki w zakresie dostępnych środków dla populacji F/MF oraz F/inne;
- w populacji pacjentów od ukończonego 12. roku życia:
  - Symkevi (terapia dwuskładnikowa złożona z tezakaftoru i iwakaftoru) stosowanego w skojarzeniu z Kalydeco u pacjentów F/RF;
  - Kalydeco w monoterapii w przypadku obecności mutacji F/G;
  - standard opieki w zakresie dostępnych środków dla populacji F/inne.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Kaftrio jest produktem trójskładnikowym zawierającym Iwakaftor (IVA), tezakaftor (TEZ) i eleksakaftor (ELX). 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. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kaftrio w postaci tabletek jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa. Kaftrio w postaci granulatu jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja F508del.

### **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.*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (IVTELX) opiera się o dwa badania jednoramienne z fazą przedłużoną:

- AURORA 2-5 (2-5 lat, co najmniej jedna mutacja F508del – rekrutacja objęła wyłącznie genotypy mutacji typu F/F oraz F/MF);
- AURORA 6-11 (6-11 lat, populacje z genotypami F/F i F/MF)

oraz dwa badania randomizowane:

- GALILEO (porównanie z PLC, populacja 6-11 lat z genotypem F/MF);
- Barry 2021 (porównanie z Symkevi i Kalydeco, populacja od 12 r.ż. z genotypami F/G, F/MF).

Mając na uwadze powyższe nie dostarczono danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie IVTELX w populacji między 2-12 r.ż. z mutacjami typu F/RF oraz F/G, w żadnej grupie wiekowej dla populacji F/inne.

Ponadto do analizy klinicznej włączono:

- jednoramienne badanie McNamara 2019 dotyczące skuteczności Orkambi w populacji pacjentów 2-5 lat, co najmniej jedna mutacja F508del;
- dwa randomizowane badania dotyczące Symkevi:
  - EMBRACE w populacji 6-11 lat, co najmniej jedna mutacja F508del;
  - EXPAND w populacji od 12 r.ż. z genotypami F/RF;
- badania efektywności praktycznej Nichols 2022, Bower 2023, Olivier 2023, Urquhart 2024.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Badania jednoramienne zostały ocenione skalą NICE, a badania retrospektywne – przy użyciu narzędzia Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. W badaniach tych ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji oraz wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. Badanie jednoramienne uzyskały stosunkowo wysoką oceną w skali NICE. Badania oceniające interwencję wnioskowaną oceniono na 7 pkt, natomiast badanie dla komparatora na 6 pkt.

Oceny badań retrospektywnych wskazywały na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

W zakresie oceny skuteczności w Rekomendacji przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych. Mając na względzie aktualne brzmienie programu lekowego B.112 dotyczące wskaźników efektywności mierzonych co 48 tyg. leczenia uwzględniono ocenę w zakresie oceny funkcji płuc na podstawie badań spirometrycznych (ppFEV) oraz stężenie jonów chloru w pocie (SwCl).

Przy interpretacji wyników uwzględniono minimalne istotne klinicznie różnice zaproponowane przez EMA, które przyjęto na poziomie:

- 2 pkt % dla ppFEV;
- 10 mmol/l dla SwCl.

### Skuteczność

Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ppFEV)

- W populacji pacjentów od ukończonego 2. roku życia do ukończenia 6. roku życia nie przeprowadza się badań spirometrycznych.
- W populacji pacjentów od ukończonego 6. roku życia do ukończenia 12. roku życia względem:
  - Symkevi
    - mutacja F/F  
IVTELX zmiana o 10,2 pkt %; Symkevi zmiana o 3,2 pkt %; różnica o ok. 7 pkt % jest uznawana za istotną klinicznie
    - mutacja F/RF  
BRAK DANYCH
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
BRAK DANYCH
  - standardu opieki
    - mutacja F/MF  
IVTELX zmiana o 9,5 pkt %; SoC pogorszenie o 1,5 pkt %; różnica o ok. 11 pkt % jest uznawana za istotną klinicznie
    - mutacja F/inne  
BRAK DANYCH
- W populacji pacjentów od ukończonego 12. roku życia względem:
  - Symkevi
    - mutacja F/RF  
IVTELX zmiana o 2,5 pkt %; Symkevi zmiana o 0,5 pkt %; różnica o ok. 2 pkt % jest uznawana za istotną klinicznie
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
IVTELX zmiana o 5,8 pkt %; Kalydeco zmiana o 0,1 pkt %; różnica o ok. 6 pkt % jest uznawana za istotną klinicznie
  - standardu opieki
    - mutacja F/inne  
BRAK DANYCH

### Stężenie jonów chloru w pocie (SwCl)

- W populacji pacjentów od ukończonego 2. roku życia do ukończenia 6. roku życia względem:
  - Orkambi
    - mutacja F/F  
IVTELX -70,0 mmol/l; Orkambi -31,7 mmol/l; różnica o ok. 38 mmol/l jest uznawana za istotną klinicznie
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
BRAK DANYCH
  - standardu opieki
    - mutacja F/MF  
IVTELX -52,6 mmol/l, brak odniesienia względem SoC
    - mutacja F/RF  
BRAK DANYCH
    - mutacja F/inne  
BRAK DANYCH
- W populacji pacjentów od ukończonego 6. roku życia do ukończenia 12. roku życia względem:
  - Symkevi
    - mutacja F/F  
IVTELX -58,7 mmol/l; Symkevi -12,9 mmol/l; różnica o ok. 46 mmol/l jest uznawana za istotną klinicznie
    - mutacja F/RF  
BRAK DANYCH
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
BRAK DANYCH
  - standardu opieki
    - mutacja F/MF  
IVTELX -52,1 mmol/l; SoC -0,9 mmol/l; różnica o ok. 51 mmol/l jest uznawana za istotną klinicznie
    - mutacja F/inne  
BRAK DANYCH
- W populacji pacjentów od ukończonego 12. roku życia:
  - Symkevi
    - mutacja F/RF  
IVTELX -23,1 mmol/l; Symkevi +1,7 mmol/l; różnica o ok. 25 mmol/l jest uznawana za istotną klinicznie
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
IVTELX -21,8 mmol/l; Kalydeco -1,8 mmol/l; różnica o ok. 20 mmol/l jest uznawana za istotną klinicznie
  - standard opieki
    - mutacja F/inne  
BRAK DANYCH

Wyniki badań ze skuteczności praktycznej są spójne z wynikami badań klinicznych.

### *Bezpieczeństwo*

W populacji od ukończonego 2. roku życia do ukończenia 6. roku życia, genotyp F/F, F/MF

- Wszystkie zdarzenia niepożądane (ZN) miały łagodny (62,7%) lub umiarkowany (36,0%) stopień nasilenia i ogólnie zgodne były z powszechnymi objawami mukowiscydozy lub infekcjami wieku dziecięcego. U dzieci uczestniczących w badaniu odnotowano niski odsetek poważnych ZN, przerw w leczeniu i przerywania leczenia. Zwiększone poziomy aminotransferaz spowodowały przerwanie podawania badanego leku u 1 uczestnika, ale nie wymagało przerywania leczenia u żadnego z uczestników.

W populacji od ukończonego 6. roku życia do ukończenia 12. roku życia, genotyp F/RF, F/G

- ZN w grupie IVTELX odnotowano u większości pacjentów (98,5%), natomiast w grupie otrzymującej Symkevi odsetek ten wyniósł 75,9%. W obu grupach większość zdarzeń miała charakter od łagodnych do umiarkowanych. W przypadku interwencji wnioskowanej odnotowano 1 przypadek ciężkiego ZN, natomiast w przypadku komparatora dwa. Leczenie za pomocą IVTELX było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane.

W populacji od ukończonego 12. roku życia, genotyp F/F, F/MF

- Ogółem 66,7% pacjentów w grupie IVTELX i 65,9% pacjentów w aktywnej grupie kontrolnej Kalydeco lub Symkevi miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych, które u większości pacjentów miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustąpiły w trakcie badania. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Poważne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w analizowanych grupach. Różnice między nimi przypisuje się większej częstości występowania zaostrzeń płucnych w grupie kontrolnej. U jednego pacjenta w grupie terapii trójlekowej wystąpiło ZN prowadzące do przerywania leczenia, a u dwóch w grupie komparatora. W trakcie badania nie stwierdzono zgonu oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

#### ChPL Kaftrio

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVTELX były: ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (10,9%). Ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki, które wystąpiły u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, zgłoszono u 1,5% pacjentów.

#### *Ograniczenia*

- Podstawowym ograniczeniem analizy jest niska dostępność badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami w populacji odpowiadającej problemowi decyzyjnemu.
- Analiza kliniczna przedłożona przez wnioskodawcę nie zawiera danych klinicznych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie we wszystkich wnioskowanych populacjach. W wielu przypadkach wskazywano na konieczność ekstrapolacji danych z innych grup wiekowych lub z populacji o innym typie mutacji.
- W przypadku większości punktów końcowych nie określono wartości MCID, tj. minimalnej różnicy istotnej klinicznie. Wnioskodawca wskazał wartość MCID jedynie w przypadku zmiany jakości życia w skali CFQ-R.



## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### 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 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej. IVTELX porównano z refundowanymi technologiami stosowanymi adekwatnie do genotypu i wieku pacjenta.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, opieka w powszechnym systemie związana z mukowiscydozą, koszty epizodu płucnego, monitorowanie, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz koszty transplantacji płuc.

### Wyniki analizy podstawowej

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z RSS z perspektywy NFZ wyniósł:

- w populacji pacjentów od ukończonego 2. roku życia do ukończenia 6. roku życia względem:
  - Orkambi
    - mutacja F/F  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
[redacted]
  - standardu opieki
    - mutacja F/MF i F/inne  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł

- mutacja F/RF  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł
- w populacji pacjentów od ukończonego 6. roku życia do ukończenia 12. roku życia względem:
  - Symkevi
    - mutacja F/F  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł
    - mutacja F/RF  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
[redacted]
  - standardu opieki
    - mutacja F/MF oraz F/inne  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN w populacji F/MF: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł; progowa CZN w populacji F/inne: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł
- w populacji pacjentów od ukończonego 12. roku życia względem:
  - Symkevi
    - mutacja F/RF  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł
  - Kalydeco
    - mutacja F/G  
[redacted]
  - standard opieki
    - mutacja F/inne  
[redacted] zł/QALY (brak efektywności kosztowej); progowa CZN: Kaftrio – [redacted] zł; Kalydeco – [redacted] zł

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej są zgodne z wariantem analizy podstawowej – rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności wskazuje na utrzymanie braku efektywności kosztowej wnioskowanej technologii (za wyjątkiem porównania z IVA w populacji z genotypem F/G, gdzie wykazano dominację schematu).

#### *Obliczenia własne Agencji*

Przeprowadzono obliczenia własne polegające na przyjęciu alternatywnego scenariusza w zakresie użyteczności stanów zdrowia, 100% compliance oraz spadku ppFEV w czasie. Analiza dodatkowa nie wpływa na wnioskowanie z analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia*

- Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają w głównej mierze z braku wystarczających danych klinicznych oraz krótkiego okresu obserwacji w badaniach klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji, co przekłada się na niepewność oszacowań.
- Ważnym ograniczeniem jest ekstrapolacja danych o skuteczności z populacji starszych na chorych w wieku 2-5 lat oraz brak porównania skuteczności względem innych terapii/BSC dla części analizowanych populacji.
- Dane kliniczne o naturalnym przebiegu choroby nie są reprezentatywne dla populacji polskiej.

## **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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)**

*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.*

Ze względu na problem decyzyjny wskazuje się, że

- w populacji 2-5 lat dla wszystkich genotypów zachodzą okoliczności art. 13;
- w populacji 6-11 lat:
  - mutacja F/MF nie zachodzą okoliczności art. 13;
  - dla pozostałych mutacji zachodzą okoliczności art. 13;
- w populacji od 12 r.ż.:
  - mutacja F/RF i F/G nie zachodzą okoliczności art. 13;
  - dla populacji F/inne zachodzą okoliczności art. 13.

Cena zbytu netto zrównująca koszty w porównaniu z komparatorem o najlepszym stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów (w populacjach, w których zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13) zawiera się w przedziale między [redacted] za produkt Kaftrio oraz między [redacted] za stosowany w skojarzeniu Kalydeco.

## **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.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kaftrio stosowanego z Kalydeco w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] zł w I roku,
- [redacted] zł w II roku refundacji.

Koszty leków w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wyników w oparciu o testowanie scenariuszy i wariantów. Maksymalny i minimalny wariant wyników ma odzwierciedlać niepewność modelu. Zwraca się w tym miejscu uwagę, że analiza wrażliwości powinna umożliwiać ocenę stabilności uzyskiwanych wyników.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Uwagę zwraca również fakt, że aktualnie programem jest objętych 94% polskich pacjentów zgłoszonych do europejskiego rejestru chorych na mukowiscydozę (European CF Society Patient Registry) – dane za 2022 rok. Mając na względzie tak wysoką penetrację rynku przez modulatory CFTR prawdopodobnie wyniki inkrementalne będą niższe niż oszacowane.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ostatnio podjęty RSS dla IVTELX, związany z realizacją programu lekowego B. 112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (pismo z dnia 18 marca 2024 r.) zakładał:

[redacted]

[redacted]

W związku z powyższym przedłożona propozycja jest mniej korzystna dla płatnika, szczególnie w zakresie brzmienia drugiego punktu porozumienia (w roku 2023 wydatki NFZ z tytułu Kaftrio, Kalydeco, Orkambi, Symkevi wyniosły 560,90 mln zł, [redacted]).

Ponadto zidentyfikowano następującą kwestię, czyli obserwowany ciągły i istotny wzrost całkowitej kwoty refundacji z tytułu finansowania modulatorów CFTR, do których należą iwakaftor, tezakaftor, elaksakaftor i lumakaftor, co uzasadnia podjęcie nie mniej korzystnych dla płatnika publicznego warunków finansowych (mechanizmy RSS) wobec aktualnie obowiązujących dla refundowanego portfolio produktów.

#### Uwagi do programu lekowego

Brzmienie kryterium wyłączenia z leczenia określony jako *brak skuteczności leczenia w ocenie trzyosobowego konsylium lekarskiego*, wydaje się być nietransparentnym. Zapisy powinny pozostawać w związku z oceną skuteczności leczenia opisanej w sekcji „2. Monitorowanie leczenia” w zakresie „badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”. Zważywszy na niespójności stanowisk dotyczących minimalnych klinicznie różnic zaleca się dodanie do treści programu po konsultacji z gronem ekspertów i analizie danych w SMPT zakres takich wartości pozwalających na zmniejszenie zakresu niepewności przy podejmowaniu decyzji o wyłączeniu pacjenta z leczenia.

Ponadto powinno się ocenić „objawy depresji i zaburzeń lękowych (...) przed rozpoczęciem terapii przyczynowej i nie później niż 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia”. Dodatkowo wytyczne ECSF 2022

wskazują na monitorowanie stanu odżywienia i sposobu żywienia z częstością dostosowaną indywidualnie do pacjenta.

### **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.*

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- European Cystic Fibrosis Society (ECFS 2022).

Wskazano, iż pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starsi, z jednym lub dwoma wariantami F508del, powinni być leczeni za pomocą terapii IVTELX, przy czym należy mieć na uwadze, że rejestracja terapii dla młodszych pacjentów miała miejsce w 2023 roku. Dla pacjentów, którzy posiadają co najmniej wariant mutacji inny niż F508del wskazano na terapię – Kalydeco, Symkevi lub IVTELX. Dla populacji w wieku 2-5 lat z wariantem F/F wskazuje się na terapię Orkambi, a Kalydeco dla dzieci od 4 mies. życia – jeśli kwalifikują się do takiej terapii.

W Analizie Weryfikacyjnej przedstawiono również dokument RBH NHS 2023, będący wytycznymi wydanymi na rzecz brytyjskiego systemu ochrony zdrowia.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 14 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dodatkowe korzyści uzyskiwane przez pacjentów, odpowiedź na niektóre potrzeby pacjentów, ale również wskazano na

- wysokie koszty leczenia,
- brak dowodów na skuteczność w niektórych populacjach pacjentów (szczególnie populacji poniżej 12 r.ż.),
- niepewność co do długoterminowych wyników leczenia.

W trzech rekomendacjach wskazano warunki objęcia refundacją.

Dokumenty niemieckiej instytucji G-Ba wskazują na istnienie:

- niewymiernej dodatkowej korzyści klinicznej
  - w populacjach F/F i F/MF w wieku 2-5 lat, F/F w wieku 6-12 lat,
- znaczącej korzyści klinicznej
  - w populacji F/MF w wieku 6-11 lat,
- brak udowodnienia dodatkowych korzyści
  - w pozostałych populacjach.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Kaftrio w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.1283.2024.24.SGÓ, PLR.4500.1284.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1285.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1286.2024.20.SGÓ, PLR.4500.1287.2024.20.SGÓ, PLR.4500.1288.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1289.2024.18.SGÓ, PLR.4500.1290.2024.20.SGÓ) w sprawie oceny leków:

- Kaftrio, 75 mg Ivacaftorum + 50 mg Tezacaftorum + 100 mg Elexacaftorum, GTIN: 00351167172704;
- Kaftrio, 60 mg Ivacaftorum + 40 mg Tezacaftorum + 80 mg Elexacaftorum, GTIN: 00351167173305;
- Kaftrio, 75 mg Ivacaftorum + 50 mg Tezacaftorum + 100 mg Elexacaftorum, GTIN: 00351167143902;
- Kaftrio, 37,5 mg Ivacaftorum + 25 mg Tezacaftorum + 50 mg Elexacaftorum, GTIN: 00351167149409,

stosowanych w skojarzeniu z produktami:

- Kalydeco, Ivacaftorum, granulát w saszetce, 75 mg, 28 saszetek, GTIN: 00351167174302;
- Kalydeco, Ivacaftorum, granulát w saszetce, 59,5 mg, 28 saszetek, GTIN: 00351167175309;
- Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503;
- Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201,

w ramach programu lekowego B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (CD-10: E84)”, 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 115/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” oraz 116/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”
3. Raport nr OT.423.1.44.2024. Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 października 2024 r.