



**Rekomendacja nr 113/2022 z 28 listopada 2022 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:**

**Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabl.,  
GTIN 00351167144503; Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane,  
150 mg, 28 tabl., GTIN 00351167136201 stosowanych w skojarzeniu  
z Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, tabletki  
powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56 tabl., GTIN  
00351167149409; Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum +  
Elexacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg,  
56 tabl., GTIN 00351167143902 we wskazaniu do stosowania  
w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę  
(ICD-10: E84)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych: Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabl., GTIN 00351167144503; Kalydeco, Ivacaftorum, tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabl., GTIN 00351167136201; Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56 tabl., GTIN 00351167149409; Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabl., GTIN 00351167143902; we wskazaniu: pacjenci w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu *CFTR* do stosowania w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Od marca 2022 r. w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” z leczenia eleksakaftorem/tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem mogą korzystać 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 genu CFTR (F/MF).

Pod uwagę wzięto przede wszystkim wyniki analizy klinicznej dla grup chorych na CF, którzy obecnie nie mogą korzystać z przedmiotowej terapii – w wieku 6-11 lat o genotypie F/x oraz w wieku  $\geq 12$  lat o genotypach heterozygotycznych (F/x) innych niż F/MF.

Wskazać należy na różnice w efektywności klinicznej ocenianej technologii w populacji pacjentów z mutacją F/F oraz F/MF w porównaniu do efektywności klinicznej ocenianej technologii w populacjach z innymi mutacjami. Dla pierwszej z subpopulacji wnioskowanie oparto na RCT GALILEO (F/MF), a dodatkowo wspierano się badaniem jednoramiennym AURORA 6-11 (F/F) oraz nierandomizowanym badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) Anderson 2021 (F/x). W RCT GALILEO w porównaniu ze standardowym leczeniem objawowym (SoC) zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji w domenie oddechowej (CFQ-R RD), która jest jedną ze składowych jakości życia chorych na mukowiscydozę. U części pacjentów przekroczyła ona próg minimalnej różnicy istotnej klinicznej (MCID). Wyniki dla pozostałych siedmiu domen jakości życia CFQ-R nie zostały przedstawione. Odnotowano istotne statystycznie zmiany w parametrach czynności płuc na korzyść interwencji (ppFEV1, LCI<sub>2.5</sub>), jednak z uwagi na wielkość efektu klinicznego ta różnica pozostaje niejasna. Wyniki AURORA 6-11 oraz RWD Anderson 2021 są zbieżne z RCT GALILEO. W AURORA 6-11 oraz RWD Anderson 2021 dodatkowo przedstawiono wyniki dla stanu odżywienia pacjenta. W obu odnotowano wzrost masy ciała, co można interpretować jako przejaw skuteczności terapii w tym zakresie, przy czym wpływ zmiany na jakość życia pacjenta pozostaje niejasny. Dla drugiej z subpopulacji, tj. dla grupy w wieku  $\geq 12$  lat z genotypem F/x innym niż F/F lub F/MF, wnioskowanie oparto na RCT AURORA F/RF F/G (F/RF i F/G) oraz uzupełniająco na RWD CFFPR 2020 (F/G). W zakresie jakości życia objętym CFQ-R RD wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść interwencji. Także w przypadku zmiany parametru czynności płuc ppFEV1 zaobserwowano istotną statystycznie zmianę na korzyść interwencji. Zmianę o takim kierunku obserwowano też w RWD CFFPR 2020. Choć pacjenci odnoszą pewne korzyści ze stosowania terapii, to dostępne dowody naukowe były niewystarczające dla oceny długofalowych skutków terapii oraz jedynie w wąskim zakresie odnoszą się do zmiany jakości życia.

Rozważono także bezpieczeństwo stosowania terapii we wskazanych grupach pacjentów. Profil technologii można uznać za zadowalający, przy czym wskazane jest zwrócenie uwagi na częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W populacji 6-11 lat z genotypami F/F i F/MF (RCT AURORA 6-11) zdarzenia niepożądane odnotowano u 98,5% pacjentów. Najczęściej obserwowano kaszel (42,4% pacjentów), ból głowy (24,2% pacjentów) oraz gorączkę (21,2%). U około 11% pacjentów poddanych terapii wzrost powyżej trzykrotności górnej granicy normy AST lub ALT, co wskazuje na nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce komparatorów ważonych udziałami poszczególnych terapii jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted].

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted].

Rekomendacje kliniczne ECFS 2022 zalecają stosowanie ocenianej terapii u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat i z co najmniej jedną mutacją F508del. Jednocześnie rekomendacje refundacyjne są niejednoznaczne. Dla analizowanych subpopulacji pacjentów zostały wydane opinie zarówno pozytywne jak i negatywne. Rekomendacje pozytywne dla pacjentów w wieku 6-11 lat dotyczyły wskazywały wyłącznie na genotyp F/MF (IQWiG/G-BA 2022, HAS 2022).

### Przedmiot wniosku

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

- Kalydeco, Ivacaftor, tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabl., GTIN 00351167144503, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Kalydeco, Ivacaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabl., GTIN 00351167136201, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Kaftrio, Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor, tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56 tabl., GTIN 00351167149409, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Kaftrio, Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor, tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabl., GTIN 00351167143902, proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt stosowany w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, finansowany w ramach istniejących grup limitowych: „1216.0, Iwakaftor” oraz „1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor”. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### 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 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 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 przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa. 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 delekcja 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).

Częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi około 1 na 5000 urodzeń. Szacuje się, że w Polsce co 35. osoba jest nosicielem genu odpowiedzialnego za występowanie mukowiscydozy. Jednocześnie choroba pojawia się wyłącznie u osób, które odziedziczyły nieprawidłowe geny od obojga rodziców.

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**

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu w ramach ocenianego programu lekowego wskazał leczenie realizowane z wykorzystaniem substancji czynnych, które obecnie są w Polsce finansowane ze środków publicznych, nazywane „standardowym leczeniem objawowym” (SoC, ang. *Standard of Care*). Wybór można uznać za zasadny.

Należy przy tym podkreślić, że w publikacjach prezentujących wyniki przytaczanych w niniejszej rekomendacji badań termin SoC może mieć znaczenie węższe. W takich sytuacjach dodatkowo wskazano na konkretne substancje aktywne, które były stosowane.

### **Opis ocenianego świadczenia**

Produkt Kaftrio to połączenie trzech substancji czynnych w jednej tabletkce: 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 dla 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 lub bramkowania kanału, 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.

Produkt leczniczy Kaftrio jest zarejestrowany we wskazaniu 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 CFTR.

Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania: w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją R117H genu CFTR lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R; w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T; oraz w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del w genie CFTR.

Wskazanie wnioskowane to leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR. Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla każdego z produktów leczniczych (podkreślone).

### **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 i bezpieczeństwa populację stanowili pacjenci chorzy na mukowiscydozę z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x). Uwagę skupiono na zakresie, który nie jest obecnie objęty refundacją, czyli na populacji 6-11 lat o genotypie F/x oraz na populacji  $\geq 12$  lat o genotypach innych niż F/F i F/MF.

Najlepsze z dostępnych dowodów naukowe odpowiadających subpopulacjom objętym wnioskiem to:

- dla grupy w wieku 6-11 lat z genotypem F/x:
  - badanie kliniczne z randomizacją (RCT) „GALILEO”, genotyp F/MF, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC (NCT04353817; nieopublikowane materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny i oznaczone jako informacje publiczne podlegające wyłączeniu jawności ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o. [redacted]);
  - *open-label extension* „GALILEO OLE” będące kontynuacją RCT „GALILEO” (NCT04545515; nieopublikowane materiały (...) [redacted])
  - badanie kliniczne jednoramienne „AURORA 6-11”, genotyp F/F, ELX/TEZ/IVA bez skojarzenia z IVA (NCT03691779; publikacja Zemanick 2021)
  - *open-label extension* „AURORA 6-11 OLE” będące kontynuacją „AURORA 6-11”, (NCT04183790; nieopublikowane materiały (...) [redacted])
  - nierandomizowane badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) Anderson 2021, genotyp F/x (tj. bez wskazania drugiej z mutacji)
- dla grupy w wieku  $\geq 12$  lat z genotypem F/x, lecz innym niż F/F i F/MF
  - badania kliniczne z randomizacją (RCT) „AURORA F/RF F/G”, genotypy F/RF i F/G, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC (dla F/RF) oraz vs IVA+SoC (dla F/G) (NCT04058353; publikacja Barry 2021);
  - nierandomizowane badanie rzeczywistej praktyki klinicznej CFFPR 2020, genotyp F/G i F/RF (EPAR Kaftrio 2021)
  - nierandomizowane badanie rzeczywistej praktyki klinicznej [redacted], F/G i F/RF (nieopublikowane materiały (...) [redacted]);

Dodatkowo analizie poddano wyniki porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA oraz placebo w populacji F/F w wieku 6-11 lat (nieopublikowane materiały (...) [redacted]).

Istotnymi klinicznie punktami końcowymi dla ocenianego problemu zdrowotnego są dotyczące jakości życia oraz występowania ważnych zdarzeń zdrowotnych, jak infekcyjne zaostrzenia płucne. Rozpatrywane punkty surogatowe (zastępcze) to m.in. pomiary związane z czynnością płuc czy stanem odżywienia.

### *Skuteczność*

*Populacja 6-11 lat z genotypem F/x (w tym F/F i F/MF)*

#### Jakość życia

Wpływ terapii na obszary będące składowymi jakości życia pacjenta oceniano z użyciem części kwestionariusza Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) poświęconej domenie oddechowej (CFQ-R RD). CFQ-R jest narzędziem dedykowanym CF, które dostępne jest w czterech wariantach, a każdy dedykowany jest innej grupie wiekowej. Zawiera pytania dotyczące ośmiu domen – jedną z nich jest domena oddechowa (CFQ-R RD). W każdej z domen wynik przeliczany jest na zakres od 0 do 100 pkt. Wynik wyższy oznacza lepszy stan zdrowia. Minimalna zmiana istotna klinicznie (MCID, ang. *Minimal Clinically Important Difference*) wynosi 4 pkt.

W RCT GALILEO okres obserwacji wyniósł 32 tygodnie (w tym 4 tyg. screeningu, 24 tyg. aktywnego leczenia i 4 tyg. oceny bezpieczeństwa). W populacji F/MF różnica średnich zmian od wartości wyjściowej CFQ-R RD w ramieniu interwencji (n = 60) vs komparatora (n = 61) wyniosła MD 5,5 pkt (95%CI: 1,0; 10,0; p < 0,001). Zaobserwowane różnice pomiędzy ramionami są istotne statystycznie na korzyść interwencji. Różnica przekroczyła MCID, przy czym dolna granica 95% przedziału ufności jest poniżej wartości MCID.

W badaniu jednoramiennym AURORA 6-11 okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Średnia zmiana od wartości wyjściowej CFQ-R RD w ramieniu interwencji vs komparatora w populacji F/F (n = 29) wyniosła MD 7,0 pkt (95%CI: 3,9; 10,1; p < 0,001), zaś w populacji F/MF (n = 37) MD 6,9 pkt (95%CI: 3,2; 10,6; p < 0,001). Zaobserwowane zmiany są istotne statystycznie. Zmiana przekroczyła MCID, przy czym dolna granica 95% przedziału ufności jest poniżej wartości MCID.

#### Czynność płuc

Czynność płuc mierzona była za pomocą zmiany odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1) od wartości wyjściowej oraz bezwzględnej zmiany wartości wskaźnika LCI<sub>2.5</sub> od wartości wyjściowej.

W RCT GALILEO różnica średnich zmian od wartości wyjściowej ppFEV1 w ramieniu interwencji vs komparatora w populacji F/MF wyniosła MD 11,0 pkt (95%CI: 6,9; 15,1; p < 0,0001). Z kolei różnica dla LCI<sub>2.5</sub> wyniosła MD -2,26 (95%CI: -2,71; -1,81; p < 0,0001). Zaobserwowane różnice pomiędzy ramionami są istotne statystycznie na korzyść interwencji, przy czym wartość MCID nie została określona.

W badaniu jednoramiennym AURORA 6-11 średnia różnica zmian od wartości wyjściowej ppFEV1 w ramieniu interwencji w populacji F/F wyniosła MD 11,2 (95%CI: 7,2; 15,2; p < 0,001), zaś w populacji F/MF MD 6,9 pkt (95%CI: 6,3; 11,9; p < 0,001). Zaobserwowane zmiany są istotne statystycznie, przy czym wartość MCID nie została określona. Z kolei LCI<sub>2.5</sub> w populacji F/F wyniosła MD -1,64 (95%CI: -2,34; -0,94; p < 0,001), zaś w populacji F/MF MD -1,72 (95%CI: -2,11; -1,33; p < 0,001). Zaobserwowane zmiany są istotne statystycznie, przy czym wartość MCID nie została określona.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD Anderson 2021) średnia wyjściowa wartość ppFEV1 u chorych otrzymujących terapię ELX/TEZ/IVA w ramach wczesnego dostępu wynosiła 74% i zawierała się w zakresie 26%-125%. Po pierwszym kwartale leczenia odnotowano średni wzrost ppFEV1 wyniósł 13,3%, a po drugim kwartale o 16,4%.

#### Stan odżywienia

Stan odżywienia określano za pomocą masy ciała oraz BMI. Dla BMI MCID wynosi 0,3 kg/m<sup>2</sup>.

W badaniu jednoramiennym AURORA 6-11 średnia różnica pomiędzy zmianami od wartości wyjściowej w ramieniu interwencji vs komparator w populacji ogółem (razem F/F i F/MF) wyniosła MD 1,02 kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 0,76; 1,28; p < 0,001). Różnica przekroczyła MCID.

W RWD Anderson 2021 po pierwszym kwartale leczenia chorzy zwiększyli swoją masę ciała o średnio 2,5 kg, a po drugim kwartale masa ciała wzrosła względem wartości wyjściowej o 4,5 kg.

*Populacja ≥12 lat z genotypem F/x, lecz innym niż F/F i F/MF*

#### Jakość życia

W RCT AURORA F/RF F/G różnica pomiędzy średnimi zmianami od wartości wyjściowej CFQ-R RD w ramieniu interwencji vs komparatora w populacji F/G (komparator IVA) wyniosła MD 8,9 (95%CI: 3,8; 14,0), zaś w populacji F/RF (TEZ+IVA) MD 8,5 pkt (95%CI: 4,0; 13,1). Zaobserwowane różnice pomiędzy ramionami są istotne statystycznie na korzyść interwencji. Różnica pomiędzy ramionami przekroczyła MCID, przy czym dolna granica 95% przedziału ufności nie przekracza MCID.

#### Czynność płuc

W RCT AURORA F/RF F/G różnica pomiędzy średnimi zmianami od wartości wyjściowej ppFEV1 w ramieniu interwencji vs komparatora w populacji F/G (n = 45; komparator IVA) wyniosła MD 5,8 (95%CI: 3,5; 8,0), zaś w populacji F/RF (n = 81; TEZ+IVA) MD 2,0 pkt (95%CI: 0,5; 3,4). Wartość MCID nie została określona.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) CFFPR 2020 wykazano, że w populacji F/G wartość ppFEV1 wzrosła z 69,0% (SD: 26,1) do 73,3% (SD: 25,2) – średnia zmiana wyniosła 4,3 p.p. (SD: 9,6; 95%CI: 2,7; 5,9). W populacji F/RF wzrosła istotnie z 66,6% (SD: 25,1) do 69,3% (SD: 24,8) – średnia zmiana wyniosła 2,7 p.p. (SD: 6,6; 95%CI: 1,7; 3,7).

#### Stan odżywienia

Nie odnaleziono dowodów naukowych dla populacji ≥12 lat z genotypem F/x, lecz innym niż F/F i F/MF.

#### Bezpieczeństwo

W RCT AURORA 6-11 w populacji w wieku 6-11 lat z genotypami F/F i F/MF (N = 66) zdarzenia niepożądane odnotowano u 65 (98,5%) pacjentów. Pośród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano kaszel (42,4% pacjentów), ból głowy (24,2% pacjentów) oraz gorączkę (21,2%). Łagodne zdarzenia niepożądane występowały u 54,5% ocenianych pacjentów. Zdarzenia o ciężkim nasileniu (ang. *severe*) odnotowano u 1 (1,5%) pacjenta. W przypadku 4 (6,1%) pacjentów obserwowane zdarzenia niepożądane uznano za związane z leczeniem. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 1 (1,5%) pacjenta. W trakcie badania nie stwierdzono żadnego zgonu. Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u 1 (1,5%) pacjenta, a u 1 konieczne było czasowe wstrzymanie terapii. Wzrost wartości AST lub ALT powyżej trzykrotności górnej granicy normy, co wskazuje na nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych, obserwowano u około 11% chorych.

W RCT GALILEO w populacji w wieku 6-11 lat z genotypami F/MF w ramieniu interwencji zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) o charakterze łagodnym odnotowano u 50% pacjentów, a o charakterze umiarkowanym - u 26,7% pacjentów. W porównaniu do komparatora, istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia jakichkolwiek TEAE (RR 0,86; 95%CI: 0,74; 0,99) oraz TEAE o nasileniu umiarkowanym (RR 0,56; 95%CI: 0,34; 0,92). Istotnie statystycznie niższe ryzyko dla interwencji względem komparatora odnotowano także dla wystąpienia kaszlu (RR 0,55; 95%CI: 0,32; 0,94; p = 0,0297), bólu brzucha (RR 0,30; 95%CI: 0,12; 0,76), bólu jamy ustnej i gardła (RR 0,25; 95%CI: 0,08; 0,86) oraz zaostrzenia objawów płucnych CF o podłożu zakaźnym (RR 0,06; 95%CI: 0,01; 0,46). Wartości pozostałych z monitorowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie były istotnie statystycznie różne.

W RCT AURORA F/RF F/G w populacji ≥12 lat z genotypem F/RF oraz F/G najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 66,7% pacjentów w ramieniu interwencji i 65,9% w ramieniu komparatora

(IVA + SoC) – różnica nie była istotna statystycznie. Najczęściej obserwowanymi w badaniu zdarzeniami niepożądanymi były przypadki bólu głowy (8,3% vs 15,1%, p = NS). Istotnie statystycznie niższe ryzyko na korzyść interwencji występowało w przypadku kaszlu (RR 0,16; 95%CI: 0,05; 0,53; p = 0,0026), infekcyjnych zaostrzeń CF (RR 0,22; 95%CI: 0,06; 0,75; p = 0,0160) i nudnościach (RR 0,21; 95%CI: 0,05; 0,96; p = 0,0445). Istotnie statystycznie wyższa zmiana na niekorzyść interwencji występowała w średniej zmianie rozkurczowego ciśnienia krwi w 4 i 8 tygodniu (MD 2,20; 95%CI: 0,29; 4,11; p = 0,0236; MD 2,20; 95%CI: 0,08; 4,32; p = 0,0423), przy wzroście >90 mmHg (RR 2,62; 95%CI: 1,06; 6,48; p = 0,0365) oraz >90 mmHg ze wzrostem od wartości wyjściowej o >5 mmHg (RR 12,79; 95%CI: 1,70; 96,25; p = 0,0133).

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest niska dostępność badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami w populacji odpowiadającej problemowi decyzyjnemu.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej „Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (OT.4231.43.2022) z 17 listopada 2022 r.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W przypadku Kaftrio wnioskodawca zaproponował RSS w postaci

zobowiązuje się do

Ponadto Wnioskodawca

Zaproponowany RSS oceniono jako możliwy do wdrożenia.

#### 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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*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.*

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Jako komparatory przyjęto:



- TEZ/IVA+IVA: w populacji o genotypie F/RF w wieku  $\geq 12$  lat; w populacji o genotypie F/F w wieku  $\geq 12$  lat oraz od 6. roku życia;
- IVA: w populacji o genotypie F/RF i F/G w wieku  $\geq 12$  lat;
- SoC: w populacji o genotypie F/MF u dorosłych chorych, pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat oraz pacjentów w wieku 6-11 lat.

Uwzględniono koszty: terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA (Kaftrio + Kalydeco), terapii alternatywnych: TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco), IVA (Kalydeco); diagnostyki i monitorowania leczenia; leczenia objawowego mukowiscydozy (SoC) (w tym: opieki szpitalnej, leczenia ambulatoryjnego, farmakoterapii, pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej) oraz leczenia epizodów zaostrzeń płucnych (PEx), związane z przeszczepieniem płuca i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla poszczególnych porównań:

#### ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA

Stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce TEZ/IVA + IVA jest

#### ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA

Stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce IVA jest

. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł

#### ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC

Stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce SoC jest

. Oszacowany ICUR

dla powyższego porównania wyniósł

Przedstawiono również wyniki dla ważonego komparatora, wspólnego dla całej wnioskowanej populacji, czyli pacjenci powyżej 6. roku życia ze wszystkimi wnioskowanymi genotypami:

#### ELX/TEZ/IVA+IVA vs ważony komparator<sup>1</sup>

Stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce ważonego komparatora (SoC + TEZ/IVA + IVA + IVA) jest

. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł

Dla porównań ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC, ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA i ELX/TEZ/IVA+IVA vs ważony komparator w wariacie z i bez RSS oraz dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA w wariacie bez RSS wartości ICUR znajdują się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, (aktualnego na dzień złożenia wniosku przez wnioskodawcę) wynosi dla poszczególnych porównań:

#### ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA

Kalydeco , Kaftrio

#### ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA

Kalydeco , Kaftrio

<sup>1</sup> Zbiorczy komparator ważony jest udziałami poszczególnych genotypów, a w obrębie nich – udziałami poszczególnych terapii i SoC, prognozowanymi na podstawie modelu BIA przedstawionymi w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy

### ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC

Kalydeco [REDACTED], Kaftrio [REDACTED].

W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano łącznie 13 scenariuszy. Największy wpływ na wysokość ICUR mają założenia dotyczące: [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA oraz ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC [REDACTED].

Natomiast dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA [REDACTED].

### *Ograniczenia*

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają w głównej mierze z braku wystarczających danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie kalkulacji dotyczących pacjentów F/inne (inne niż F/F, F/MF, F/G oraz F/RF) oraz krótkiego okresu obserwacji w badaniach klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji, co przekłada się na niepewność oszacowań.

### **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 2022 r. poz. 463, 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.*

Nie 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.).

### **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).

W analizie uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów zarówno w I jak i w II roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego:

[redacted]

Koszty całkowite wyniosą:

[redacted]

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki miały parametry dotyczące zwiększenia/zmniejszenia o +5%/-5% kosztu terapii Kaftrio+Kalydeco oraz zmiany proporcji wzajemnych udziałów terapii z udziałem Kaftrio i Symkevi. Żaden z analizowanych wariantów nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej – wprowadzenie do refundacji w programie lekowym ocenianej technologii lekowej powoduje dodatkowe obciążenie budżetu NFZ.

#### *Ograniczenia*

Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej. Oszacowanie liczby pacjentów wykonano w oparciu o surowe dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy dotyczące chorych na mukowiscydozę pacjentów objętych Rejestrem w 2020 roku, dostarczone przez Wnioskodawcę.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w AWA.

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

W przypadku ewentualnej refundacji za zasadne uznaje [redacted]

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

Uwagi ekspertów klinicznych dotyczą m.in. następujących kwestii:

- włączenia konsultacji psychologicznej – ocena symptomów depresji – w badaniach przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania skuteczności leczenia,
- możliwości zmiany terapii w trakcie leczenia bez konieczności ponownej kwalifikacji do programu (np. zamiana Symkevi na Kaftrio),
- wykreślenia spośród kryteriów wyłączenia:
  - stan po przeszczepieniu płuc – wg eksperta decyduje lekarz po rozważeniu korzyści i potencjalnych powikłań;
  - okresowe przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia interakcji z innymi lekami – zgodnie z ChPL poszczególnych produktów – w opinii eksperta modyfikacja dawki w kilku wskazaniach jest uzasadniona i stosowana w praktyce klinicznej.

Szczegółowe uwagi przedstawiono w AWA.

## 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

Kalkulacje wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego ma umożliwić uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, kolejno o [redacted] w pierwszych dwóch latach refundacji w rozważanym wskazaniu

## Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

### Rekomendacje kliniczne

Do analizy włączono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia mukowiscydozy (ECFS 2022, RBH NHS 2020, NICE 2020, PTM 2019, ECFS 2018, CFF 2018, KOMPAS 2017, NICE 2017). Należy podkreślić, że po dacie zarejestrowania ocenianej technologii medycznej opublikowana została tylko jedna z odnalezionych pozycji – ECFS 2022 (European Cystic Fibrosis Society).

W ECFS 2022 wydano zalecenie, że pacjenci z CF w wieku co najmniej 6 lat i co najmniej jedną mutacją F508del powinni być leczeni codzienne za pomocą terapii potrójnym modulatorem (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor).

Wytyczne RBH NHS 2020 również zawierają informacje dotyczące ocenianej terapii, choć pochodzą z okresu przed rejestracją leku Kaftrio w UE. Wyniki badań III fazy, przeprowadzonych u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del (F/F) oraz heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mutacji Minimalnej Funkcji (F/MF), określono we wskazanym dokumencie jako „bardzo korzystne”. Z uwagi na brak rejestracji oraz rekomendacji NICE terapia ta była w okresie opracowywania wytycznych stosowana w szpitalach RBH jedynie u pacjentów z bardzo ciężką chorobą płuc, w ramach programu wczesnego dostępu prowadzonego przez firmę Vertex. Obecnie, zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach NHS England, terapia lekiem Kaftrio jest objęta refundacją w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) lub heterozygotycznych pod względem F508del i jakiegokolwiek innej mutacji (F/x). Dodatkowo w NHS England pacjenci mają dostęp do leczenia *off-label*, tj. kwalifikowani są do niego chorzy w wieku co najmniej 6 lat heterozygotyczni pod względem jakiegokolwiek z mutacji określonych poza wskazaniem rejestracyjnym w Wielkiej Brytanii i jakiegokolwiek innej mutacji.

W pozostałych rekomendacjach odniesiono się pozytywnie do stosowania modulatorów CFTR oraz zalecono indywidualizację terapii.

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 13 rekomendacji, z czego 9 jest pozytywnych, 3 negatywne, a jedna przedstawia różną ocenę dla różnych populacji.

Do leczenia CF w populacji najszerszej, czyli u pacjentów wieku co najmniej 6 lat z genotypem F/x, pozytywnie odniosła się AMWSG 2020 (Walia) oraz CADTH 2022 (Kanada).

Stosowanie ocenianej technologii w populacji w wieku co najmniej 6 lat i z określonym genotypem pozytywnie odniosła się IQWiG/G-BA 2022 (Niemcy; 6-11 lat, pozytywna dla F/MF, negatywna w innych) oraz HAS 2022 (Francja; 6-11 lat, pozytywna dla F/MF).

W populacji  $\geq 12$  lat z genotypem F/x rekomendację pozytywną wydała NICE 2020 (Anglia i Walia), CADTH 2022 i PBAC 2021 (Australia), zaś rekomendację negatywną IQWiG/G-BA 2022.

W populacji  $\geq 12$  lat z określonym genotypem IQWiG/G-BA 2022 oraz HAS 2022 odniosły się pozytywnie dla stosowania leczenia w populacji o genotypach F/F i F/MF. IQWiG/G-BA 2022 negatywnie odniosła się do refundacji przy genotypach genotypów F/G i F/RF.

### Finansowanie w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kaftrio 37,5 jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych (Austria, Dania, Niemcy). Poziomą refundacją ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów finansowanie Kaftrio nie jest ograniczone. [redacted]

Kaftrio 75 jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziomą refundacją ze środków publicznych występuje, refundacja w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. W większości finansowanie Kaftrio jest ograniczone dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR na co najmniej jednym allelu. [redacted]

Kalydeco 75 jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych. Najczęściej poziomą refundacją ze środków publicznych odnosi się do pacjentów w wieku 6 do 11 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del i mający jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G i 3849+10kbC $\rightarrow$ T. W większości finansowanie Kalydeco nie jest ograniczone, a refundacja występuje w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. [redacted]

Kalydeco 150 jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych. Najczęściej poziomą refundacją ze środków publicznych odnosi się do pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają mutację F508del genu CFTR na co najmniej jednym allelu, jak i pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR. W większości finansowanie Kalydeco nie jest ograniczone i refundacja występuje w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. [redacted]

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z 13 września 2022 r. (znaki pism PLR.4500.1309.2022.13.AJA, PLR.4500.1310.2022.13.AJA, PLR.4500.1311.2022.13.AJA, PLR.4500.1312.2022.13.AJA) przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kalydeco, Ivacaftor, tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabl., GTIN 00351167144503; Kalydeco, Ivacaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabl., GTIN 00351167136201; Kaftrio, Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor, tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56 tabl., GTIN 00351167149409; Kaftrio, Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor, tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabl., GTIN 00351167143902; we wskazaniu do stosowania w programie lekowym B.112 „Leczenie

chorych na mukowiscydozę (ICD-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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowisk Rady Przejrzystości nr 111/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” oraz nr 112/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.
3. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.43.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” z 17 listopada 2022 r.