

## Rekomendacja nr 67/2021

z dnia 11 czerwca 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Symkevi (tezacaftorum/ivacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404
- Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Ocenę skuteczności wnioskowanej technologii przeprowadzono w porównaniu do PLC rozumianego jako standard postępowania dla pacjentów w wieku między 6. a 11. rokiem życia (w populacji heterozygotycznej F/F i heterozygotycznej F/RF) na podstawie badania EMBRANCE. Przy czym ww. badanie nie w pełni odpowiada wnioskowanej populacji – z uwagi na niepełną reprezentatywność genotypów mutacji resztkowej, wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR oraz fakt, że nie podano pełnej charakterystyki wyjściowej pacjentów w grupie PLC. Dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych z populacji F/F dane pochodziły z badania EVOLVE (przy czym część pacjentów włączono do badania niezgodnie z protokołem).

Natomiast dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych z populacji F/RF oceny skuteczności dokonano na podstawie badania EXPAND. Wykorzystano również dane z badania ENTRUST w populacji 6-11 lat – jednoramiennego badania, w którym nie raportowano wyników w podziale pod względem zdiagnozowanego genotypu, dane wnioskodawcy z badania fazy wydłużonej dla populacji pediatrycznej 661-116A oraz dane z badania EXTEND w ocenie wydłużonej do badania EXPAND, zarówno w zakresie oceny skuteczności klinicznej jak i oceny bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami, leczenie produktem Symkevi w populacji pacjentów homo- (EVOLVE) – i heterozygotycznych (EXPAND) w wieku powyżej 12 lat, skutkuje poprawą w zakresie przewidywanej wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1. sekundy podstawowego parametru wydolności płuc (ppFEV1), zmniejszeniem stężenia chlorków w pocie (SwCl), zmniejszeniem ryzyka infekcyjnych zaostrzeń płucnych, zwiększeniem BMI, jak również poprawą jakości życia. Efekt kliniczny pojawia się szybko i jest trwały w perspektywie 24 tygodni. Należy zauważyć, że osiągnięty efekt jest lepszy wśród pacjentów heterozygotycznych (np. różnica bezwzględnej zmiany ppFEV1 w grupie TEZ/IVA vs PLC w badaniu EVOLVE wyniosła 4,0 [95% CI 3,1-4,8], natomiast w badaniu EXPAND – 6,8 [95% CI 5,7-7,8]. W badaniu EMBRANCE włączano do badania dzieci leczone uprzednio modulatorem CFTR (Orkambi w przypadku pacjentów homozygotycznych i Kalydeco, w przypadku heterozygot). W badaniu EMBRANCE po 8 tygodniach leczenia odnotowano poprawę między innymi w zakresie LCI2,5 oraz pod względem ppFEV1 oraz SwCl. Z kolei w badaniu ENTRUST, po 24 tyg. leczenia uzyskany efekt na ppFEV1 był bardzo słaby, z porównywalnym efektem w zakresie SwCl. Nie odnotowano żadnych zmian istotnej klinicznie poprawy jakości życia.

Profil bezpieczeństwa leczenia należy uznać za akceptowalny. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w populacji leczonych pacjentów jest niższe niż w grupie otrzymującej placebo.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TEZ/IVA+IVA + SoC w miejsce SoC

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej mają założenia przyjęte na podstawie analizy klinicznej, a zatem ww. ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania z analizy ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała

Główne ograniczenie anlizy wpływu na budżet płatnika publicznego wynika z założeń dotyczących liczebności populacji, w konsekwencji wydatki oszacowane przez wnioskodawcę mogą być niedoszacowane.

Zidentyfikowane zagraniczne rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne. Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne – francuską

(HAS) z 2020 r. oraz nowozelandzką (PBAC) z 2019 r, w których zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Symkevi w skojarzeniu w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Większość odnalezionych rekomendacji odnosiła się do finansowania leku w populacji  $\geq 12$  r.ż. Jedynie niemiecka Agencja G-BA dokonała w 2021 r. oceny leku Symkevi w populacji dzieci w wieku 6-11 lat. W wyniku przeprowadzonych analiz, dodatkowa korzyść względem Orkambi nie została udowodniona zarówno we wnioskowanej populacji homozygotycznej jak i heterozygotycznej. Wspomniano również, że nie są dostępne odpowiednie dane, które pozwoliłyby na ocenę dodatkowej korzyści. Natomiast w systemie brytyjskim i szkockim, terapia skojarzona Symkevi + Kalydeco podlega tymczasowej refundacji dla wszystkich pacjentów spełniających kryteria, w celu późniejszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych modulatorów CFTR w brytyjskiej praktyce klinicznej.

Reasumując, podstawowym argumentem przeciwko finansowaniu jest koszt, który skutkuje znacznym przekroczeniem progu opłacalności. [REDAKTOWANE]

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

### **Przedmiot wniosku**

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

- Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE],
- Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE],
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE],
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE],

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej (Symkevi) / w istniejącej grupie limitowej 1216.0 Iwakaftor (Kalydeco). [REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

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

W Europie częstość występowania CF wynosi od 1/1 353 urodzeń (Irlandia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allele zmutowanego genu stanowią 2-5% osób rasy białej. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Środkowej i Północno-Zachodniej.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków w Polsce od 2009 roku oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. Pacjenci heterozygotyczni pod względem F508del i mutacją RF stanowią około 5% całkowitej populacji chorych z mukowiscydozą, natomiast homozygotyczna populacja pacjentów pod względem mutacji F508del to około 45% ogólnej populacji chorych.

Mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową, co prowadzi do szeregu objawów, komplikacji i chorób współistniejących, które są konsekwencjami choroby podstawowej. O długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę decydują przede wszystkim dysfunkcje w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju. Najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce przeciętnie ~22. (wg PTM 2019) -24. (wg Gajewski 2017) r.ż.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako komparator dla produktów leczniczych Symkevi i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu w ramach ocenianego programu lekowego wskazał standardowe leczenie objawowe realizowane z wykorzystaniem substancji czynnych, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy. Wybór komparatorów uznano za zasadny, zgodny z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Tezakaftor jest wybiórczym korektorem CFTR, który wiąże się z pierwszą domeną obejmującą błonę (ang. first membrane spanning domain, MSD-1) białka CFTR. Tezakaftor ułatwia przetwarzanie i transport na poziomie komórkowym normalnych oraz wielu zmutowanych postaci białka CFTR (w tym F508del-CFTR), zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki, co prowadzi do zwiększenia transportu jonów chlorkowych w warunkach in vitro.

Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (wpływa na bramkowanie), zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Aby iwakaftor mógł działać, białko CFTR musi być obecne na powierzchni komórki. Iwakaftor może wzmacniać działanie białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki dzięki tezakaftorowi, prowadząc do dodatkowego zwiększenia transportu jonów chlorkowych w porównaniu z dowolną z tych substancji czynnych podawanych w monoterapii.

Substancje czynne w skojarzeniu działają na nieprawidłowe białko CFTR, zwiększając ilość i aktywność białka CFTR na powierzchni komórek i w następstwie zwiększając grubość warstwy płynu na powierzchni tkanek układu oddechowego oraz częstość ruchu rzęsek komórek ludzkiego nabłonka

oskrzelowego w badaniach in vitro pochodzących od pacjentów chorych na mukowiscydozę, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kalydeco jest wskazany do stosowania m.in. 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.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### 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.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło:

- w ramach porównania bezpośredniego TEZ/IVA z PLC (w populacji homozygotycznej pod względem mutacji F508del, F/F) włączono 3 badania:
  - EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) - główne, III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie grup równoległych. Okres obserwacji: 24 tyg. Liczba pacjentów: N=509, w grupie TEZ/IVA: n=251, PLC: n=258;
  - NCT02070744 (VX13-661-103), zwane dalej VX-103 – badanie uzupełniające (II fazy);
  - NCT02730208 (VX15-661-112), zwane dalej VX-112 – badanie uzupełniające (II fazy);

- w ramach porównania bezpośredniego TEZ/IVA z PLC (w populacji heterozygotycznej z zachowaniem rezydualnej funkcji białka, F/RF) włączono:
  - EXPAND (Rowe 2017) - randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo III fazy; próba cross-over. Okres obserwacji: 4 tyg. Screening, 8 tyg. pierwszego okresu leczenia, 8 tyg. okresu wymywania, 8 tyg. drugiego okresu leczenia, 4 tyg. follow-up w ocenie bezpieczeństwa. Liczba pacjentów: N=244, w grupie TEZ/IVA: n=83, IVA: n=81, PLC: n=80;
  - badanie EXTEND (faza przedłużona), raport ze strony clinicaltrials.gov prezentujący wyniki po 96 tyg. obserwacji oraz publikacja Flume 2021 prezentująca wyniki badania przedłużonego EXTEND, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku do MZ;
- dla oceny skuteczności w populacji dzieci 6-11 lat, populacja w badaniach F/F lub F/RF:
  - EMBRACE (Davies 2020 - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie grup równoległych, III fazy. Okres obserwacji: część badań przesiewowych trwająca do 28 dni przed randomizacją, okres leczenia po randomizacji pacjentów trwający 8 tygodni oraz 4-tygodniową obserwację w kierunku bezpieczeństwa. Liczba pacjentów: N=67 w grupie TEZ/IVA+IVA: n=54 IVA: n=3, PLC: n=10
  - ENTRUST (Walker 2019) - otwarte badanie III fazy; część B – jednoramienne. Okres obserwacji: 24 tyg. Liczba pacjentów: N=70;
  - badanie 661-116A – wyniki badania przedłużonego dla 96-tygodniowego okresu obserwacji (dane nieopublikowane, otrzymane od wnioskodawcy);
- 10 przeglądów systematycznych: Dagenais 2021 (ocena bezpieczeństwa stosowania z uwagi na sygnały o możliwych zaburzeniach ze strony zdrowia psychicznego i neuropoznawczych raportowanych dla wszystkich modulatorów CFTR: IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA, ELE/TEZ/IVA), Southern 2020 będący aktualizacją Southern 2018 (przeгляд systematyczny Cochrane, dane dotyczą populacji F/F), Gramegna 2020 oraz Guerra 2020 (informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa), Bailey 2020 (parametry antropometryczne, skład ciała), Johnson 2020, Karanth 2019 oraz Lee 2020 – nie odnaleziono badań odnoszących się do ocenianej interwencji (TEZ/IVA + IVA), Habib 2019 (analiza dotyczy pacjentów  $\geq 12$  r.ż. homozygotycznych pod względem mutacji F508del), Takyar 2019 (metaanaliza sieciowa NMA, odnosząca się do liczby zaostrzeń płucnych).

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała dla poszczególnych badań:

- EVOLVE – niskie ryzyko we wszystkich ocenianych domenach;
- VX-103 – wysokie ryzyko w domenach: brakujące dane dla punktów końcowych i ogółem, średnie ryzyko domenach: procedura randomizacji, odstępstwa od zaplanowanej interwencji i wybór prezentowanych wyników, niskie ryzyko w domenie pomiar punktu końcowego;
- VX-112 – średnie ryzyko w domenach: brakujące dane dla punktów końcowych, wybór prezentowanych wyników i ogółem, niskie w pozostałych ocenianych domenach;
- EXPAND – niskie ryzyko we wszystkich ocenianych domenach;
- EMBRACE – niskie ryzyko we wszystkich ocenianych domenach.

### Skuteczność

W niniejszej analizie przedstawiono odrębnie wyniki badań dla populacji w wieku 6-11 lat oraz powyżej 12 lat (z podziałem na homozygotyczną F/F i heterozygotyczną F/RF). Dla populacji F/F ograniczono się do wyników badania EVOLVE z uwagi na fakt, że badania uzupełniające II fazy VX-112 i VX-103 to małe liczebnościowo próby kliniczne, w których nie przeprowadzono formalnej kalkulacji, przez co nie

zapewniono wystarczającej siły statystycznej do wykazania różnic. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że w badaniach tych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Odstąpiono od przedstawiania wyników opracowań wtórnych z uwagi na ich niską wartość analityczną.

#### Populacja pediatryczna 6-11 lat (na podstawie badań EMBRANCE, ENTRUST)

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania EMBRANCE była ocena funkcji płuc poprzez indeks klirensu  $LCI_{2,5}$ , czyli liczbę obrotu płucnego wymaganego do obniżenia końcowo-wydechowego stężenia gazu obojętnego do 2,5% jego wartości początkowej. W populacji ogólnej biorącej udział w badaniu wykazano istotną statystycznie bezwzględną różnicę dla parametru wynoszącą -0,51 (-0,74; -0,29), w populacji F/F odnotowano różnicę średnich  $-0,56 \pm 1,14$  z kolei dla populacji F/RF odnotowano różnicę na poziomie  $-1,12 \pm 1,07$  względem wartości początkowych.

W badaniu ENTRUST nie był to punkt końcowy, który został poddany ocenie.

Wspólne punkty końcowe obejmowały ocenę bezwzględnej zmiany wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1. sekundy (ppFEV1), stężenia chlorków w pocie (SwCl), oceny jakości życia w mukowiscydozie wg zwalidowanego kwestionariusza Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised (CFQ-R), wskaźnika masy ciała (BMI). Różnice przedstawiono jako średnią najmniejszych kwadratów różnicy między grupą interwencyjną a grupą placebo w oparciu o model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

Większość wyników między badaniami była spójna. Wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) dla FEV1 nie została ustalona. Określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności jako zmianę bezwzględnej wartości o 10 p.p. i powyżej, jednak w żadnym z badań nie osiągnięto tej wartości, w badaniach nie zamieszczono również wyników dla grupy kontrolnej w związku z czym nie można ocenić efektu poprawy funkcji płuc w populacji pediatrycznej.

Leczenie TEZ/IVA poprawiało czynność CFTR, co zostało ocenione na podstawie szybkiego i trwałego zmniejszenia stężenia SwCl (różnica  $\approx 13$  mmol/l). Wielkość tego efektu utrzymywała się na podobnym poziomie między 8 a 96 tyg. obserwacji i była zgodna z wynikami obserwowanymi we wcześniejszych badaniach III fazy dotyczących u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat (różnica  $\approx 10$  mmol/l).

Dla wartości zmian odnoszących się do wskaźnika masy ciała nie zaobserwowano uznanych za istotne klinicznie (wzrost o około  $0,3$  kg/m<sup>2</sup>), jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że BMI nie jest dobrym parametrem w ocenie populacji pediatrycznej.

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem CFQ-R w wersji przeznaczonej dla dzieci dotyczącej domeny oddechowej nie wykazały istotnej klinicznie poprawy, zmiana po 24 tygodniach obserwacji była większa niż osiągnięta w 8-tygodniowym okresie (3,4 vs 2,3). Po okresie obserwacji badania fazy przedłużonej wykazano istotną zmianę, jednak łączny czas trwania interwencji wynosił nawet do 120 tyg. przez co wnioskowanie jest ograniczone.

#### Populacja homozygotyczna F/F w wieku 12+ (na podstawie badania EVOLVE)

Podstawowa analiza dotyczyła oceny różnicy w bezwzględnej zmianie w stosunku do wartości wyjściowej odsetka przewidywanej FEV1 do 24. tygodnia między grupą TEZ/IVA a grupą placebo - była oparta na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

Uzyskane w badaniu wyniki dla każdego z analizowanych punktów końcowych były na korzyść ocenianej technologii względem PLC.

Wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności jako zmianę bezwzględnej wartości o 10 p.p. i powyżej, w badaniu nie osiągnięto tej wartości. Stosowanie skojarzenia TEZ/IVA przyczynia się do zmniejszenia szacunkowego rocznego ryzyka wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych o 35% w porównaniu do grupy kontrolnej PLC, zważywszy na przedział ufności wynik należy uznać za istotny statystycznie, zaraportowana w publikacji



wartość p wyniosła 0,005. Minimalna klinicznie istotna różnica w jakości życia przyjęta w analizie wynosiła 4 pkt. stosowanie analizowanej technologii przyczyniło się do istotnej poprawy jakości życia w ciągu 24 tyg. obserwacji.

Zaobserwowano istotnie różny trend występowania zaostrzeń płucnych u pacjentów w grupach, we wszystkich punktach czasowych krzywa grupy interwencyjnej wskazuje na rzadsze występowanie zaostrzeń w porównaniu do grupy kontrolnej, krzywe nie przecinają się ani nie wykazują trendu zbliżania się.

Nie stwierdzono istotnej różnicy w BMI w 24. tygodniu pomiędzy grupą otrzymującą tezaftor- iwakaftor a grupą placebo. Dlatego w tym punkcie końcowym hierarchia testowania istotności statystycznej została złamana. Średnie BMI wzrosło w stosunku do wartości wyjściowej zarówno w grupie interwencyjnej jak i kontrolnej w 24. tygodniu.

W dodatkowej analizie odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost w skali oddechowej CFQ-R o co najmniej 4 punkty (tj. minimalna istotna różnica w tej grupie wiekowej) był większy w grupie TEZ/IVA niż w grupie PLC (51,1% vs. 35,7%; iloraz szans 2,17; 95% CI 1,47 do 3,21 *interpretacja: stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z ponad dwukrotnym zwiększeniem szansy na poprawę jakości życia o co najmniej 4 pkt. w porównaniu do grupy placebo*).

#### Populacja heterozygotyczna F/RF w wieku 12+ (na podstawie badania EXPAND)

Podstawowy model analizy obejmował bezwzględną zmianę ppFEV1 od punktu początkowego do średniej z pomiarów z 4. i 8. tygodnia jako zmienną zależną oraz następujące efekty stałe: leczenie, okres, ppFEV1 na początku badania oraz pacjenta jako efekt losowy.

Uzyskane w badaniu wyniki dla każdego z analizowanych punktów końcowych były na korzyść ocenianej interwencji. Wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności jako zmianę bezwzględnej wartości o 10 p.p. i powyżej, w badaniu nie osiągnięto tej wartości. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną różnicę wynoszącą 4 punkty lub więcej, wynosił 65% w grupie TEZ/IVA, 58% w grupie leczonej tylko iwakaftorem i 33% w grupie PLC.

Różnica w CFQ-R dla punktacji domeny oddechowej między TEZ/IVA a samym IVA w obu analizach nie była istotna.

Stężenie chlorków w pocie zmniejszyło się o 9,5 mmol/l.

Dla infekcyjnych zaostrzeń płucnych oszacowano odsetek zdarzeń w ciągu roku oraz współczynnik ryzyka dla porównania 0,54 (0,26; 1,13) co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcyjnego zaostrzenia w ciągu roku o 46% u pacjentów stosujących TEZ/IVA w porównaniu do grupy kontrolnej PLC, przedział ufności wskazuje na brak istotności statystycznej.

Wyniki badania przedłużonego EXTEND wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA w populacji F/RF w czasie.

Po 104 tygodniach terapii TEZ/IVA (8 tyg. EXPAND i 96 tyg. EXTEND) średnia bezwzględna ppFEV1 uległa poprawie o 7,5 punktu procentowego w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie, która w ramach badania EXTEND (w drugim okresie leczenia) otrzymywała PLC, średnia poprawa ppFEV1 w trakcie terapii TEZ/IVA wynosiła 4,1 p.p. w stosunku do wartości wyjściowej (TEZ/IVA 96 tyg.). Podobnie w odniesieniu do względnej zmiany ppFEV1 obserwowano utrzymywanie się korzystnego efektu terapii TEZ/IVA w czasie. Wyniki wskazują na utrzymywanie się efektu leczenia TEZ/IVA + IVA w czasie w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń płucnych w populacji F/RF. Pacjenci leczeni TEZ/IVA przez łączny okres 104 tyg. doświadczali zaostrzeń płucnych z częstością 0,22 w przeliczeniu na rok, w grupie, która w badaniu EXTEND była leczona TEZ/IVA przez 96 tyg., zaostrzenia płucne występowały z częstością 0,44/rok. Zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji lub antybiotykoterapii i.v. w populacji pacjentów F/RF występowały rzadko.



## *Bezpieczeństwo*

### Populacja pediatryczna 6-11 lat (na podstawie badań EMBRANCE, ENTRUST)

Terapia skojarzona TEZ/IVA była dobrze tolerowana w populacji 6–11 lat. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowane były u 76% pacjentów badania EMBRACE i 93% pacjentów badania ENTRUST, w zdecydowanej większości miały charakter łagodny lub umiarkowany. W ENTRUST, ciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyło 9% leczonych. Jeden pacjent zakończył udział w badaniu z powodu TEAE. W EMBRACE nie zaobserwowano zdarzeń o charakterze ciężkim ani zagrażających życiu, żadne ze zdarzeń nie było również przyczyną przerwania terapii czy zgonu. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono TEAE związanych z terapią.

Infekcyjne zaostrzenia płucne obserwowano zdecydowanie częściej w badaniu ENTRUST niż EMBRANCE (22,9% vs 5,6%), wynik wskazuje na pogorszenie statusu wydolności płuc w badaniu z dłuższym okresem obserwacji, wynik może świadczyć o ograniczonej skuteczności skojarzenia TEZ/IVA. Wyniki badania 661-116A wskazują, że w długoterminowym okresie obserwacji terapia TEZ/IVA jest generalnie bezpieczna i dobrze tolerowana. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa są zbieżne z wynikami badań pierwotnych EMBRACE i ENTRUST. W dodatkowym 96-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano nowych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

### Populacja homozygotyczna F/F w wieku 12+ (na podstawie badania EVOLVE)

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów 95% w grupie PLC oraz u 90% pacjentów z grupy przyjmującej TEZ/IVA. Większość zareportowanych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany, zdarzenia prowadziły do przerwania leczenia u 7 (3%) pacjentów z grupy interwencyjnej oraz u 8 (3%) pacjentów grupy PLC. Infekcyjne zaostrzenia płucne zostały odnotowane u jednej trzeciej pacjentów, 37% w grupie PLC, 30% w grupie interwencyjnej, były to najczęściej raportowane zdarzenia nieporządane. Drugim pod względem częstości był kaszel występujący u 32% pacjentów z grupy kontrolnej oraz u 26% z grupy aktywnego leczenia.

### Populacja heterozygotyczna F/RF w wieku 12+ (na podstawie badania EXPAND)

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów 72,2% w grupie PLC oraz u 90% pacjentów z grupy przyjmującej TEZ/IVA. Większość zareportowanych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wyniki wskazują na porównywalne bezpieczeństwo terapii TEZ/IVA z PLC w populacji pacjentów F/RF w 8-tygodniowym okresie obserwacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ/IVA a PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano numerycznie rzadziej w grupie leczonej TEZ/IVA w porównaniu z grupą PLC, niemniej różnica nie była istotna statystycznie.

W długoterminowej analizie, u pacjentów leczonych TEZ/IVA przez okres do 100 tygodni, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u większości chorych (95,5%). Większość zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zdarzenia o charakterze poważnym raportowano u 33,7% pacjentów leczonych TEZ/IVA, spośród których do najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia płucne (52,7%). Zdarzenia niepożądane rzadko jednak prowadziły do zakończenia terapii (2%).

### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

#### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Symkevi najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakafotorem, określonymi na podstawie badań klinicznych III fazy, były ból głowy (14% w porównaniu z 11% w przypadku placebo) oraz zapalenie nosa i gardła (12% w porównaniu z 10% w przypadku placebo).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Klaydeco do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących Kalydecp, należą: ból głowy

(23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% pacjentów otrzymujących lek wobec 11,5% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%).

Ciężkie działania niepożądane u pacjentów otrzymujących iwakator obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Olumiant na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)*

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Symkevi i Kalydeco, które nie byłyby uwzględnione w znowelizowanych ChPL.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- leczenie standardowe w istotny sposób różni się między krajami, szczególnie różnice zauważalne są między warunkami polskiej praktyki klinicznej a warunkami praktyki krajów, w których prowadzono badania; w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata (we włączonych badaniach pacjenci w momencie randomizacji mieli średnio 25-30 lat). Tym samym ocena efektu terapeutycznego oraz kierunek różnic jest nie możliwy do oceny na obecnym etapie;
- wnioskowanie na temat skuteczności TEZ/IVA w grupie 6-11 lat na podstawie badania EMBRANCE jest istotnie ograniczone z uwagi na niepełną reprezentatywność genotypów mutacji resztkowej, wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR, grupę odniesienia – PLC vs IVA między mutacjami oraz fakt, że nie podano pełnej charakterystyki wyjściowej pacjentów w grupie PLC. Ponadto badania w populacji pediatrycznej nie zawierają żadnego porównania względem grupy kontrolnej PLC, zaprezentowano wyłącznie ocenę skuteczności na podstawie różnicy wyniku po okresie obserwacji względem wartości początkowej;
- w populacji F/RF dla porównania TEZ/IVA wyniki pochodzą z badania, w którym okres obserwacji był stosunkowo krótki, wynoszący 8 tygodni. Krótki okres obserwacji ograniczył możliwość oceny niektórych punktów końcowych, dla których zmiany mogą być widoczne dopiero w dłuższej obserwacji, w szczególności częstości zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI/masy ciała;
- we włączonych badaniach zastosowano dodatkowe kryteria uwzględniające masę ciała/BMI, gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy. Dodatkowe kryteria przedstawione we wnioskowanym programie lekowym [redacted];
- stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A stanowi [redacted], w ChPL podano sposób postępowania z pacjentami, którzy stosują induktory w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem, w żadnym z projektów badań nie odnaleziono odniesienia do pacjentów, u których konieczne było stosowanie induktorów, nie precyzowano, czy tacy pacjenci powinny

być włączeni czy wykluczeni z badania, nie raportowano również czy pacjenci przyjmujący induktory brali udział w badaniu;

- dane dla długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania jednoramiennego.

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

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

W związku z odnalezieniem badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (standard postępowania z pacjentem, ang. standard of care, SoC) w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 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.*

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii produktem Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) stosowanym w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco) dodanych do najlepszego leczenia wspomagającego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania (SoC) w terapii mukowiscydozy została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA). Populację stanowili pacjenci w wieku co najmniej 6 lat homo (subpopulacja F/F) lub heterozygotyczni (subpopulacja F/RF) pod względem mutacji F508del,

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Wyniki analiz przeprowadzonych w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami analizy z perspektywy NFZ, zatem odstąpiono od ich przedstawienia;
- horyzont czasowy: dożywni,

- uwzględnione koszty: leków, diagnostyki i monitorowania, opieki standardowej, zaostrzeń płucnych, przeszczepienia płuc oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TEZ/IVA+IVA + SoC w miejsce SoC

Oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto za opakowanie Symkevi + Kalydeco, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości wyników.

W analizie deterministycznej testowano warianty dotyczące alternatywnych użyteczności, kosztów oraz parametrów służących do modelowania śmiertelności (łącznie 23 scenariusze). Zgodnie z wynikami analizy

Wyniki analizy probabilistycznej

#### *Ograniczenia*

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej opierają się na wynikach analizy klinicznej. Zatem ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania w zakresie analizy ekonomicznej.

W związku z powyższymi wynikami analizy ekonomicznej należy interpretować z ostrożnością.

#### **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.*

---

<sup>1</sup> 155 514 zł

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Symkevi oraz Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6. roku życia którzy są homozygotyczni heterozygotyczni z rezydualną wartością funkcji, w ramach proponowanego programu lekowego.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej,
- horyzont czasowy: 2-letni horyzont czasowy,
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji - [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano alternatywne wartości dotyczące: liczebności populacji, rozpowszechnienia wnioskowanej terapii, zmienności parametrów klinicznych oraz kosztowych w analizie ekonomicznej. Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

Scenariusz, w którym przyjęto niższe rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w pierwszym roku analizy [redacted] oraz scenariusz, w którym przetestowano zmienność parametrów klinicznych zostały przedstawione wcześniej jako warianty minimalny i maksymalny.

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy związane są z następującymi kwestiami:

- Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych polskich pacjentów z rejestru ECFSPR. Choć źródło to charakteryzuje się wysoką wiarygodnością, a zakres dostępnych danych umożliwił odpowiednie wyróżnienie z całej populacji z mukowiscydozą odpowiednio pacjentów z wyróżnionym zestawem mutacji i w określonym wieku, należy mieć na uwadze,

że rejestr ten nie obejmuje całej populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce i w związku z tym konieczne było dokonanie ekstrapolacji (dane uzyskane od Zamawiającego zawierały już odpowiednie przeliczenia).

Zgodnie z przedstawionym przez wnioskodawcę oszacowaniem populacji pacjenci ujęci w rejestrze stanowią ok. 70% wszystkich pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. Nie przedstawiono jednak sposobu ani źródeł takiego oszacowania, co stanowi graniczenie wiarygodności oszacowania populacji docelowej. Zgodnie z danymi pochodzącymi z NFZ populacja pacjentów z mukowiscydozą w Polsce jest wyższa niż oszacowana na podstawie ERM, zatem oszacowane przez wnioskodawcę koszty mogą być niedoszacowane.

- Ponadto, analiza wpływu na budżet przeprowadzana jest bezpośrednio w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Ze względu na istotną różnicę między oszacowaną przez wnioskodawcę populacją pacjentów, a danymi NFZ Agencja przeprowadziła obliczenia własne, uwzględniając alternatywną wielkość populacji. Następnie na podstawie danych pochodzących z NFZ dotyczących liczebności populacji pochodzącymi oraz odsetków pacjentów z danymi mutacjami pochodzących z ERM oszacowano liczebność populacji w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Niemniej, ze względu na dużą niepewność oszacowań odstąpiono od prognozy wzrostu liczebności populacji docelowej w drugim roku analizy, w obu latach wykorzystano dane z 2019 r. Stanowi to ograniczenie i może prowadzić do niedoszacowania liczebności populacji docelowej, a co za tym idzie niedoszacowania wydatków.

Ze względu na potencjalną równoczesną refundację terapii Symkevi i Kaftrio, u pacjentów homozygotycznych (F/F) w wieku co najmniej 12 lat, wykonano obliczenia mające na celu oszacowanie łącznego wpływu obu wnioskowanych terapii na wydatki płatnika publicznego. Obliczenia zostały przeprowadzone w wariantcie podstawowym z RSS w wariantach z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę oraz oszacowanej na podstawie danych NFZ.

Przy oszacowaniu kosztów wynikających z refundacji założono, że z terapii Kaftrio będą korzystać pacjenci z mutacją F/MF oraz pacjenci z mutacją F/F od 12 roku życia ze względu na istotną przewagę terapii Kaftrio nad Symkevi w populacji homozygotycznej, natomiast z terapii Symkevi pacjenci z mutacją F/RF oraz pacjenci z mutacją F/F w wieku do 6 do 11 lat. Nie dokonano modyfikacji założeń wnioskodawcy dotyczących wzrostu liczby pacjentów w drugim roku analizy ze względu na ukończenie 6. roku życia.

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

## Uwagi do programu lekowego

W opiniach ekspertów klinicznych przedstawiono uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie:

- kryteriów kwalifikacji - pacjent powinien być zarejestrowany w Europejskim Rejestrze Mukowiscydozy (polskie ośrodki mają bezpłatny dostęp do rejestru. Rejestr podlega audytom, więc jest to dodatkowa kontrola prawidłowej kwalifikacji pacjenta). Bardzo dobra współpraca pacjenta i opiekunów podczas dotychczasowego leczenia.
- kryteriów wyłączenia - brak bardzo dobrej współpracy pacjenta i opiekunów podczas leczenia.

Ponadto, Agencja zwraca uwagę na możliwość konstrukcji wspólnego programu leczenia mukowiscydozy modulatorami CFTR, który obejmowałby obecnie funkcjonujący program z Kalydeco dla pacjentów z mutacją bramkującą, wnioskowany Symkevi dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych z zachowaniem funkcji rezydualnej oraz Kaftrio dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych z zachowaniem funkcji minimalnej.

## 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.*

Podsumowując, rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy umożliwia wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją terapii skojarzonej Symkevi + Kalydeco .

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- PTM 2019 (Polska),
- KOMPAS 2017 (Polska),
- European Cystic Fibrosis Society ECFS 2018 (Europa),
- Cystic Fibrosis Foundation CFF 2018 (USA),
- National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2020 (Pathways) (Anglia),
- National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2017 (Anglia),
- Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and District General Hospitals RBH NHS 2020 (Wielka Brytania).

Podsumowując, na podstawie odnalezionych wytycznych, dostępne opcje leczenia farmakologicznego chorych na mukowiscydozę mają charakter głównie objawowy. Leczenie objawowe obejmuje m.in.: terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz



antybiotyki), doraźne leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne i przeciwgrzybicze. W schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby u chorych na mukowiscydozę, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego zaleca się przeszczep. W rekomendacjach zwraca się także uwagę na możliwości personalizowanego leczenia chorych na CF z zastosowaniem leków ukierunkowanych na poszczególne mutacje genu CFTR. W międzynarodowych wytycznych ECFS 2018 podkreślono, iż potencjalnie strategia leczenia oparta na modulatorach CFTR może wpłynąć na zmianę lub nawet zatrzymanie procesu chorobowego.

Wnioskowana technologia tezakaftorem/iwakaftorem (Symkevi) wymieniona jest w wytycznych klinicznych RBH NHS 2020 jako opcja terapeutyczna w mutacji F508del u pacjentów homozygotycznych lub heterozygotycznych mających 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 oraz 3849 + 10kbc → T. Wskazano iż, terapia lekiem Symkevi refundowana jest u chorych w wieku 12 lat i powyżej, należy jednak mieć na uwadze, że wytyczne RBH NHS zostały opracowane przez rozszerzeniem wskazania preparatu Symkevi na pacjentów w wieku 6 lat i powyżej. Dodatkowo, wśród zalet tej terapii podkreślono, iż wykazuje ona skuteczność zbliżoną do lumakaftor/iwakaftor (Orkambi), lecz przy lepszej tolerancji. Ponadto lek Symkevi wykazuje mniej interakcji z innymi lekami i nie powoduje objawów oddechowych w początkowym okresie terapii, co umożliwia rozpoczęcie leczenia w warunkach domowych.

Analizując zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych, o genotypie F508del/F508del i F508del/RF, w wytycznych ECFS 2018 wskazano, iż lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych homozygotycznych z mutacjami f508del bez określenia wieku pacjentów. W przypadku mutacji związanych z resztkową czynnością białka CFTR (RF), skuteczność u chorych wykazał iwakaftor. W wytycznych CFF 2018 wydano warunkowe zalecenie dotyczące leczenia iwakaftor/lumakaftor u dzieci w wieku 6-11 lat niezależnie od wartości FEV1.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii, w tym:

2 pozytywne

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2019a/2019b/2019c (Nowa Zelandia),
- Haute Autorité de Santé HAS 2020 (Francja),

1 negatywną

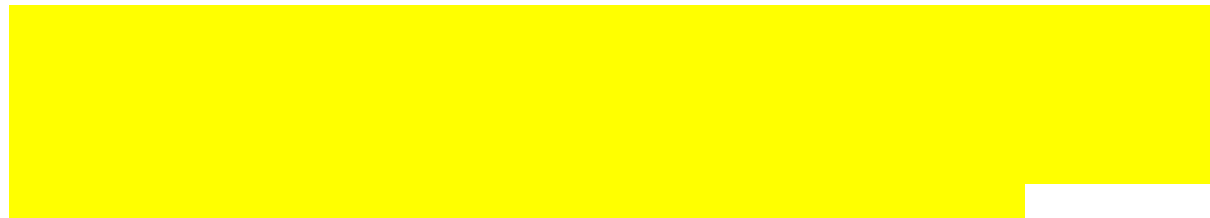
- Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA 2020a/2020b/2021a/2021b (Niemcy).

2 z oceną wstrzymaną na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa)

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2019 (Anglia),
- Scottish Medicines Consortium SMC 2019 (Szkocja).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Symkevi w skojarzeniu w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. W wytycznych HAS 2020 poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej w populacji heterozygotycznej określony został jako umiarkowany, zaś w populacji homozygotycznej jako niewielki. Większość odnalezionych rekomendacji odnosiła się do finansowania leku w populacji  $\geq 12$  r.ż. Jedynie niemiecka Agencja G-BA dokonała w 2021 r. oceny leku Symkevi w populacji dzieci w wieku 6-11 lat. W wyniku przeprowadzonych analiz, dodatkowa korzyść nie została udowodniona zarówno we wnioskowanej populacji homozygotycznej jak i heterozygotycznej. Wspomniano również, że nie są dostępne żadne odpowiednie dane, które pozwoliłyby na ocenę dodatkowej korzyści.

Należy zauważyć, że w systemie brytyjskim i szkockim, terapia skojarzona Symkevi + Kalydeco podlega tymczasowej refundacji dla wszystkich pacjentów spełniających kryteria wskazań. W tym czasie gromadzone mają być dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych modulatorów CFTR w brytyjskiej praktyce klinicznej, które następnie zostaną wykorzystane w analizach podmiotu odpowiedzialnego składanych do NICE i w ocenie NICE.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.215.2021.11.), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków: Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404; Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102; Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503; Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwafaktora w skojarzeniu z iwafaktorem (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 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Symkevi (tezacaftorum/ivacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Symkevi (tezacaftorum/ivacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.
2. Raport nr OT.4231.17.2021 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Symkevi (tezakaftor + iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego »Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)«”; data ukończenia: 26.05.2019 r.