

**Liečivo ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (Kaftrio) v kombinácii
s ivakaftorom (Kalydeco) na liečbu pacientov s cystickou fibrózou, ktorí
majú minimálne jednu mutáciu F508del**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 32704 - 32711; ATC skupina: R07AX02 a R07AX32; ŠÚKL kód: 5236E, 5237E, 5487D, 5546E, 5547E, 6412D, 9628D, 9770C).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.07.2024*

Autori: Mgr. Zuzana Katona, PhD.; Ing. Martin Schoeller, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre kombináciu liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (Kaftrio) s ivakaftorom (Kalydeco) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň podania žiadosti, t. j. 29.02.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.03.2024), t. j. termín 08.07.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Kombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaná. Kombinácia liekov Kaftrio a Kalydeco je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre kombináciu liekov Kaftrio a Kalydeco zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.07.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení liekov vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/32711>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** liekov Kaftrio a Kalydeco. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Cystická fibróza (CF) je ojedinelé, geneticky podmienené ochorenie postihujúce viaceré orgány tela. Je spôsobené mutáciami (zmenami v DNA) v géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (z angl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR). CFTR proteín, nachádzajúci sa na povrchu epitelových buniek, má funkciu chloridového kanálu (transportuje chloridové anióny cez membránu buniek). Nefunkčnosť proteínu CFTR má za následok hromadenie hustého hlienu v pľúcach, čo spôsobuje zápal, časté infekcie a ich zlyhanie, ale aj v tráviacom trakte, kde upcháva vývody pankreasu, čo má vplyv na správne vstrebávanie živín z potravy. Pre vznik ochorenia je potrebné zdediť poškodenú kópiu *CFTR* génu od oboch rodičov. Ľudia, ktorí zdedili jeden poškodený a jeden nepoškodený gén *CFTR*, sú prenášačmi ochorenia. Ochorenie sa diagnostikuje približne jednému z 2000 až 3000 živonarodených detí.

Mutácia F508del je najčastejšie sa vyskytujúcou mutáciou génu *CFTR*. Spôsobuje, že funkčný proteín CFTR sa nedostane na miesto určenia. Príznaky a závažnosť ochorenia sú ovplyvnené nielen typom mutácií, ale aj inými faktormi. Vo všeobecnosti platí, že mutácie ovplyvňujúce transport CFTR proteínu do membrány epitelových buniek sú závažnejšie ako mutácie, ktoré čiastočne znižujú jeho funkciu.

Cystická fibróza sa nedá vyliečiť, súčasné liečebné postupy môžu pomôcť kontrolovať príznaky, predchádzať komplikáciám alebo ich zmierniť a uľahčiť život pacientom s týmto ochorením. Pri zlyhaní pľúc z dôvodu ťažkej CF je pacientom odporúčaná transplantácia pľúc. Tým sa zabráni pľúcny prejavom ochorenia, ktoré však stále bude aktívne v iných častiach tela. Prognóza pacientov s CF sa za ostatné roky zmenila, medián prežívania sa zvýšil na 40 – 50 rokov.

Držiteľ registrácie požiadal 29.02.2024 o úhradu nových balení liekov Kaftrio (liečivá ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor) a Kalydeco (liečivo ivakaftor) určených na kombinovanú liečbu pacientov s cystickou fibrózou s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. Žiada o úhradu liekov vo forme tabliet alebo granulátu určených na perorálne podanie. Odporúčaná denná dávka a lieková forma sa líši od veku pacienta a jeho hmotnosti, čomu sú prispôbené jednotlivé balenia silou liekov. Zároveň dňa 29.02.2024 držiteľ registrácie podal žiadosť o rozšírenie indikačných obmedzení pre oba lieky v kategorizovanom balení (Kaftrio – ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor p.o. 75 mg/50 mg/100 mg a Kalydeco – ivakaftor p.o. 150 mg) o použitie u pacientov s CF starších ako 12 rokov, ktorí majú aspoň jednu F508del mutáciu na *CFTR* géne, bez špecifikácie typu mutácie na druhej kópii *CFTR* génu. EMA¹ odporučila použitie dvojkombinácie liekov Kaftrio a Kalydeco v predmetnej indikácii v 09/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť kombinácie liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (liek Kaftrio) s liečivom ivakaftor (liek Kalydeco) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s CF vo veku od 2 rokov, na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
1. Spĺňa kombinácia liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (liek Kaftrio) a liečiva ivakaftor (liek Kalydeco) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
2. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady kombinácie liečiv ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor (liek Kaftrio) a liečiva ivakaftor (liek Kalydeco)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cystická fibróza • MKCH-10²: E84.- <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku od 2 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu F508del génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, <i>CFTR</i>). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti vo veku od 2 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF. • Podmienkou hradenej liečby je vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti dvoch CF mutácií. • Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v prípadoch po transplantácii pľúc. • Hradenú liečbu môže indikovať pneumológ alebo alergológ z Centra pre liečbu cystickej fibrózy. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: ALG, TRN <p>MeSH³: Cystic Fibrosis</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (IVA/TEZA/ELE) + ivakaftor (IVA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVA je CFTR modulátor pôsobiaci ako potenciátor. Väzbou na CFTR kanál v membráne epitelových buniek má zvyšovať pravdepodobnosť jeho otvárania. Tým má prispievať k normálnemu prenosu chloridových aniónov a zmierňovať klinické prejavy ochorenia. • TEZA a ELE pôsobia ako korektory CFTR. Pomáhajú pri transporte CFTR proteínu, ktorý nie je kvôli prítomnosti určitých mutácií schopný dostať sa do membrány epitelových buniek. Tým majú zvyšovať množstvo funkčného proteínu, ktorý sprostredkuje presun chloridových aniónov a tak zmierňovať klinické prejavy ochorenia. <p>IVA/TEZA/ELE (Kaftrio) a IVA (Kalydeco) sa v kombinovanom režime podávajú perorálne vo forme granulátu (pacienti vo veku 2 – 6 rokov) alebo tabliet (pacienti vo veku 6 a viac rokov). IVA/TEZA/ELE sa užíva ráno, IVA večer. Odporúčaná dávka sa líši od veku pacienta a jeho hmotnosti, čomu sú prispôbené jednotlivé balenia liekov.</p> <p>MeSH: elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Lumakaftor/ivakaftor (LUMA/IVA) u pacientov s mutáciou F508del prítomnou na oboch kópiách génu CFTR</p> <ul style="list-style-type: none"> • LUMA je rovnako ako TEZA a ELE korektorom CFTR, ktorý transportuje CFTR proteín na miesto jeho určenia, čím má prispievať k normálnemu prenosu chloridových aniónov a zmierňovať klinické prejavy ochorenia. • IVA bol opísaný vyššie pri intervencii. <p>Liek sa užíva ráno a večer perorálne vo forme tabliet alebo granulátu. Pacienti vo veku 2 – 6 rokov užívajú liek vo forme granulátu (1 vrecko ráno a 1 vrecko večer), pacienti starší ako 6 rokov užívajú liek vo forme tabliet (2 tablety ráno a 2 tablety večer).</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby žliaz s vnútorným vylučovaním, výživy a premeny látok \(E00-E90\)](#).

³ **MeSH** z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>Odporúčaná dávka sa líši od veku pacienta a jeho hmotnosti, čomu sú prispôsobené jednotlivé balenia lieku.</p> <p>Najlepšia podporná liečba (z angl. Best supportive care, BSC) u všetkých pacientov podľa navrhovaného indikačného obmedzenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Zahŕňa štandardnú respiračnú, gastrointestinálnu a nutričnú starostlivosť a manažment infekcií. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pri predmetnom ochorení budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: ivacaftor, lumacaftor</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Funkčnosť pľúc Rastové a nutričné parametre <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁵</p>

⁴ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ECFS⁶ a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, SÚKL⁸).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁹, IQWiG¹⁰, CADTH¹¹, HAS¹², ZIN¹³).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁶ [ECFS](#) z angl. European Cystic Fibrosis Society.

⁷ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

⁸ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁰ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹¹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹² [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹³ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.