

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Kaftrio® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) + Kalydeco® (ivacaftor)

Indicazione: Kaftrio® è indicato in un regime di associazione con ivacaftor 150 mg compresse per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età pari e superiore a 12 anni, che sono omozigoti per la mutazione F508del nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	×
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p>Commento: nell'ambito delle strategie terapeutiche disponibili per il trattamento della FC nei pazienti di età pari o superiore ai 12 anni omozigoti per la mutazione F508del, si possono annoverare 2 modulatori CFTR specificatamente indicati in questa popolazione (genotipo F/F): Orkambi® (associazione fissa di lumacaftor e ivacaftor) e Symkevi® (associazione fissa di tezacaftor e ivacaftor) da utilizzare in associazione con Kalydeco®.</p> <p>Tuttavia, l'unico farmaco ad oggi rimborsato dal SSN in questa popolazione è Orkambi®. Il limite principale di questa duplice terapia CFTR modulatrice è dato dall'insorgenza di eventi avversi polmonari importanti (oppressione toracica) in alcuni pazienti, specialmente quelli con funzione respiratoria particolarmente compromessa, che possono portare alla sospensione del trattamento, nonché dalle numerose possibili interazioni farmacologiche, essendo lumacaftor un induttore enzimatico. Inoltre, sebbene tale farmaco abbia dimostrato negli studi registrativi un effetto statisticamente significativo sulla variazione assoluta del ppFEV1 dal basale a 24 settimane rispetto al placebo, la capacità di rallentare il declino della funzionalità polmonare nel lungo periodo e di ridurre significativamente il tasso annuo di esacerbazioni rimane incerta, né è stata confermata da studi post-registrativi real-world (Jennings MT. et al. <i>An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor</i>. Annals of the American Thoracic Society. 2017). In ogni caso, i pazienti F/F (omozigoti F508del), trattati con i modulatori CFTR continuano ad evidenziare segni e sintomi della malattia, così come un progressivo declino della funzione respiratoria. Pertanto, in considerazione della presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente, il bisogno terapeutico viene considerato moderato.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto	×

	rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: Le evidenze di efficacia e sicurezza clinica di Kaftrio® nell'indicazione oggetto di richiesta di rimborsabilità e riconoscimento di innovatività [trattamento della FC in pazienti di età ≥ 12 anni omozigoti per la mutazione F508del (genotipo F/F)] derivano da un singolo studio di fase III (VX17-445-103, [NCT03525548](#)), multicentrico, randomizzato, double-blind, controllato verso comparatore attivo (TEZ/IVA + IVA), della durata di 4 settimane, condotto su un totale di 107 pazienti (55 nel gruppo VX-445/TEZ/IVA, 52 nel gruppo TEZ/IVA) di età ≥12 anni con diagnosi confermata di FC, genotipo F/F, valori di ppFEV1 ≥40% e ≤90% allo screening e malattia stabile secondo il giudizio dello sperimentatore. I pazienti eleggibili allo studio, prima di essere randomizzati 1:1 a ricevere IVA/TEZ/ELX + IVA o TEZ/IVA + IVA, sono stati sottoposti ad un periodo preliminare di 4 settimane a ricevere in aperto il regime TEZ/IVA + IVA (periodo di run-in TEZ/IVA). Ai pazienti è stato concesso di continuare le loro terapie di supporto per la FC (ad es. broncodilatatori, antibiotici per inalazione, dornase alfa e soluzione salina ipertonica), per l'intera durata dello studio ma non era consentito l'uso di qualsiasi altra terapia con modulatori CFTR, che, qualora pregressa, doveva essere opportunatamente interrotta all'inizio del periodo di run-in TEZ/IVA.

Lo studio ha dimostrato nella popolazione target (F/F) la superiorità della triplice terapia (TC) verso Symkevi® (TEZ/IVA): la differenza di trattamento nella variazione assoluta della ppFEV1 alla settimana 4 tra i 2 bracci (endpoint primario), è stata del 10,0% (IC 95%: 7,4 - 12,6; p <0,0001) a favore della TC, con un risultato statisticamente significativo. Circa il 70% dei pazienti trattati con il TC contro il 13% nel gruppo TEZ/IVA, ha avuto un aumento della ppFEV1 > 5%, quindi superiore alla soglia del 5,0% predefinita per la superiorità, considerata clinicamente rilevante. Miglioramenti della ppFEV1 sono stati osservati in tutti i gruppi prespecificati, indipendentemente dall'età, dal sesso, regione geografica, ppFEV1 al basale (<70 o ≥70), pregressa infezione da P. aeruginosa, uso al basale delle terapie di supporto comunemente impiegate per la gestione della FC, sebbene, per il piccolo sample size dello studio, alcuni sottogruppi abbiano un limitato numero di soggetti. Inoltre, il beneficio significativo riscontrato con la TC nella riduzione del declino della funzione polmonare (ppFEV1) è stato supportato dai risultati a 4 settimane di tutti gli endpoint secondari chiave dello studio [TC vs TEZ/IVA: SwCl: -45,1 mmol/L (IC al 95%: da -50,1 a -40,1; p <0,0001); CFQ-R RD: 17,4 punti; 95% CI 11,8,23,0; p <0,0001]. La principale criticità delle evidenze a supporto in tale popolazione è tuttavia dovuta alla durata limitata del periodo controllato dello studio (4 settimane), da considerarsi insufficiente per misurare e comparare rispetto a Symkevi® l'effetto sulla funzionalità polmonare e soprattutto sul tasso annuo di esacerbazioni polmonari nel lungo periodo, e per confermarne il profilo di sicurezza a lungo termine. I miglioramenti osservati a 4 settimane nei pazienti F/F nello studio 103 sembrano comunque essere sostenuti in tutti i pazienti fino a un totale di 40 settimane, come dimostrano i risultati IA2 dello studio 105 di estensione in aperto (studio OLE rollover): i soggetti trattati con la TC nello studio 103 hanno infatti continuato ad avere un beneficio simile a 4 settimane fino a 36 settimane per la ppFEV1 e fino a 24 settimane per gli altri parametri di efficacia (SwCL e CFQ-R), rispettivamente, nello studio 105 (ppFEV1: 10,4 vs 11,9; SwCl: -43,4 contro 47,2; CFQ-R RD: 16,0 contro 14,3), e anche i pazienti del gruppo di controllo che avevano ricevuto TEZ/IVA nello studio 103 hanno mostrato dopo rollover alla TC benefici comparabili (ppFEV1 36W: 12,8; SwCL: -49,4 e CFQ-R: 13,8 a 24W). Inoltre con il follow up più lungo, importanti

parametri di efficacia come le esacerbazioni polmonari (RR: 0,30; IC 95%: 0,20-0,45) e lo stato nutrizionale (BMI nel gruppo TC: 1,30 kg/m² (IC 95%: 0,95, 1,65); BMI nel gruppo TEZ/IVA: 1,18 Kg/m² IC 95%: 0,85, 1,54)], non valutati nello studio 103 per la breve durata, sono diventati disponibili nello studio 105. Per quanto riguarda il dato relativo al tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari, endpoint considerato di indubbia rilevanza clinica, bisogna tuttavia tener conto dell'assenza nello studio 105 di un gruppo di controllo o del tasso di eventi al basale, nonché del fatto che deriva da un'analisi pooled dei dati relativi ai pazienti di entrambi i gruppi dello studio 103, per cui, sebbene il risultato sia consistente e comparabile a quello osservato nello studio 102 e 105 con Kaftrio® nella popolazione F/MF, non è possibile tuttavia determinarne il vantaggio rispetto a TEZ/IVA. Un'ulteriore criticità consiste nelle misurazioni della ppFEV1 e nella stratificazione dei pazienti in base al valore della ppFEV1 (< 70 e ≥ 70) effettuata dopo almeno 13 giorni di run-in TEZ/IVA, piuttosto che ai valori ppFEV1 allo screening. Queste misurazioni della ppFEV1, pertanto, sono influenzate dal fatto che i pazienti fossero 'naïve o experienced' ai modulatori CFTR, suggerendo che il periodo di screening di 4 settimane potrebbe non essere stato sufficiente per i pazienti naïve a modulatori CFTR randomizzati a TEZ/IVA per trarre il massimo beneficio da questo trattamento entro il tempo di valutazione della ppFEV1 basale. Di conseguenza, **l'entità dell'effetto del trattamento della TC rispetto a TEZ/IVA nella popolazione complessiva dello studio 102 potrebbe essere sovrastimata.** I risultati di un'analisi post-hoc per sottogruppi di pazienti che avevano (n = 66) e non avevano (n = 41) fatto uso recente di modulatori CFTR, ha mostrato nei pazienti già trattati con modulatore CFTR un'entità dell'effetto del trattamento osservato (ppFEV1: 7,8 punti percentuali, IC al 95%: 4,8; 10,8) inferiore a quello osservato nei pazienti naïve a modulatori CFTR (ppFEV1: 13,2 punti percentuali, IC al 95%: 8,5; 17,9). Inoltre sussiste, per l'assenza di elexacfor (ELX) in monoterapia e della duplice terapia ELX/IVA come bracci di controllo, la mancata dimostrazione dell'efficacia e del contributo fornito da ciascuno dei 3 componenti la TC, in accordo alle linee guida EMA per le combinazioni a dose fissa (EMA/CHMP/158268/2017).

Nonostante tali incertezze, in considerazione dell'entità del beneficio dimostrato su un endpoint clinicamente rilevante per la patologia in oggetto correlato alla sopravvivenza (declino ppFEV1 predittore di mortalità), nonché sulla qualità della vita correlata alla salute, e complessivamente del miglior rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili in tale setting (superiorità dimostrata vs Symkevi® in regime di combinazione con Kalydeco® nella popolazione F/F), il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **importante**.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro:

ALTA		O
MODERATA		x
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento: a supporto del riconoscimento dell'innovatività nell'indicazione oggetto di richiesta di rimborsabilità, sono stati presentati i risultati dello studio pivotal di fase III (VX17-445-103), multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, double-blind, controllato, condotto su 107 pazienti randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg in associazione a IVA 150 mg o TEZ/IVA + IVA per 4 settimane. Allo studio viene applicato un singolo downgrading per "indirectness" relativo alla durata temporale dello studio considerata limitata, data la cronicità della patologia e del trattamento, per la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica. Per tale motivo, la **qualità delle prove** risulta complessivamente **moderata**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto importante 3) qualità delle evidenze moderata, può essere riconosciuta a Kaftrio® in regime di associazione a Kalydeco® nell'indicazione richiesta l'innovatività.

Data: 11-15 gennaio 2021

Domanda: ELX/TEZ/IVA + IVA rispetto a TEZ/IVA + IVA per il trattamento della fibrosi cistica

Setting: pazienti \geq 12 anni omozigoti F508del (genotipo F/F)

Bibliografia: Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694.

EPAR KAFTRIO®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	SPHEROX	SoC	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Variazione assoluta dal basale alla settimana 4 della percentuale predetta del volume espiratorio forzato in un secondo (ppFEV1) (follow up: 4 settimane; valutato con: differenza media percentuale I/C)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	55	52	-	mean 10 % maggiore (7.4 maggiore a 12.6 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Variazione assoluta media dal basale alla settimana 4 del cloruro nel sudore (SwCl) (follow up: 4 settimane; valutato con: mmol/L; differenza I/C)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	55	52	-	mean 45.1 mmol/L inferiore (50.1 inferiore a 40.1 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Variazione assoluta dal basale alla settimana 4 del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (follow up: 4 settimane; valutato con: punteggio; differenza I/C; Scala da: 0 a 100)												

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	SPHEROX	SoC	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	55	52	-	mean 17.4 punti maggiore (11.8 maggiore a 23 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. downgrading per "indirectness" correlata alla breve durata (4 settimane) dello studio, data la cronicità della patologia e del trattamento, da considerarsi insufficiente per la trasferibilità del risultato nella pratica clinica e per poter stimare e comparare rispetto a TEZ/IVA l'esito osservato. Il vantaggio terapeutico del trattamento in termini di miglioramento in ppFEV1 potrebbe essere pertanto sovrastimato, in considerazione anche dell'assenza del dato di confronto sulla riduzione del tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari e della differenza dell'entità del beneficio in ppFEV1 osservato nell'analisi post-hoc per sottogruppi tra pazienti experienced (n=66) e naïve (n=40) a modulatori CFTR (ppFEV1: 7,8% [IC al 95%: 4,8; 10,8] vs 13,2% [IC al 95%: 8,5, 17,9]).

b. downgrading per "indirectness" correlata alla breve durata (4 settimane) dello studio, data la cronicità della patologia e del trattamento, da considerarsi insufficiente per la trasferibilità del risultato nella pratica clinica e per poter stimare e comparare rispetto a TEZ/IVA l'esito osservato.