



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 68/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku
w sprawie oceny leku

Kaftrio (ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum) +
Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego
„Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru
w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor), tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56 tabletek, kod EAN: 0351167143902,
- Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201,

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Mukowiscydoza jest chorobą dziedziczną, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia, dotyczącą głównie układów oddechowego i pokarmowego. Obecnie w Polsce żyje około 2400 chorych, a częstość występowania mukowiscydozy wynosi około 1/5000 urodzeń. Przyczyną choroby są mutacje w obrębie genu CFTR. W przypadku mutacji obu alleli genu dochodzi do braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórek i zwiększenie absorpcji sodu do komórek. Dotychczas zidentyfikowano 346 różnych mutacji genu CFTR powiązanych z mukowiscydozą. Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmów prowadzących do zakłócenia funkcji białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych. Konsekwencją tych zaburzeń jest przede wszystkim stopniowa destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce zgon pacjentów występuje około 22. r.ż. co jest wynikiem dalece gorszym niż w przypadku innych krajów rozwiniętych), dlatego już od momentu rozpoznania choroby, pacjenci



muszą podjąć leczenie i rehabilitację, a także realizować zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom dróg oddechowych.

Aktualnie w Polsce w leczeniu mukowiscydozy stosuje się leczenie wspomagające, które obejmuje leki stosowane w leczeniu zakażeń (tobramycyna, kolistyna), środki mukolityczne, enzymy trzustkowe, pankreatynę, kwas ursodeoksycholowy oraz diety wysokoenergetyczne. Dla populacji pacjentów z mutacjami bramkującymi genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R., od 2020 roku, w ramach programu lekowego dostępny jest produkt Kalydeco.

Przedmiotem bieżącej analizy jest refundacja w ramach programu lekowego produktów Kaftrio w połączeniu z Kalydeco dla pacjentów

, co stanowi większość populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce (łącznie około 70%).

Dowody naukowe

Dowody na skuteczność kliniczną terapii pochodzą głównie z randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano stosowanie produktu Kaftrio i Kalydeco z placebo (Middleton 2019, Griese 2020, Keating 2019 – populacja hetrezygotyczna) oraz z terapią dwuskładnikową (Symkevi – tezakaftor+iwakaftor) w populacji homozygotycznej (Keating 2019). Dodatkowo w ramach analiz pośrednich, badania porównujące Kaftrio i Symkevi w populacji homozygotycznej (Heijerman 2019, VX18-445-109) oraz badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii Symkevi z PLC+SoC w populacji F/F: Donaldson 2018, Schwarz 2020 i badanie EVOLVE (Taylor-Cousar 2017). Dodatkowo brano pod uwagę badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej. Przeprowadzone analizy wykazały, że leczenie terapią trójskładnikową w populacji pacjentów z heterozygotyczną mutacją skutkuje poprawą w zakresie ppFEV1, zmniejszeniem stężenia chlorków w pocie (SwCl), zmniejszeniem ryzyka infekcyjnych zaostrzeń płucnych, zwiększeniem BMI, jak również poprawą jakości życia. Należy zauważyć, że efekt kliniczny pojawia się względnie szybko (2-4 tygodnie) i utrzymuje się podczas dłuższego, 20 tyg. okresu obserwacji. Analizy przeprowadzone w populacji homozygotycznej również wykazały istotne zmiany w zakresie między innymi w ppFEV1, SwCl, a efekt był zbliżony do osiąganego w populacji heterozygotycznej. Należy dodatkowo zauważyć, że badania uwzględnione w porównaniach pośrednich różniły się znacząco pod względem istotnych parametrów, w tym wieku chorych włączonych do badania, (badania Keating 2018 oraz Donaldson 2018 przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów), uprzedniego leczenia modulatorami CFTR, wyjściowych minimalnych wartości parametrów ppFEV1. Wyniki badań potwierdzają utrzymywanie się dobrej skuteczności klinicznej przy braku

istotnych zmian związanych z profilem bezpieczeństwa leczenia w okresie 24 - 36 tygodni.

Profil bezpieczeństwa leczenia należy uznać za zadowalający. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w populacji leczonych pacjentów jest niższe niż w grupie otrzymującej placebo. Podczas terapii należy zwrócić uwagę na ryzyko interakcji z inhibitorami CYP3A4, kontroli wymagają także parametry wątrobowe, konieczne jest także prowadzenie regularnej kontroli okulistycznej, ze względu na obserwowane przypadki zaćmy.

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, u pacjentów z mukowiscydozą zaleca się, poza intensywnym, kompleksowym leczeniem, obejmującym między innymi profilaktykę i leczenie zakażeń bakteryjnych, leki mukolityczne, diety wysokoenergetyczne także stosowanie modulatory CFTR (PTM 2019, ECFS 2018, CFF 2018, NICE 2020, RBH NHS 2020). Eksperti kliniczni wspierają finansowanie ocenianej technologii.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z przeprowadzoną analizą użyteczności kosztów, wykazano, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu do leczenia standardowego w perspektywie dożywotniej

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że

Dodatkowa analiza wpływu na budżet przeprowadzona z uwzględnieniem liczebności populacji na podstawie danych z NFZ, wykazała

Rekomendacje refundacyjne, dotyczące stosowania ocenianego produktu, nie są spójne. Zgodnie z pozytywnymi rekomendacjami HAS (2020) oraz G-BA (2021) wskazuje się na efektywność leczenia we wnioskowanej populacji. W Wielkiej Brytanii terapia skojarzona jest tymczasowo finansowana dla wszystkich pacjentów zgodnie ze wskazaniami, a jej efektywność będzie następnie oceniona przez NICE. Oceny w agencjach kanadyjskiej (CADTH), australijskiej (PBAC) są w trakcie opracowywania.

Negatywna rekomendacja ZN (2021) agencji holenderskiej wskazuje, że ograniczeniem jest brak długoterminowych wyników leczenia, opłacalność wnioskowanej technologii jest bardzo niska, a żądana przez producenta cena jest niewytłumaczalnie wysoka. Warunkiem włączenia do systemu refundacji jest obniżenie ceny o 75%, negocjacje w zakresie umowy na wszystkie modulatory CTFR, a także gromadzenie długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Zdaniem Rady, wskazane jest opracowanie zintegrowanego projektu programu lekowego, dotyczącego leczenia mukowiscydozy, z uwzględnieniem aktualnie finansowanych technologii, jak również technologii wnioskowanych.

Główne argumenty decyzji

Dostępne dane wskazują na efektywność kliniczną, w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych w perspektywie krótkoterminowej, oraz zadowalający profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii. Brak jest danych dot. wpływu interwencji na przeżywalność chorych. Wytyczne kliniczne oraz eksperci popierają wprowadzenie finansowania. Jednakże w chwili obecnej, proponowana cena leku jest bardzo wysoka, parametry użyteczności kosztowej [redacted]. Dodatkowo wydaje się, że wnioskowana technologia jest mniej skuteczna od potrójnej terapii modyfikującej CFTR.

Rada Przejrzystości uznaje [redacted]. Konieczne jest: a) znaczące obniżenie ceny leku, b) wprowadzenie limitu maksymalnych rocznych wydatków budżetowych.

Zdaniem Rady, wskazane jest opracowanie zintegrowanego projektu programu lekowego, dotyczącego leczenia mukowiscydozy, z uwzględnieniem aktualnie finansowanych technologii, jak również technologii wnioskowanych oraz działań pozwalających na poprawę standardu opieki koordynowanej nad pacjentami, poprawę dostępności do podstawowych leków i świadczeń oraz utworzenia sieci ośrodków leczenia mukowiscydozy, spełniających międzynarodowe standardy, mającej decydujący wpływ na wydłużenie życia chorych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.16.2021 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie

mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem«”; data ukończenia: 26.05.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.