



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 111/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum
+ elexacaftorum) w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409,*
- 2. Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie danych wynikających z programu CF NBS przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie. 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. Średnia wieku zgonu pacjenta znajduje się w przedziale od ok. 11 do 25,5 lat. Należy jednak podkreślić, iż w pomiarze tym odnotowano postęp – wiek zgonu w 2016 wzrósł o 60%–70% w stosunku do 2000 roku (25 lat vs 14,7lat). Zauważalna zmiana zachodzi również w odniesieniu do odsetka zmarłych na mukowiscydozę chorych poniżej 18 r.ż. – na początku XXI wieku, odsetek ten zbliżał się do 60%, podczas gdy w drugiej dekadzie spadł do 20%–30% (z wyjątkiem 2016 roku, kiedy wzrósł jednorazowo do 40%).

Od 1 marca 2022 program lekowy B.112 dopuszcza możliwość leczenia Kaftrio (Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elaxacaftorum) i Kalydeco (Ivacaftorum) (ETI), ale w starszej grupie chorych (od 12 rż) i z dodatkowymi warunkami dotyczącymi genotypu. Po zmianie ChPL obecnie terapia ETI powinna być stosowana

i refundowana u wszystkich chorych z od 6 rż i mutacją 508del w przynajmniej jednym allelu genu CFTR, niezależnie od mutacji w drugim allelu.

W obecnie zarejestrowanym wskazaniu poza wskazaniem wnioskowanym korzyści mogą odnieść jedynie pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR). Pacjenci poza wskazaniem musieliby czekać na możliwość rozpoczęcia tej terapii do ukończenia 12 roku życia, a także pacjenci z genotypem F/G, aktualnie mający do dyspozycji wyłącznie monoterapię iwakafotorem (Kalydeco- IVA) oraz pacjenci z genotypem F/RF, u których istnieje od niedawna możliwość włączenia terapii TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco). Do terapii Kaftrio + Kalydeco uwzględniając dodatkowe podgrupy chorych kwalifikowało by się w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych 1 214 osób- jest to łączna populacja docelowa, natomiast średnioroczna liczba pacjentów jest niezmienna i w ciągu najbliższego czasu nie ulegnie zmianie.

Dowody naukowe

ELX i TEZ to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

W jedynej odnalezionych wytycznych opublikowanych po dacie zarejestrowania przedmiotowej technologii medycznej (ECFS 2022), wskazano, iż pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starsi, z jednym lub dwoma wariantami F508del, powinni być leczeni codziennie za pomocą terapii potrójnym modulatorem (elexacaftortezacaftor-ivacaftor).

Problem ekonomiczny

W scenariuszu istniejącym, gdzie technologia jest obecnie stosowana, oszacowana populacja docelowa dla wszystkich terapii aktywnych w mukowiscydozie (rozważanych w niniejszej analizie) wynosi 956 osób. Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się

do terapii Kaftrio + Kalydeco, w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność tężnej populacji docelowej wynosi 1 214 osób.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł 1 590 tys. zł w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się wielokrotnie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce ważonego komparatora (SoC + TEZ/IVA + IVA + IVA) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł 1 709 tys. zł w wariancie bez RSS. Wartości te również znajdują się wielokrotnie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił również porównanie populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat w porównaniu do 12+ lat. Wykazano, że użyteczność kosztowa między obiema subpopulacjami jest zbliżona (różnica wyniosła 3,5-3,6%).

Główne argumenty decyzji

1. Stosowanie leku Kaftrio jest nieefektywne kosztowo.
2. Obciążenia płatnika publicznego są nieadekwatnie wysokie wobec skuteczności klinicznej leku.
3. Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc.
4. Rada Przejrzystości zajęła negatywne stanowisko odnośnie do proponowanej technologii, w odniesieniu do innej grupy wiekowej. Aktualnie brak argumentów naukowych, wskazujących na konieczność zmiany tego stanowiska w odniesieniu do proponowanej grupy wiekowej.

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 2022 r., poz. 463), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.43.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”; data ukończenia 17.11.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjenta/ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.