



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 88/2019 z dnia 14 października 2019 roku

w sprawie oceny leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Kalydeco (ivacaftorum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606,*
- *Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205,*
- *Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem opracowania programu opieki koordynowanej nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą.*

*Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za konieczne znaczące obniżenie ceny leku.*

*Rada uważa że stosowanie leku powinno stanowić element kompleksowego programu skoordynowanej opieki nad chorymi z mukowiscydozą.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis, CF) jest wrodzoną, nieuleczalną, wieloukładową chorobą, uwarunkowaną genetycznie i dziedziczną autosomalnie recesywnie. Choroba ujawnia się u osób, które odziedziczyły nieprawidłowe geny od obojga rodziców.*

*Przyczyną choroby są mutacje w genie CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, błonowy regulator przewodnictwa), umiejscowionym w chromosomie 7. Gen ten odpowiada za działanie białka, tworzącego kanał chlorkowy w błonie komórkowej. Zablockowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki powoduje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie przewodów*



wyprowadzających gruczołów zewnętrznydzielnicych. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita).

Objawy mukowiscydozy mogą pojawić się w różnym okresie życia człowieka. Najczęściej występują od urodzenia lub pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Mogą też wystąpić w okresie dojrzewania lub nawet dopiero u osób dorosłych i wtedy mają tendencję do nasilania się z czasem.

Typowa dla mukowiscydozy niewydolność zewnętrznydzielnicza trzustki (dotycząca 80% chorych), wymaga przyjmowania przez całe życie preparatów enzymatycznych. Bardzo istotne znaczenie ma dieta wysokoenergetyczna i bogato-białkowa. Stopień nasilenia objawów klinicznych mukowiscydozy różni się w zależności od rodzaju mutacji genu odpowiedzialnego za rozwój choroby. Mutacje klasy I-III (G542X, W1282X, R553X, 3950delT; F508del, N1303K; G551D) odpowiadają za ciężką postać mukowiscydozy. Mutacje genu CFTR, należące do III klasy, nazywane są mutacjami bramkującymi.

Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich.

#### Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 11 opracowań wtórnych, 2 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne III fazy, porównujące terapię iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę: w wieku 6 - 11 lat (ENVISION) oraz w wieku  $\geq 12$  roku życia (STRIVE), z potwierdzonym rozpoznaniem CF, mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu oraz badanie PERSIST, stanowiące otwartą fazę przedłużoną badań ENVISION i STRIVE.

Część wyników nie została opublikowana w pełnym tekście i z tego powodu przedstawiono, uznawane za wysokiej jakości, dane z publikacji EMA (w tym ChPL).

W badaniach wykazano, że lek Kalydeco skutecznie poprawia czynność płuc oraz zmniejsza częstość i czas trwania zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. Ocenę skuteczności ustalono w oparciu o stopień poprawy wartości wskaźnika FEV1. Stosowanie Kalydeco poprawia także wyniki w innych badanych punktach końcowych, takich jak stężenie chlorków w pocie, masa ciała i wzrost oraz parametry funkcjonowania trzustki.

#### Rekomendacje kliniczne

CFF (ang. Cystic Fibrosis Foundation) 2018 roku rekomenduje stosowanie iwakaftoru u pacjentów chorych na CF w wieku od 2 lat z mutacją bramkującą genu CFTR inną niż G551D lub R117H, niezależnie od wartości ppFEV1. Iwakaftor w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkującymi

zalecany jest przez europejskie towarzystwo mukowiscydozy (ECFS). Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie zawierają co prawda zaleceń dot. terapii iwakaftorem, jednak wskazują, że nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR, do których można zaliczyć iwakaftor, mogą być przełomowe i doprowadzić do zmiany przebiegu choroby. Wytyczne PTM z 2009 r. nie zawierają informacji odnośnie do terapii chorych na CF z zastosowaniem iwakaftoru, zostały jednak wydane zanim, w 2012 roku, produkt leczniczy Kalydeco został dopuszczony przez EMA do obrotu.

Zarówno wytyczne zagraniczne, jak i polskie zgadzają się, że mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową, która wymaga zaangażowania w proces leczenia szerokiego grona specjalistów. Terapia powinna obejmować profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy. W terapii chorób związanych z układem oddechowym zaleca się stosowanie antybiotykoterapii, leków mukolitycznych, rozszerzających oskrzela, przeciwzapalnych i przeciwgrzybiczych oraz fizjoterapię. Aktualnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych żadna terapia przyczynowa mukowiscydozy. Zdaniem ekspertów klinicznych, wprowadzenie refundacji leku Kalydeco może w sposób istotny poprawić sytuację pacjentów chorych na mukowiscydozę.

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie terapii lekiem Kalydeco wraz z BSC, w porównaniu z jedynie BSC, wiąże się z

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi

Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na /QALY z RSS i /QALY bez RSS.

Wnioskowany lek jest finansowany w 15 krajach – Austria, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy – UE i EFTA na 31 wskazanych, z poziomem refundacji 100%. W 5 krajach – Dania, Holandia, Irlandia, Słowenia, Szwecja – uzgodniono limit wydatków, w tych krajach funkcjonują również instrumenty podziału ryzyka. Kalydeco nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.

Zdaniem eksperta, [REDAKTED]. Oceniana technologia byłaby stosowana u 98% chorych.

### Główne argumenty decyzji

*Kalydeco (iwafaktor) jest jedynym lekiem działającym na przyczynę mukowiscydozy. Randomizowane badania kliniczne wykazały jego skuteczność w poprawie: FEV1, stężenia chlorków w pocie, masy ciała i wzrostu oraz parametrów funkcjonowania trzustki.*

*Iwakaftor jest zalecany przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ECFS) w standardowej opiece nad chorymi na mukowiscydozę z przedmiotowymi mutacjami bramkującymi. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA były pozytywne lub warunkowo pozytywne. Lek Kalydeco został uznany za opcję terapeutyczną, która odpowiada na potrzeby wdrożenia innowacyjnych, skutecznych i bezpiecznych metod leczenia mukowiscydozy.*

*Wnioskowany lek jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania i Włochy). W 5 krajach (Dania, Holandia, Irlandia, Słowenia, Szwecja) uzgodniono limit wydatków oraz instrumenty podziału ryzyka.*

*Aktualnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych żadna terapia przyczynowa mukowiscydozy. Zdaniem ekspertów klinicznych, wprowadzenie refundacji leku Kalydeco może w sposób istotny poprawić sytuację pacjentów chorych na mukowiscydozę. Pomimo, iż dowody naukowe na skuteczność preparatu Kalydeco są ograniczone, przede wszystkim przez brak twardych punktów końcowych i informacji o odległych skutkach stosowania, Rada uważa, że lek powinien być refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”, pod warunkiem znaczącego obniżenia jego ceny.*

*Finansowanie leku jest zasadne, pod warunkiem właściwego określenia mechanizmu dzielenia ryzyka i ceny, po wprowadzeniu zmian systemowych, zapewniających koordynowaną opiekę nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą, uwzględniającą także inne, bardziej podstawowe leki, zabiegi rehabilitacyjne i inne potrzeby pacjentów.*

*Rada uważa za konieczne opracowane programu opieki koordynowanej nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784

z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.45.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: «Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)»”. Data ukończenia: 04.10.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów/ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia.

## 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.