



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 67/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku
w sprawie oceny leku Symkevi (tezacaftorum/ivacaftorum) +
Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego
„Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru
w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 50 mg+75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144404,*
- *Symkevi (tezakaftor + iwakaftor), tabletki powlekane, 100 mg+150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136102,*
- *Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 75 mg, 28 tabletek, kod EAN: 00351167144503,*
- *Kalydeco (iwakaftor), tabletki powlekane, 150 mg, 28 tabletek, kod EAN: 0351167136201,*

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

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 Symkevi w połączeniu z Kalydeco dla pacjentów

Dowody naukowe

Dowody na skuteczność kliniczną terapii pochodzą głównie z randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości, w których porównywano stosowanie produktu Symkevi (tezakaftor+iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) z placebo: badania EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) - populacja homozygotyczna), badania EXPAND z fazą przedłużoną EXTEND (Rowe, 2017; Flume 2021) – populacja heterozygotyczna oraz badania oceniające skuteczność leczenia w populacji dzieci 6-11 lat (podgrupy pacjentów z obiema rodzajami mutacji) – EMBRACE (Davies 2020), ENTRUST (Walker 2019) oraz nieopublikowane badanie 661-116A. Pod uwagę wzięto także 10 przeglądów systematycznych odnoszących się do różnych aspektów leczenia, w tym bezpieczeństwa terapii.

Przeprowadzone analizy wykazały, że leczenie produktem Symkevi w populacji pacjentów homo (EVOLVE) – i heterozygotycznych (EXPAND) w wieku powyżej 12 lat, skutkuje poprawą w zakresie ppFEV₁, zmniejszeniem stężenia chlorków w pocie (SwCl), zmniejszeniem ryzyka infekcyjnych zaostrzeń płucnych, zwiększeniem BMI, jak również poprawą jakości życia. Efekt kliniczny pojawia się szybko i jest trwały w perspektywie co najmniej 24 tygodni. Należy zauważyć, że osiągnany efekt jest znacząco lepszy wśród pacjentów heterozygotycznych (np. względna zmiana ppFEV₁ w badaniu EVOLVE wyniosła 6,3 [95% CI 5,1-7,4], natomiast w badaniu EXPAND – 11,4 [95% CI 9,6-13,2]).

Uzyskany efekt kliniczny w populacji dzieci w wieku między 6 a 11 lat nie odbiega znacząco od uzyskanego dla populacji starszej. W badaniu EMBRANCE włączano do badania dzieci leczone uprzednio modulatorem CFTR (Orkambi w przypadku

pacjentów homozygotycznych i Kalydeco, w przypadku heterozygot). W badaniu ENTRUST również rekrutowano pacjentów w wieku 6-11 lat. W badaniu EMBRANCE po 8 tygodniach leczenia odnotowano poprawę między innymi w zakresie LCI_{2,5} oraz pod względem ppFEV1 oraz SwCl.

Z kolei w badaniu ENTRUST, po 24 tyg. leczenia uzyskany efekt na ppFEV1 był bardzo słaby, z porównywalny efektem w zakresie SwCl. W średnioterminowej obserwacji (96 tyg.) w obu badaniach zaobserwowano

[redacted]. Wielkość uzyskanego efektu (ocenianego po 8 tygodniach – EMBRANCE) nie różniła się znacząco pomiędzy homo- i heterozygotami. W przypadku ppFEV1 poprawa nie osiągnęła poziomu 10 p.p. charakteryzującą interwencje o bardzo wysokiej skuteczności. [redacted] utrzymywała się w perspektywie 96 tygodni na zbliżonym poziomie.

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.

Analizując zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego mukowiscydozy u chorych w wieku 6 lat i starszych, o genotypie F508del/F508del i F508del/RF, w wytycznych ECFS 2018 wskazano, iż lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych homozygotycznych z mutacjami f508del bez określenia wieku pacjentów. W przypadku mutacji związanych z resztkową czynnością białka CFTR (RF), skuteczność u chorych wykazał iwakaftor. W wytycznych CFF 2018 wydano warunkowe zalecenie dotyczące leczenia iwakaftor/lumakaftor u dzieci w wieku 6-11 lat niezależnie od wartości FEV1.

Problem ekonomiczny

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

[redacted]. Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że [redacted]

[REDAKCYJNE]

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

[REDAKCYJNE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania ocenianego produktu nie są spójne. Zgodnie z pozytywnymi rekomendacjami PBAC (2019) oraz HAS 2020 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 i SMC.

Negatywna rekomendacja G-BA (2020/2021) agencji niemieckiej wskazuje, że nie udowodniono dodatkowej korzyści dla populacji leczonej lekiem Symkevi w porównaniu z Orkambi, ponadto ograniczeniem jest bardzo niska opłacalność wnioskowanej technologii.

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 [REDAKCYJNE]. Dodatkowo wydaje się, że wnioskowana technologia jest mniej skuteczna od potrójnej terapii modyfikującej CFTR.

Rada Przejrzystości uznaje [REDAKCYJNE]. Konieczne jest: a) znaczące obniżenie ceny leku, b) wprowadzenie limitu maksymalnych rocznych wydatków budżetowych, jak również c) ograniczenie populacji docelowej do populacji pediatrycznej w wieku 6-11 lat.

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.4231.17.2021 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Symkevi (tezakaftor + iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego »Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)«”; 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.