



Leszno, 12 listopada 2024 roku

*Stanowisko Fundacji Mukobohaterowie*

*w sprawie*

*rekomendacji nr 119/2024 z 4 listopada 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) stosowanego w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)*

Mamy głęboką nadzieję, że określony przez Prezesa Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji warunek zaproponowania przez firmę Vertex Pharmaceutical akceptowalnych warunków finansowych (nie mniej korzystnych dla płatnika publicznego niż obecnie obowiązujące w pokrewnych problemach decyzyjnych) dla rekomendowanego rozszerzenia programu lekowego to wyłącznie formalność. Liczymy, że takie zachowanie spotka się z adekwatną, pozytywną decyzją Komisji Ekonomicznej i ostatecznie Ministra Zdrowia. Jednocześnie apelujemy zarówno do firmy farmaceutycznej, jak i do Ministerstwa Zdrowia o porozumienie pozwalające na refundację produktów leczniczych zgodnie ze złożonym wnioskiem tj. **szerzej niż zaproponowano w rekomendacji, w sposób tożsamy z rejestracją terapii w UE**, a zatem dodatkowo (w stosunku do obecnej refundacji) dla pacjentów:

- w wieku od ukończonego 2. r. ż. do ukończenia 12. z mutacją typu **F/x**
- w wieku od ukończonego 12. r. ż. z mutacją typu **F/x, inną niż F/MF lub F/F**

Apelujemy, aby nie dopuścić do sytuacji, w której pacjent mogący odnieść znaczną korzyść zdrowotną (leki ratujące życie) będzie pozbawiony najskuteczniejszego leczenia przyczynowego. Wyróżniamy przy tym trzy wyzwania, które naszym zadaniem są szczególnie ważne dla omawianego problemu decyzyjnego.

W pierwszej kolejności pragniemy odnieść się do ograniczeń analizy skuteczności i bezpieczeństwa związanych z niską dostępnością badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami dla **części populacji** w ramach problemu decyzyjnego. Mamy nadzieję, że ograniczenia ściśle związane ze specyfiką chorób rzadkich tj. małe subpopulacje pacjentów (**w szczególności związane ze znacznie rzadziej występującymi w populacji genotypami** tj. F/RF, F/G, F/inna; pogłębiane dodatkowo przyporządkowaniem

pacjentów do dwóch kolejnych, mniejszościowych grup wiekowych tj. 2-5 lat oraz 6-11 lat), trudności z badaniami klinicznymi na dzieciach (w tym brak możliwości wykonania niektórych badań ze względu na umiejętności psychofizyczne pacjenta) nie staną się powodem do przyjęcia założeń odmiennych od tych wyrażonych w stanowisku EMA (daleko idąca ekstrapolacja danych). Przypominamy wnioski do których doszli pracownicy AOTMiT w ramach analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.43.2022 (częściowo zbieżny problem decyzyjny; podkreślenie własne): „**Dostępne dowody naukowe wysokiej jakości**, w tym metaanalizy badań RCT i porównania pośrednie, **wskazują na wysoką skuteczność terapii Kaftrio + Kalydeco** (prowadzonej jednocześnie ze standardowym leczeniem objawowym) w porównaniu do standardowego leczenia objawowego oraz dwulekowego skojarzenia modulatorów CFTR, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, w populacji pacjentów w wieku 6 lat lub starszych, z co najmniej jedną mutacją F508del genu CFTR, w tym także w nowych populacjach refundacyjnych. Pomimo różnorodności analiz, biorąc pod uwagę grupy wiekowe, genotypy i komparatory, **wyniki są spójne, wzajemnie się uzupełniają i potwierdzają, że efekt trójlekowej modulacji F508del-CFTR jest na tyle duży, że wystarcza obecność tylko pojedynczej mutacji F508del by osiągnąć oczekiwaną korzyść kliniczną**”. Ufamy, że osiągnięcie porozumienia pomiędzy Ministerstwem Zdrowia, a firmą farmaceutyczną uchroni szeroką grupę dzieci chorych na mukowiscydozę przed nieodwracalnymi zmianami w ich organizmach i nie pozostawi ich z problemami, których mogłyby one uniknąć w późniejszych latach swojego życia.

W drugiej kolejności pragniemy wyróżnić grupę pacjentów z genotypami F/RF oraz F/G. Populacje tych chorych na mukowiscydozę mają dostępne leczenie przyczynowe w postaci produktów Symkevi (od 6 r. ż.) oraz Kalydeco (od 1 r. ż.). Ekstrapolując wyniki analiz ze starszej populacji chorych na młodszą populację należy zauważyć, że obecna rekomendacja **pozostawiałaby grupę tych pacjentów z przewidywalnie znacznie mniej skutecznym leczeniem na długie lata** (odpowiednio przez 6 i 10 lat). Za przykład niech posłuży to, że wyniki skuteczności leczenia TEZ/IVA vs PLC w ramach badania EXPAND, EXTEND wskazywały na poprawę stężenia chlorków w pocie o **9,5 mmol/l** (bliskie MCID wynoszącego 10 mmol/l), podczas gdy w populacji pacjentów od ukończonego 12. roku życia skuteczność leczenia ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA wykazywała **poprawę względem komparatora o dotatkowo aż ~25 mmol/l** (znacząco przekraczając MCID). Podobnie istotną różnicę skuteczności leczenia tj. **poprawę wynoszącą 20 mmol/l** zaobserwowano porównując ELX/TEZ/IVA vs IVA. Należy w tym miejscu wskazać, że w metaanalizie badań klinicznych (Fidler 2016) wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1.

Po trzecie, ważna jest problematyka subpopulacji dla których przedmiotowe leczenie jest **pierwszą terapią przyczynową, która może wykazać znaczącą poprawę leczenia względem SoC** (istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna). Jest to szczególnie istotne dla chorych na

mukowiscydozę z mutacją typu F/inna od 2 r. ż., ale także dla pacjentów z mutacją typu F/RF od 2 r. ż. do 5 r. ż. Ta pierwsza, nieliczna i wciąż zmieniająca się grupa (w odniesieniu do odkrywania charakterystyki ponad 2000 mutacji genu CFTR) może nigdy nie doczekać celowanej, alternatywnej terapii. Wyzwania związane z tym typem mutacji zbliżają tę subpopulację w swojej charakterystyce do problemów znanych z ultrazadkich jednostek chorobowych. Wystąpienie u chorego na mukowiscydozę najczęściej występującej w populacji mutacji F508del na jednym z alleli i spodziewana korzyść kliniczna wynikająca już z tego faktu (bez względu na wystąpienie drugiej, rzadkiej mutacji, dla której trudno spodziewać się badań klinicznych) może stanowić dla pacjentów z mutacją typu F/inna **jedyną szansę na leczenie**. Dodatkowe obiekcje, silnie motywowane etycznie, rodzi wykluczenie tych pacjentów także z indywidualnej oceny wpływu terapii na ich organizm np. poprzez ekstraordynaryjny mechanizm leczenia w ramach RDTL (w związku z wpisaniem leków na listę produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych).

Apelujemy do Ministerstwa Zdrowia i firmy Vertex Pharmaceuticals, aby dodatkowo oba podmioty wzięły odpowiedzialność za wskazane powyżej wyzwania i **nie uznały**, że akceptowalną konsekwencją wyższego ryzyka leczenia pewnych grup pacjentów ma być wykluczenie ich z możliwości dłuższego i jakościowo lepszego życia. Promujemy podejście, aby instrumenty dzielenia ryzyka adekwatnie racjonalizowały leczenie wszystkich pacjentów. Liczymy, że zbliżający się czas prezydencji w Radzie UE przez Polskę stanie się doskonałą okazją do bycia także rzecznikiem odpowiedniego podejścia do chorób rzadkich. Z głębokim uznaniem spoglądamy na konsekwentne uwzględnianie sierocych produktów leczniczych w ramach kolejnych list refundacyjnych. W odniesieniu do ocenianej interwencji spotkaliśmy się z szeregiem dobrych doświadczeń wynikających ze stosowania modulatorów. W dyskusji o innowacyjnych lekach przytaczamy także informacje z analizy danych z amerykańskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą (abstrakt WS22.05, dotyczy grupy ponad 16 tys. amerykańskich chorych). Wskazują one na zmniejszenie ryzyka przeszczepienia płuc (operacja ratująca życie) u chorych o 87 proc. i ryzyka zgonu o 74 proc. w porównaniu z historycznymi danymi. Nie możemy przejść obok tych informacji obojętnie. W leczeniu mukowiscydozy mamy liczne sukcesy, takie jak realizowane badania przesiewowe, ośrodki referencyjne wdrażające światowe standardy czy rejestr chorych. Niewiele brakuje, aby mukowiscydoza, będąca najczęstszą z rzadkich chorób, pokazywała modelowo dobre podejście do leczenia rzadkich schorzeń.

---

Wojciech Szymański

Prezes Fundacji  
Mukobohaterowie

---

Katarzyna Szymańska

Wiceprezes Fundacji  
Mukobohaterowie

---

Hanna Guziak

Wiceprezes Fundacji  
Mukobohaterowie