



FUNDACJA
MUKOBOHATEROWIE

Stanowisko Fundacji Mukobohaterowie

w sprawie

rekomenacji nr 113/2022 z 28 listopada 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco stosowanego w skojarzeniu z Kaftrio, we wskazaniu do stosowania w programie lekowym B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2022 z 28 listopada 2022 r.

Jako organizacja pacjencka zajmująca się wsparciem osób chorych na mukowiscydozę, uważnie przyglądamy się kwestii refundacji nowoczesnych terapii. Na wstępie chcemy zaznaczyć, że cieszymy się z powodu zeszłorocznych decyzji Ministra Zdrowia, które pozwoliły na refundację leków przyczynowych dla części pacjentów z mukowiscydozą, dla których podmiot odpowiedzialny złożył poprzednie wnioski. Widzimy też sukcesy w innych chorobach rzadkich. Na przykład, eksperci twierdzą, że Polska znalazła się w czołówce krajów europejskich w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), **a sukces rozpoczął się w styczniu 2019 roku, kiedy to pacjenci otrzymali dostęp do pierwszej przełomowej terapii w leczeniu tej choroby.** Mamy nadzieję, że również chorzy na inne schorzenia, w tym młodszy chorzy na mukowiscydozę i pacjenci o różnych genotypach tej choroby, będą mogli korzystać z najnowszych zdobyczy medycyny.

Z niepokojem patrzymy na stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z listopada 2022 roku (niedawno upublicznione). Decyzje wspomnianych jednostek, można odczytać, jakoby nie uwzględniły priorytetów zdrowotnych, nie rozważały skutków następstw choroby, aspektów etycznych i społecznych. Pragniemy przypomnieć, że wśród wyzwań Polityki Lekowej Państwa 2018-2022 określone jest, że: „konieczne jest zadbanie zarówno o choroby populacyjne, na które zapada znaczna liczba osób, jak i choroby rzadko występujące, by uniknąć problemów wykluczenia i zapewnić pomoc tam, gdzie jednostkowa terapia jest najczęściej najdroższa.”. W roku 2021 choroby rzadkie stały się priorytetem Ministra Zdrowia. Przyjęty uchwałą Rady Ministrów Plan dla Chorób Rzadkich ma poprawić sytuację polskich pacjentów, również w kontekście dostępu do nowoczesnego leczenia. Nieuwzględnienie tych założeń może spowodować, że najczęstsza z rzadkich chorób stanie się „papierkiem lakmusowym” braku zrozumienia dla wyzwań związanych z rzadkimi schorzeniami. Stanie się to zanim plan zostanie w pełni zrealizowany. Brak pozytywnej decyzji refundacyjnej w pełnym rozpatrywanym zakresie populacyjnym, może pokazać społeczeństwu, że Polska nie jest najlepszym krajem do życia z rzadką chorobą. W ocenie zasadności leczenia dla małych subpopulacji pacjentów (w kontekście mukowiscydozy, w związku z występowaniem 2 tysięcy mutacji genu CFTR) z pewnością pomogłoby wprowadzenie wielokryterialnej analizy decyzyjnej do oceny leków. Zadanie przeprowadzenia analizy w kierunku wprowadzenia tej zmiany ma zresztą zostać zrealizowane w tym roku.

Jednak chorzy na mukowiscydozę, która co drugiego polskiego pacjenta doprowadza do śmierci przed 24 rokiem życia, nie mogą czekać. Część z nich, zgodnie z rejestracją EMA, mogłaby otrzymać pierwszą terapię przyczynową, o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Decyzja idąca za stanowiskami Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT całkowicie zamknęłaby drogę do tego rodzaju leczenia dla części pacjentów. W rekomendacji Prezesa AOTMiT z 2016 roku dotyczącej leku Kalydeco (zlecenie 66/2015) **Prezes AOTMiT używa określenia „dyskryminacja” opisując pomysł podmiotu odpowiedzialnego, aby wyłączyć z programu lekowego jedną z mutacji. Czy dyskryminacją nie stanie się także wykluczenie części chorych, którzy mogliby odnieść korzyści zdrowotne w aktualnie rozpatrywanym problemie decyzyjnym?** Apelujemy do Ministra Zdrowia, aby podejmując decyzję rozważał wspomniane argumenty i wyszedł naprzeciw wciąż niezaspokojonej potrzebie leczenia części pacjentów.

Nie możemy przejść obojętnie obok negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości. W opisie problemu decyzyjnego znajdują się następujące zdania:

„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 iwakaftorem (Kalydeco- IVA) oraz pacjenci z genotypem F/RF, u których istnieje od niedawna możliwość włączenia terapii TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco).”

Zacytowany powyżej fragment tekstu został przeniesiony przez Radę Przejrzystości wprost z tekstu znajdującego się w AWA (strona 113). Zasadniczy problem z używaniem tego fragmentu polega na tym, że posiada on błąd, który sprawił, że omawiany tekst nie jest jednoznaczny. Nasze głębokie niezrozumienie budzi fakt posługiwania się tekstem ponownie - w uwagach do AWA był on komentowany i wyjaśniany przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego. Być może krótki czas pomiędzy końcem składania uwag do AWA (25.11.2022), a datą posiedzenia Rady Przejrzystości (28.11.2022) spowodował brak uważnego przyjrzenia się przez Radę tej istotnej kwestii. Omawiany fragment, to **jedyna część opisu problemu decyzyjnego, która mówi o ograniczeniach**, a więc o pewnych negatywnych cechach omawianej terapii. Tekst w jednej z interpretacji można by rozumieć jako porównanie wskazania wnioskowanego do obecnego stanu refundacyjnego. Być może autor stwierdzenia chciał przekazać, że obecnie każdy pacjent ma zapewnione leczenie przyczynowe, a jedynie kwestią zależną od osiągnięcia odpowiedniego wieku jest to czy otrzyma on leczenie wnioskowaną terapią trójskładnikową. Takie zrozumienie problemu decyzyjnego byłoby oczywiście nieprawidłowe. Otwartym pozostaje pytanie czy omawiany błąd wpłynął na decyzję Rady.

Faktycznie zarejestrowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanym. Pacjentami, którzy w obecnym stanie refundacyjnym nie są uprawnieni do leczenia terapią skojarzoną Kaftrio i Kalydeco, a mogliby odnieść korzyść zdrowotną (zgodnie z rejestracją) są to chorzy w wieku powyżej 12 lat, oznaczeni na podstawie genotypu jako F/RF, F/G oraz F/inna oraz chorzy w wieku powyżej 6 lat, oznaczeni na podstawie genotypu jako F/F, F/MF, F/G, F/RF, F/inna.

W kontekście omawianej terapii korzyść ze stosowania terapii dotyczy pacjentów powyżej 12 roku życia, z populacji F/RF oraz F/G, ponieważ leczenie terapią lekami Kaftrio oraz Kalydeco

jest skuteczniejsze niż leczenie lekami Symkevi i Kalydeco (terapia refundowana od 6 roku życia) lub lekiem Kalydeco w monoterapii (terapia refundowana od 12 miesiąca życia). Dowodzą temu dołączone do wniosku badania kliniczne. Warto w tym miejscu wspomnieć, że są to opcje terapeutyczne mniej skuteczne, ale wciąż bardzo kosztowne dla budżetu.

Istnieje także grupa pacjentów, której populacja jest oznaczona jako F/inna (zupełnie pominięci w powyższym rozważaniu). Chodzi o populację chorych z jedną mutacją F508del oraz drugą mutacją z grupy, która w Analizie Problemu Decyzyjnego, dostarczonej przez wnioskodawcę, została określona jako zawierająca „mutacje jeszcze niesklasyfikowane jako F, MF, GF ani RF lub nieznane, CF potwierdzone na podstawie występujących objawów klinicznych zgodnie z zaaprobowanym schematem diagnostycznym”. Obecnie ci pacjenci nie posiadają żadnej przyczynowej opcji terapeutycznej (dotyczy to także pacjentów w wieku powyżej 12 lat - obecnie ta grupa pacjentów nie ma refundowanego leczenia). Warto dodać, że liczba odkrywanych genów mukowiscydozy wciąż rośnie. Pacjent z nienazwaną lub nieprzyporządkowaną jedną mutacją, a drugą najczęściej występującą F508del mógłby odnieść korzyść zdrowotną i nie powinien być dyskryminowany w kontekście dostępu do leczenia. Jeżeli Minister Zdrowia podzieli uwagi Prezesa AOTMiT co do braku tak samo dobrej jakości dowodów naukowych dotyczących tych chorych (mając jednocześnie zrozumienie dla specyfiki badań prowadzonych w odniesieniu leków sierocych) to w naszej ocenie jest to przestrzeń na dyskusję o odpowiednich instrumentach dzielenia ryzyka. Apelujemy zarówno do firmy Vertex Pharmaceuticals, jak i do Ministerstwa Zdrowia, aby każdy pacjent, który może odnieść korzyści zdrowotne został włączony do leczenia. Jako organizacja pacjencka będziemy zabiegać o wszystkich chorych na mukowiscydozę.

Odnosząc się dalej do stanowiska Rady, a konkretnie ostatniego z głównych argumentów decyzji, pragniemy zauważyć następujące: Rada przypomina, że podjęła już negatywne stanowisko „w odniesieniu do innej grupy wiekowej”. **To zdanie może sugerować, że w nowym wniosku refundacyjnym rozpatrujemy jedynie refundację dla jednej, innej grupy wiekowej.** Nie jest to prawdą, ponieważ częścią wniosku jest także rozszerzenie leczenia dla chorych powyżej 12 roku życia z genotypami F/RF, F/G oraz F/inna.

Opis problemu decyzyjnego, jak i opis jednego z głównych argumentów decyzji mogą sugerować brak zrozumienia zakresu wniosku refundacyjnego przez przedstawicieli Rady Przejrzystości i **poddają w wątpliwość przedstawione stanowisko.**

Warto także wspomnieć o pewnym ograniczeniu płynącym z polskiej refundacji. Zarejestrowane wskazanie dla leku Kalydeco dotyczy chorych z mutacjami R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N and S549R, od 4 miesiąca życia (na podstawie decyzji Komisji Europejskiej z dnia 5 listopada 2020), podczas gdy w Polsce refundacja dotyczy chorych powyżej 12 miesiąca życia i nie uwzględnia mutacji R117H. W proponowanym przez Radę lub Prezesa rozwiązaniu pacjent o genotypach R117H oraz F508del nigdy nie otrzymałby leczenia przyczynowego. To pogłębiłoby dyskryminację pacjenta ze wspomnianym genotypami.

Rada Przejrzystości jako jeden z głównych argumentów swojej decyzji przedstawia: „Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc.”. Warto jednak wspomnieć, o tym że analitycy Agencji w analizie weryfikacyjnej przedstawili szereg wyników, które wskazują na poprawę krytycznych, istotnych klinicznie parametrów. Uwagę zwracają tabele, które pokazują zaznaczone na zielono (kolor wskazuje istotną różnicę w kontekście porównywanej terapii z

komparatorami) kolejne wiersze wyników badań. Szereg parametrów jest wyjaśnionych jako „istotny klinicznie, krytyczny” lub „związany ze śmiertelnością, krytyczny”, a wnioskowanie to zostało oparte na podstawie badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały te parametry.

W Analizie Weryfikacyjnej Agencji zostało to podsumowane w następujący sposób (podkreślenie własne):

„Wykazano całościową poprawę stanu klinicznego pacjentów, zarówno w odniesieniu do parametrów **stanowiących punkty końcowe „istotne klinicznie” zgodnie z wytycznymi AOTMiT**, tj. poprawy jakości życia (wynik w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, >MCID) i zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, **jak również w zakresie wiarygodnych, istotnych predyktorów śmiertelności** – poprawy czynności płuc wyrażonej zwiększeniem wartości ppFEV1 (o wielkość świadcząca o wysokiej efektywności klinicznej) i poprawy stanu odżywienia wyrażonej wzrostem BMI (>MCID). Stosowanie terapii trójskładnikowej prowadziło ponadto do istotnego obniżenia stężenia jonów chlorkowych w pocie – do wartości zbliżonych lub niższych od wartości diagnostycznej dla mukowiscydozy (tj. 60 mmol/l).”.

Niezrozumiały jest dla nas także ostatni z głównych argumentów Rady, który podnosi brak argumentów naukowych wskazujących na konieczność zmiany negatywnego stanowiska dla terapii lekami Kaftrio i Kalydeco z czerwca 2021 roku (dla innej grupy docelowej). W opinii Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku znalazła się rekomendacja dotycząca umieszczenia terapii w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. Nie podejrzewamy Rady Przejrzystości o działania polityczne i decyzję podyktowaną wyłącznie przesłanką szukania alternatywnego sposobu finansowania ze środków publicznych dla terapii (poprzez Fundusz Medyczny). Wierzymy, że ta decyzja zapadła zgodnie z „Zasadami tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej”, a te opierają się na argumentach naukowych. Zarówno od czerwca 2021 roku do sierpnia 2021, jak i później został opublikowany szereg badań, który pozwala spojrzeć na terapię w inny sposób. Od momentu wydania wcześniejszego stanowiska, do czasu wydania omawianego stanowiska, minęło półtora roku czasu. Jeśli Rada dysponuje jakimikolwiek danymi, które w sposób wyraźny zaprzeczają przesłankom do refundowania terapii przez Ministra Zdrowia (w obecnie refundowanym zakresie), to powinna się nimi podzielić i szerzej przedstawić ten fakt opinii publicznej. Zwracamy także uwagę na to, że mamy pierwsze doświadczenia z przyjmowaniem leków przez polskich pacjentów na większą skalę. Spotkaliśmy się z szeregiem dobrych doświadczeń związanych ze stosowaniem terapii, które wynikają z rzeczywistej praktyki klinicznej. 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.

Jeśli chodzi o decyzję Prezesa AOTMiT, to chcemy zwrócić uwagę na jeden fragment rekomendacji. W swoim zaleceniu Prezes krótko ocenia, że „dostępne dowody naukowe były niewystarczające dla oceny długofalowych skutków terapii oraz jedynie w wąskim zakresie odnoszą się do zmiany jakości życia”. Warto jednak wspomnieć, że jedno z ocenianych badań, dotyczące grup pacjentów F/RF oraz F/G, tj. „RTC AURORA F/RF F/G”, zostało ocenione w sposób pozytywny. Analitycy ocenili, że:

„Włączone badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w ocenie narzędzia ROB2”

Badanie „RTC AURORA F/RF F/G” wykazywało poprawę w kontekście szeregu ważnych lub krytycznych punktów końcowych i chociaż trwało krótko, to ocena utrzymywania się efektu terapii jest prowadzona jako kontynuacja badania „AURORA OLE”. Mamy nadzieję na kolejne dobre doniesienia ze świata nauki dotyczące tej fazy badań. Pragniemy w tym miejscu zwrócić uwagę na komentarz analityków Agencji (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.**”

W kolejnym komentarzu analitycy stwierdzili z kolei (podkreślenie własne):

„Korzyści płynące ze stosowania terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco wobec **nadal wysokiej i niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u części pacjentów** oraz względnie ograniczone przewidywane dodatkowe wydatki płatnika w sytuacji **rozszerzenia wskazań** do stosowania wnioskowanej terapii, a także wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie leczenia mukowiscydozy **jest w pełni uzasadnione.**”

W dyskusji nad jakością badań istotne jest zrozumienie specyfiki mukowiscydozy. Weźmy za przykład sytuację, w której 390 mutacji z bazy danych CFTR2 (klasyfikującej 89 052 pacjentów) ma przyporządkowane grupy chorych liczące nie więcej niż 50 pacjentów. Jeżeli będziemy oczekiwać **wysokiej jakości badań dla każdego genotypu**, to część chorych, mogących uzyskać korzyść zdrowotną, nigdy nie otrzyma skutecznego i bezpiecznego leczenia przyczynowego. Jak zaznaczaliśmy na wstępie naszego stanowiska - najczęstsza z chorób rzadkich może pokazać zły trend w leczeniu dla bardzo małych grup chorych. Chcielibyśmy, aby wzorem USA, leczenie dotyczyło najszerzej grupy chorych. Podczas ostatniej konferencji North American Cystic Fibrosis Conference (2-4 listopada 2022) organizowanej przez amerykańską organizację Cystic Fibrosis Foundation liczba, która najczęściej padała, to było 6%. Taka część pacjentów może docelowo nie otrzymać skutecznego leczenia obecnie wynalezionymi modulatorami w Stanach Zjednoczonych. Istnieje przekonanie, że obecnie dostępne opcje terapeutyczne zostaną rozszerzone dla kolejnych grup chorych (tak jak stało się to w stosunku do monoterapii lekiem Kalydeco, która jest dostępna już dla chorych od 4 miesiąca życia). Nie wybiegając nawet na inny kontynent, z uznaniem patrzymy na podejście w Anglii, gdzie chorzy mają dostęp do leczenia off-label dla dodatkowych mutacji (podobny zakres mutacji jak w USA). Tymczasem, w kontekście wnioskowanej terapii, pod koniec 2022 roku, zostały złożone odpowiednie wnioski o rejestrację jej dla pacjentów powyżej 2 roku życia, zarówno do FDA, jak i EMA. W Stanach ciężar dyskusji przenosi się na szukanie alternatywnych rozwiązań dla pacjentów nie objętych jakimkolwiek leczeniem, włączając w to szukanie innych

metod leczenia, jak np. modyfikacji mRNA czy edycji genów. Mając jednak na względzie czasochłonność procesów wynajdowania technologii leczenia, część pacjentów w Polsce mogących odnieść korzyść zdrowotną już dzisiaj, mogłoby nie otrzymać leczenia przez lata.

Mukowiscydoza jest choroba nieprzewidywalną. W 2020 roku, mieliśmy do czynienia z ogromną tragedią, gdy zmarł 4 letni chłopiec. To pokazuje jak ważne jest wczesne leczenie, jak najszerzych grup chorych. W chorobach rzadkich, zaledwie 5% schorzeń posiada skuteczne leczenie. Około 30% pacjentów z chorobami rzadkimi umiera do 5 roku życia. Jeśli czegoś oczekują pacjenci i ich bliscy z takimi schorzeniami to nadziei. Z pewnością pacjenci z chorobami rzadkimi, jak i ich bliscy przyglądają się temu, co dzieje się w najczęstszej z rzadkich chorób, jaką jest mukowiscydoza. Potrzebna społeczeństwu nadzieja na to, że gdy zostanie wynalezione skuteczne, bezpieczne, ale drogie leczenie, to pacjenci mogą liczyć na jego refundację w Polsce. W leczeniu mukowiscydozy mamy liczne sukcesy, takie jak realizowane badania przesiewowe, ośrodki referencyjne wdrażające światowe standardy, czy rejestr chorych. Niewiele brakuje, aby mukowiscydoza pokazywała modelowo dobre podejście do leczenia rzadkich schorzeń. Wysoce niesprawiedliwym byłoby dzielenie pacjentów, którzy mogą otrzymać korzyść zdrowotną, na takich, którzy mogą otrzymywać leki ratujące życie i na takich, którzy tej szansy nie otrzymają. Jesteśmy państwem, które za konstytucyjne prawo przyjmuje prawo do ochrony życia (mukowiscydoza jest chorobą zagrażającą życiu, która powstała w prenatalnym okresie rozwoju dziecka), a także równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych. W 2021 roku, padły ze strony podmiotu odpowiedzialnego deklaracje wyrażone przez pana Marka Macyszyn, Dyrektora Generalnego Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o., sformułowane w następujący sposób: „w trakcie całego procesu wykazujemy się elastycznością w zakresie oczekiwań Ministerstwa Zdrowia, podobną jak na innych rynkach, na których toczyły się rozmowy dotyczące finansowania naszych terapii” oraz stwierdzenie że „w naszych rozmowach z Ministerstwem Zdrowia dążymy do zagwarantowania stałego dostępu do naszych leków dla wszystkich kwalifikujących się do leczenia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce”. Liczymy na podtrzymanie tych deklaracji, apelujemy do obu stron o porozumienie dotyczące szerokiego wdrożenia leczenia dla polskich pacjentów.

Zarząd Fundacji Mukobohaterowie

Gdańsk, 30.01.2023