



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Symkevi (tezakaftor, iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem we wskazaniu:**

**leczenie pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

# 1 Spis treści

<b>2</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	4
3.7	PODSUMOWANIE .....	5
<b>4</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>6</b>
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
4.2	Dodatkowe informacje.....	7
<b>5</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>7</b>
5.1	Opis stanu klinicznego .....	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	8
5.3	Technologie alternatywne .....	10
	<b>5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA</b> .....	10
	<b>5.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej</b> .....	10
	<b>5.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.</b> ....	11
	<b>5.3.4 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce</b> .....	11
<b>6</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>11</b>
<b>7</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>12</b>
	<b>7.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy</b> .....	12
<b>8</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	<b>12</b>
<b>9</b>	<b>SZACOWANIE LYG</b> .....	<b>15</b>
<b>10</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b> .....	<b>15</b>
<b>11</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b> .....	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b> .....	<b>16</b>
<b>13</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>16</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Symkevi (tezakaftor, iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem we wskazaniu: leczenie pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.

### 3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

U pacjentów chorych na mukowiscydozę w Polsce stosowane i finansowane jest wyłącznie leczenie objawowe (najlepsze leczenie wspomagające; BSC), które obejmuje leki stosowane w leczeniu zakażeń (to Bramycyna, kolistyna), środki mukolityczne, enzymy trzustkowe, pankreatynę, kwas ursodeoksycholowy oraz diety wysokoenergetyczne, w zależności od indywidualnych potrzeb chorego. Na podstawie wytycznych zidentyfikowano technologie alternatywne wobec technologii ocenianej: lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz terapia trójskładnikowa eleksakaftor z tezakaftorem i iwakaftorem. Żadna z tych opcji wymienionych w wytycznych nie jest refundowana w Polsce.

### 3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Obecnie w Polsce żyje około 2400 chorych, a częstość występowania mukowiscydozy wynosi około 1/5000 urodzeń. Biorąc pod uwagę wnioskowaną populację, pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del to około 45% ogólnej populacji chorych, natomiast heterozygotyczni pod względem mutacji F508del stanowią około 5% całkowitej populacji chorych z mukowiscydozą.

### 3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Dowody na skuteczność kliniczną terapii pochodzą głównie z randomizowanego badania klinicznego wysokiej jakości, w których porównywano stosowanie produktu Symkevi (tezakaftor+iwakaftor) z placebo. Przeprowadzone analizy wykazały, że leczenie produktem Symkevi w populacji pacjentów homozygotycznych 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. Uzyskany efekt kliniczny w populacji dzieci w wieku między 6 a 11 lat nie odbiega znacząco od uzyskanego dla populacji starszej. W badaniu jednoramiennym VX16-661-115 włączano do badania dzieci leczone uprzednio modulatorem CFTR. Po 8 tygodniach leczenia odnotowano poprawę między innymi w zakresie LCI<sub>2,5</sub> oraz pod względem ppFEV1 oraz SwCl. Profil bezpieczeństwa leczenia należy uznać za zadowalający.

### 3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane Risk of Bias wersja 2 (RoB2) dla badania dwuramiennego. Ryzyko błędu systematycznego dla badania EXPAND oceniono jako niskie. Badanie jednoramienne zostało ocenione w skali NICE. Badanie uzyskało 6 punktów na 8 możliwych w skali NICE. Ryzyko błędu systematycznego włączonego badania jest niskie.

### 3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w populacji dzieci od 6 r.ż. odnaleziono tylko jednoramienne badanie w którym zaraportowano wyłącznie ocenę skuteczności na podstawie różnicy wyniku po okresie obserwacji względem wartości początkowej. Jako główne ograniczenie niepewności wnioskowania wskazać należy krótki okres trwania badań (8 tygodni) oraz wcześniejsze leczenie pacjentów modulatorami CFTR.

Natomiast badanie EXPAND dotyczyło populacji powyżej 12 r.ż. a punkty końcowe zostały przedstawione w postaci średniej wyniku uzyskanego w 4. i 8. tygodniu badania. Okres obserwacji był stosunkowo krótki, wynoszący 8 tygodni. Krótki okres obserwacji ograniczał możliwość oceny niektórych punktów końcowych, dla

---

których zmiany mogą być widoczne dopiero w dłuższej obserwacji, w szczególności częstości zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI/masy ciała.

### **3.7 PODSUMOWANIE**

Rejestracja leku Symkevi nastąpiła po 01.01.2017. Lek nie jest finansowany na podstawie Obwieszczenia MZ we wnioskowanym wskazaniu oraz nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI. Lek był oceniany przez AOTMIT w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu tezakafтору i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał negatywną rekomendację (SRP nr 67/2021 z dnia 7 czerwca 2021 r.). Rada Przejrzystości również uznała za niezasadne objęcie refundacją powyższego leku.

Dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji pacjentów w wieku między 6 a 11 rokiem życia dane pochodziły z jednego badania jednoramiennego. Zaobserwowano w nim poprawę parametrów w stosunku do wartości wyjściowej tj. obniżenie indeksu klirensu płuc LCI<sub>2,5</sub>, obniżenie stężenia chlorków w pocie i poprawę wartości wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy FEV<sub>1</sub>. Dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych dane pochodziły z badania klinicznego EXPAND– dużego, randomizowanego badania kontrolowanego placebo z pacjentami heterozygotycznymi i homozygotycznymi pod względem mutacji F508del. W badaniu dwuramiennym zaobserwowano dużo większą poprawę dla poszczególnych parametrów w ramieniu interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej z placebo.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Symkevi
<b>Substancja czynna</b>	tezakaftor, iwakaftor
<b>Kod ATC</b>	R07AX31
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2018-10-31
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.
<b>Oceniane wskazanie</b>	W schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
<b>Postać farmaceutyczna</b>	tabletki powlekane
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Dawkowanie</b>	Dzieci: 6 do < 12 lat, masa ciała < 30 kg rano: 1 tabletki (50mg tezakaftoru/75 iwakaftoru) wieczorem:1 tabletki 75 mg iwakaftoru; Dzieci: 6 do < 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg rano: 1 tabletki (100mg tezakaftoru/150 iwakaftoru) wieczorem:1 tabletki 150 mg iwakaftoru; Dzieci i osoby dorosłe: ≥ 12 lat rano: 1 tabletki (100mg tezakaftoru/150 iwakaftoru) wieczorem:1 tabletki 150 mg iwakaftoru
<b>Schemat leczenia</b>	Lek stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem
<b>Czas leczenia</b>	terapia ciągła
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	nie dotyczy
<b>Badania diagnostyczne</b>	jak poniżej
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	-badania krwi w celu sprawdzenia stanu wątroby przed rozpoczęciem leczenia -badania okulistyczne - u dzieci i młodzieży, zaleca się wykonywanie badania przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ze względu na ryzyko wystąpienia zaćmy

	-testy czynności wątroby - u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	-testy czynności wątroby - u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach -badania okulistyczne - u dzieci i młodzieży, zaleca się wykonywanie przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ze względu na ryzyko wystąpienia zaćmy

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Symkevi]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	NIE
<b>Lek biobodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: E84

Obszar terapeutyczny: Zaburzenia metaboliczne

Opis problemu zdrowotnego

Mukowiscydoza (CF, cystic fibrosis) jest rzadką, nieuleczalną chorobą przewlekłą o podłożu genetycznym, której nieunikniony postęp w sposób istotny wpływa na jakość życia pacjenta oraz prowadzi do jego przedwczesnej śmierci (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. CF jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej, zindywidualizowanej ekspresji klinicznej. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), który stanowi integralną strukturę błonową i jest kanałem chlorkowym komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panegzokrynopatia). Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym

i przewodzie pokarmowym. Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 różnych mutacji genu CFTR, jednak tylko 346 z nich jest powiązanych z mukowiscydozą. Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmów prowadzących do zakłócenia funkcji białka oraz wynikających z nich efektów klinicznych. Najczęstszą z mutacji genu CFTR w Polsce jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508– F508 del (62% wszystkich zmutowanych alleli).

## 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Symkevi stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii E84. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 0,0 (0,0 - 0,0) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 4 834,4 (4 361,9 - 5 364,5) na 100 tys. ludności.

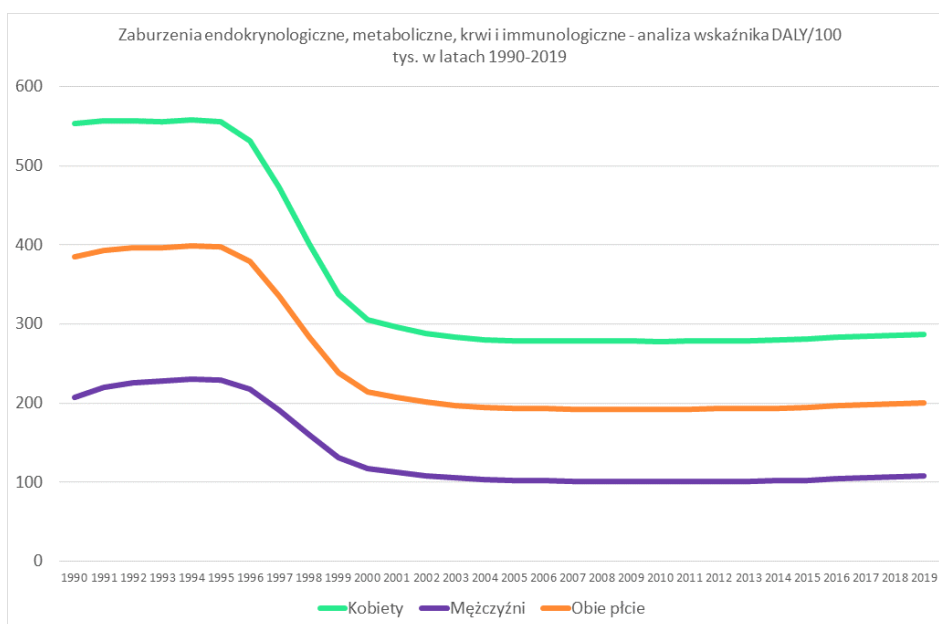
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 200,6 (145,3 - 267,9);
  - Kobiety: 287,2 (386,8 - 205,1);
  - Mężczyźni: 108,3 (161,8 - 78,8);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 38,4 (29,5 - 70,4);
  - Kobiety: 33,8 (60,1 - 25,8);
  - Mężczyźni: 43,4 (94,2 - 29,7);

Wykres trendu dla DALY i YLL:





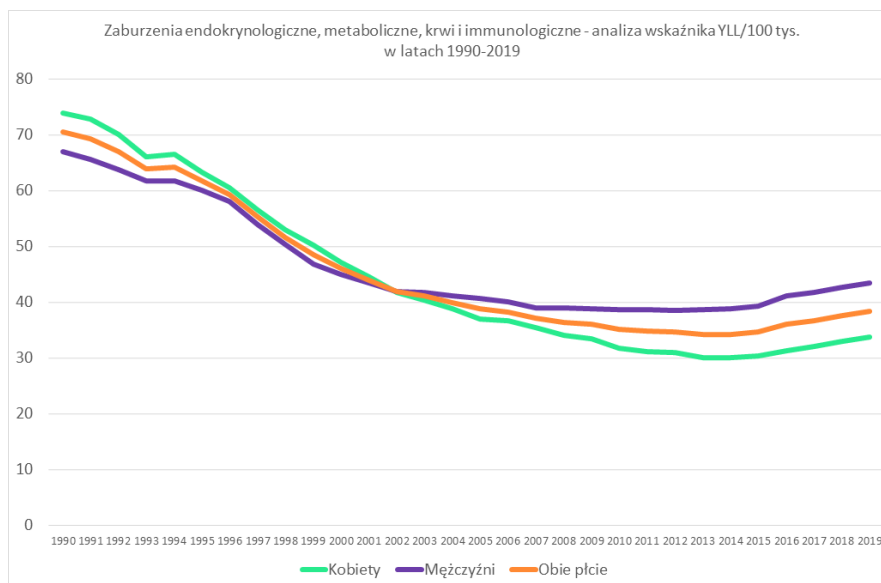


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia, łagodna	pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności.	0.004 (0.001-0.008)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia, umiarkowana	pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszka) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.	0.052 (0.034-0.076)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia, ostra	pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	0.149 (0.101-0.209)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Plamica małopłytkowa	u pacjenta łatwo dochodzi do powstawania siniaków, czasami krwawi z dziąseł i nosa; czuje się osłabiony i ma pewne trudności z wykonywaniem codziennych czynności.	0.159 (0.106-0.226)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niedoczynność tarczycy	pacjent ma mało energii i jest mu zimno.	0.019 (0.01-0.032)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Nadczynność tarczycy	pacjent jest nerwowy, ma kołatania serca, znacznie się poci i ma trudności ze snem.	0.145 (0.096-0.202)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niewydolność serca, łagodna	pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanym wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje się komfortowo będąc w stanie spoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	0.041 (0.026-0.062)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niewydolność serca, umiarkowana	pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnym wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo będąc w stanie spoczynku, ale unika umiarkowanej aktywności fizycznej.	0.072 (0.047-0.103)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niewydolność serca, ostra	pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie spoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem.	0.179 (0.122-0.251)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi.

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 691,4 (11 925,2 - 5 121,0)	8 074,2 (17 531,5 - 5 533,4)	14 765,6 (11 322,8 - 27 069,0)
DALY	56 944,2 (76 693,7 - 40 665,8)	20 144,0 (30 103,8 - 14 664,1)	77 088,2 (55 832,4 - 102 948,0)

## 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Na podstawie dokumentu EPAR nie zdefiniowano technologii alternatywnej stanowiącej komparator wobec ocenianej technologii dla heterozygotycznych pacjentów pod względem mutacji.F508del.

### 5.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono dwie wytyczne polskie (PTM 2017) i brytyjskie (RBH 2020). Wytyczne polskie nie odnoszą się do leczenia modulatorami CFTR. Natomiast rekomendacje RBH 2020 wskazują, że u pacjentów heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G lub 3849+10kbC→T opcje, które w badaniach wykazują skuteczność to tezakaftor+iwakaftor oraz terapia trójskładnikowa eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

	<b>Organizacja, rok, kraj/zasięg</b> <b>Rekomendowane interwencje</b>
Wytyczna kliniczna 1	<b>Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, PTM 2017, Polska/</b> U pacjentów z mukowiscydozą w wytycznych rekomendowane jest stosowanie: 1. Leków mukolitycznych: dornaza alfa (Pulmozyme), hipertoniczny roztwór chlorku sodu; 2. Leków rozszerzających oskrzela (najczęściej beta2-mimetyki); 3. Leków przeciwzapalnych: makrolidy (azytromycyna), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy; 4. Antybiotyków doustnych: amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, azytromycyna, ciprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna, linezolid, metronidazol, moksyflokscacyna, ofloksacyna, ryfampicylina, sulfametoksazol + trimetoprim; 5. Antybiotyków wziewnych: tobramycyna w nebulizacji, tobramycyna – postać proszkowa (DPI), Promixin (Colistin), kolistymet – postać proszkowa (DPI), aztreonam lysine w nebulizacji (Cayston) oraz postaci leków przeznaczone do podawania pozajelitowego (stosowanie pozarejestracyjne): kolistymet sodowy, wankomycyna, gentamycyna, tobramycyna, meropenem, am kacyna, ceftazydim; 6. Leków przeciwgrzybiczych: itraconazol, worikonazol, amfoterycyna.
Wytyczna kliniczna 2	<b>Royal Brompton Hospital, RBH 2020, Wielka Brytania</b> Wyróżniono następujące terapie modulatorami CFTR: Kalydeco (iwakaftor), Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) oraz Trikafta (eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor). 1. Terapia tezakaftor+iwakaftor prezentuje podobną skuteczność do lumakaftoru+iwakaftoru, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa. NHS England wydało pozytywną decyzję refundacyjną w październiku 2019 r., wobec pacjentów w wieku co najmniej 12 lat – u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G lub 3849+10kbC→T (RBH 2020). 2. Terapia trójskładnikowa eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor posiada korzystne wyniki badań III fazy (, u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu: w populacji pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T) zidentyfikowano jako alternatywę eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor.

### 5.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Wytyczne RBH 2020 praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii. Rekomendacje RBH 2020 wskazują, że u pacjentów heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G lub 3849+10kbC→T opcje, które w badaniach wykazują skuteczność to tezakaftor+iwakaftor oraz terapia trójskładnikowa eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor.

### 5.3.4 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu: leczenie pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T..

W populacji docelowej w warunkach polskich stosowane i finansowane jest wyłącznie leczenie objawowe (najlepsze leczenie wspomagające; BSC), które obejmuje leki stosowane w leczeniu zakażeń (tobramycyna, kolistyna), środki mukolityczne, enzymy trzustkowe, pankreatynę, kwas ursodeoksycholowy oraz diety wysokoenergetyczne, w zależności od indywidualnych potrzeb chorego.

## 6 OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Zgodnie z AWA Symkevi Nr: OT.4231.17.2021 w Polsce częstość występowania wynosi ok. 1/5000 urodzeń. Obecnie szacuje się, że w Polsce żyje 2,4 tysiąca chorych na mukowiscydozę (większą część stanowią dzieci i młodzież). Liczba pacjentów ze stwierdzoną mukowiscydozą wg danych NFZ bez wyszczególnienia typu mutacji w 2019 wyniosła 2 563 osoby.
Populacja docelowa
2500
Źródła
<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/063/AWA/63_AWA_OT.4231.17.2021_Symkevi_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/063/AWA/63_AWA_OT.4231.17.2021_Symkevi_BIP_REOPTR.pdf</a> <a href="https://stat.gov.pl/index.php">https://stat.gov.pl/index.php</a>

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

## 7 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

**Dla badań RCT:** Badanie (EXPAND)

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane Risk of Bias wersja 2 (RoB2). Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

**Dla badań jednoramiennych:** Badanie VX16-661-115

**Tabela 9 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	NIE
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Badanie VX16-661-115 uzyskało 6 punktów na 8 możliwych w skali NICE. Ryzyko błędu systematycznego włączonego badania jest niskie.

## 8 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

<b>Badanie 1</b>		
Nazwa badania	EXPAND	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, dwuramienne	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	średnia z 4 i 8 tygodnia leczenia
	Liczba pacjentów	244
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	bezwzględna zmiana ppFEV1 w stosunku do wartości wyjściowej	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	bezwzględna zmiana ppFEV1 w stosunku do wartości wyjściowej
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 6.5
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -0.3
	Opis	MD=6,8(5,7;7,8)
Punkt końcowy 2	ppFEV1 względny w stosunku do wartości wyjściowej	
	inny	
	Parametr statystyczny inny 1	ppFEV1 względny w stosunku do wartości wyjściowej
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 11.17
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -0.16
	Opis	MD=11,4 (9,6;13,2)
Punkt końcowy 3	Wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 10.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 8.2
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 12.1
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -2.9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 1		
	Opis	MD=11,1 (8,7;13,6)
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Pierwszorzędowy i niektóre drugorzędowe punkty końcowe w badaniu EXPAND zostały przedstawione w postaci średniej wyniku uzyskanego w 4. i 8. tygodniu badania. Okres obserwacji był stosunkowo krótki, wynoszący 8 tygodni. Krótki okres obserwacji ograniczał możliwość oceny niektórych punktów końcowych, dla których zmiany mogą być widoczne dopiero w dłuższej obserwacji, w szczególności częstości zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI/masy ciała.	
Dodatkowe informacje		
Komentarz	Randomizacji poddano w sumie 244 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 34,8 lat). Uczestnicy otrzymywali sekwencje leczenia obejmujące produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, iwakaftor i placebo. 83 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę w ramieniu TEZ/IVA, w ramieniu PLC (80 pacjentów) oraz 81 pacjentów w grupie monoterapii IVA. W niniejszej analizie szczególną uwagę zwrócono na wyniki dla terapii TEZ/IVA oraz grupy PLC. Pierwszorzędowy punkt końcowy i niektóre drugorzędowe punkty końcowe w badaniu EXPAND zostały przedstawione w postaci średniej wyniku uzyskanego w 4. i 8. tygodniu badania. Dla infekcyjnych zaostrzeń płucnych oszacowano odsetek zdarzeń w ciągu roku oraz współczynnik ryzyka dla porównania 0,54 (0,26; 1,13) co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia	

	infekcyjnego zaostrzenia w ciągu roku o 46% u pacjentów stosujących TEZ/IVA w porównaniu do grupy kontrolnej PLC, przedział ufności wskazuje na brak istotności statystycznej.	
<b>Badanie 2</b>		
Nazwa badania	VX16-661-115	
Ocena siły interwencji - typ badania	jednoramienne	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	brak
	Okres obserwacji	8 tygodni
	Liczba pacjentów	42
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskaźnika klirensu płuc 2,5 (LCI2,5) Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskaźnika klirensu płuc 2,5 (LCI2,5) dla populacji homozygotycznej pod względem mutacji F508del
	Wartość	-0.56
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -0.56
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: brak
	Opis	wartość początkowa=9,84
	Punkt końcowy 2	Obniżenie stężenia chlorków w pocie w stosunku do wartości wyjściowej Drugorzędowy
Parametr statystyczny inny 1		Obniżenie stężenia chlorków w pocie w stosunku do wartości wyjściowej dla populacji homozygotycznej pod względem mutacji F508del
Wartość		-12.9
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: -12.9
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: brak
Opis		wartość początkowa=107,1
Punkt końcowy 3		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ppFEV inny
	Parametr statystyczny inny 1	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ppFEV dla populacji homozygotycznej pod względem mutacji F508del
	Wartość	0.08
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.08
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: brak
	Opis	wartość początkowa=1,5
	Ograniczenia badania	
Opis ograniczeń	-brak grupy kontrolnej (grupa otrzymująca placebo (n=10) była tylko w celu zaślepienia uczestników, badaczy, osób oceniających aby ograniczyć błąd w ocenach skuteczności i bezpieczeństwa -zaraportowano wyłącznie ocenę skuteczności na podstawie różnicy wyniku po okresie obserwacji względem wartości początkowej -krótki okres obserwacji (tylko 8 tygodni) -wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR	
Dodatkowe informacje dot.		
Komentarz	Odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane - 76% pacjentów. Zdarzenia o charakterze łagodnym lub umiarkowanym - ok. 80% pacjentów. Nie zaobserwowano ciężkich ani zagrażających życiu AE, żadne ze zdarzeń nie było również przyczyną przerwania terapii czy zgonu. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono TEAE związanych z terapią. Najczęstsze TEAEs: wymioty (7,41%), ból głowy (14,81%), kaszel (16,67%).	

## 9 SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

## 10 ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
PBAC 2019 <a href="https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11833T-11834W-11854X-11863J">https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11833T-11834W-11854X-11863J</a>	pozytywna	Rekomendacja dotyczy zarówno populacji homozygotycznej jak i heterozygotycznej. Warunkiem pozytywnej rekomendacji było utrzymanie ceny preparatu nie wyższej niż wynegocjowana wcześniej dla produktu Orkambi (LUM/IVA) oraz zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka. Dodatkowo wskazuje się, że rekomendacja w populacji pacjentów heterozygotycznych została wydana z uwagi na wysoką potrzebę kliniczną (w tej grupie chorych dostępne tylko leczenie wspomagające - BSC) pomimo braku dowodów na skuteczność długoterminową leku.
HAS 2020, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT1828018279.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT1828018279.pdf</a>	pozytywna	Poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej w populacji heterozygotycznej określony został jako umiarkowany, zaś w populacji homozygotycznej jako niewielki.
NICE 2021, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng78">https://www.nice.org.uk/guidance/ng78</a>	w trakcie	Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa). Zawiązano umowę z firmą Vertex, dotyczącą gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy lekiem Symkevi. W okresie obowiązywania umowy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji (tj. aktualne kryteria rejestracyjne) mają nieprzerwany dostęp do terapii firmy Vertex (tj. leków Kalydeco, Orkambi, Symkevi i Kaftrio), do czasu zgromadzenia danych, które zostaną wykorzystane w przyszłej ocenie NICE.
SMC 2019, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/</a>	w trakcie	Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa). Brak wystarczająco silnych dowodów uzasadniających koszty leczenia w odniesieniu do wykazanych w badaniach dodatkowych korzyści

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
		zarówno w przedstawionej analizie klinicznej, jak i ekonomicznej. Lek został objęty refundacją na terenie Szkocji w ramach tymczasowej umowy z podmiotem odpowiedzialnym, który zobowiązał się do gromadzenia dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 11 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Symkevi (tezakaftor, iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem we wskazaniu: leczenie pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1) Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w populacji dzieci od 6 r.ż. odnaleziono tylko jednoramienne badanie w którym zaraportowano wyłącznie ocenę skuteczności na podstawie różnicy wyniku po okresie obserwacji względem wartości początkowej. Jako główne ograniczenie niepewności wnioskowania wskazać należy krótki okres trwania badań (8 tygodni) oraz wcześniejsze leczenie pacjentów modulatorami CFTR.

2) Badanie EXPAND dotyczyło populacji powyżej 12 r.ż. a punkty końcowe zostały przedstawione w postaci średniej wyniku uzyskanego w 4. i 8. tygodniu badania. Okres obserwacji był stosunkowo krótki, wynoszący 8 tygodni. Krótki okres obserwacji ograniczał możliwość oceny niektórych punktów końcowych, dla których zmiany mogą być widoczne dopiero w dłuższej obserwacji, w szczególności częstości zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI/masy ciała.

## 12 DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), nieodnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania leku Symkevi. Informacje odnalezione na portalu Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) są zgodne z zawartymi w ChPL.

## 13 PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych(/Bibliografia)

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi</a>
<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331662/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331662/</a>
<a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709847">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709847</a>