



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Symkevi (tezakaftor, iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem we wskazaniu:
w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del.**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

1 Spis treści

2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	3
3	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
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
4	PRZEDMIOT ANALIZY	6
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
4.2	Dodatkowe informacje.....	7
5	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
5.3	Technologie alternatywne	10
	5.3.1 Technologie alternatywne wg EMA	10
	5.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
	5.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.	11
	5.3.4 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	11
6	OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	12
7	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	12
	6.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy.....	12
8	OCENA SIŁY INTERWENCJI	13
9	SZACOWANIE LYG	17
10	ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	17
11	DODATKOWE INFORMACJE	19
12	PIŚMIENNICTWO	19

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
RMTL	ograniczony średni czas utracony
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	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 homozygotyczni pod względem mutacji F508del.

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 (toqramycyna, 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 randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości, w których porównywano stosowanie produktu Symkevi (tezakaftor+iwakaftor) z placebo. Przeprowadzone analizy wykazały, że leczenie produktem Symkevi w populacji pacjentów homozygotycznych 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 osiągnięty 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 jednoramiennym VX16-661-115 włączano do badania dzieci leczone uprzednio modulatorem CFTR. Po 8 tygodniach leczenia odnotowano poprawę między innymi w zakresie LCI2,5 oraz pod względem ppFEV1 oraz SwCl. Wielkość uzyskanego efektu (ocenianego po 8 tygodniach) nie różniła się znacząco pomiędzy homo- i heterozygotami. 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). Ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich odnalezionych badań (2 dwuramiennych: EXPAND, EVOLVE) 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.

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 częstotści 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 tezakaftoru 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 leku Symkevi 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 LC12,5, obniżenie stężenia chlorków w pocie i poprawę wartości wymuszonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy FEV1. Dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych dane pochodziły z dwóch, randomizowanych badań z grupą kontrolną: badanie EXPAND z pacjentami heterozygotycznymi i homozygotycznymi pod względem mutacji F508del i badanie EVOLVE z pacjentami homozygotycznymi pod względem mutacji F508del. W obu badaniach dwuramiennych 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.

Nazwa handlowa	Symkevi
Substancja czynna	tezakaftor, iwakaftor
Kod ATC	R07AX31
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2018-10-31
Zarejestrowane wskazanie	W schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del.
Oceniane wskazanie	W schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del.
Podmiot odpowiedzialny	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Droga podania	doustnie
Dawkowanie	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
Schemat leczenia	Lek stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem
Czas leczenia	terapia ciągła
Szczegółowe warunki stosowania	nie dotyczy
Badania diagnostyczne	jak poniżej
Badania przy kwalifikacji	- 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
Badania przy monitorowaniu	- 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 badania 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.

Status leku sierocego	TAK
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	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.

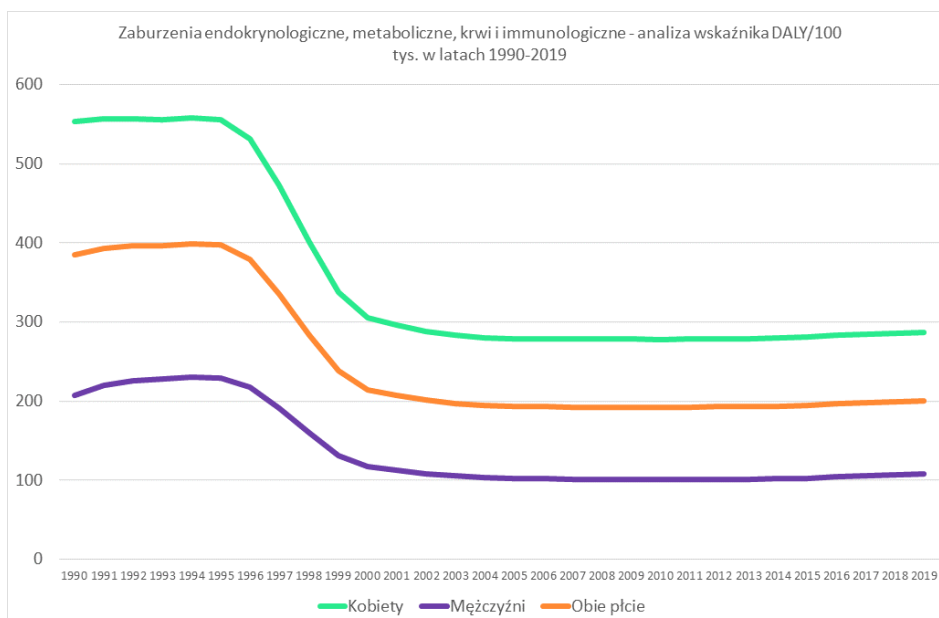
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- 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:



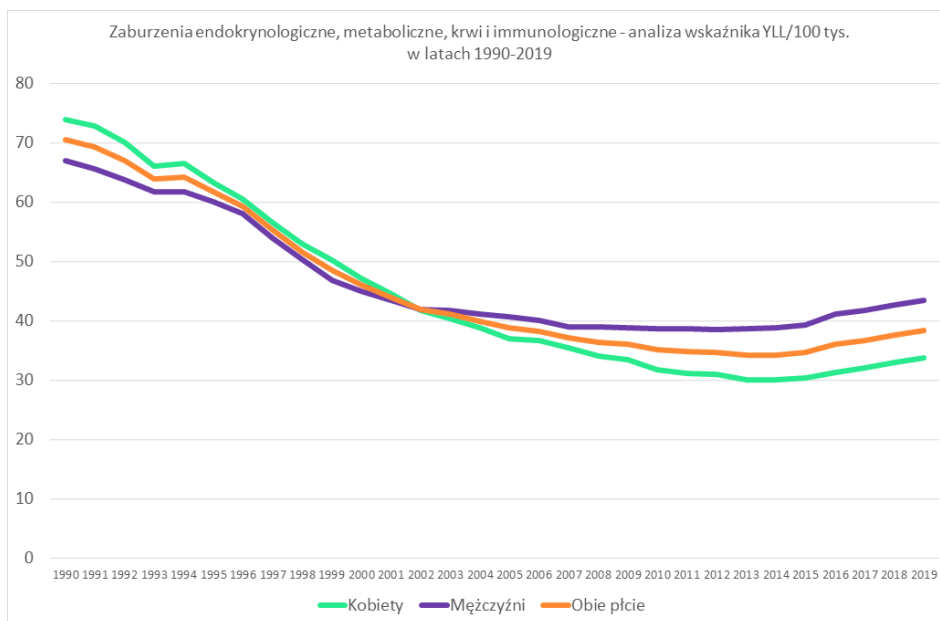


Tabela 3. Wagi niesprawności

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 podczas odpoczynku 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 Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne

	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

Opcje alternatywne wg EMA

Dla pacjentów, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del opcją alternatywną jest lek Orkambi. Jest to jednak lek, który nie jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Powoduje działania niepożądane tj. skurcz oskrzeli, zaburzenia czynności wątroby. Wykazuje również niepożądane interakcje z innymi lekami. W Polsce lek Orkambi nie jest finansowany.

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 4 wytyczne RBH 2020, PTM 2017, ECFS 2018 i CFF 2017, które wskazują w szczególności na leczenie objawowe u pacjentów z mukowiscydozą tj. stosowanie leków przeciwzapalnych, antybiotyków doustnych, antybiotyków wziewnych, leków przeciwgrzybiczych, leków mukolitycznych i rozszerzających oskrzela. Wytyczne RBH 2020, ECFS 2018 i CFF 2017 wskazują również na możliwość stosowanie terapii modulujących CFTR: iwakaftoru i lumakaftoru. Wytyczne europejskie wskazują, że terapia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem powinna być dostępna dla pacjentów z CF z mutacją 508del/508del. Natomiast wytyczne RBH 2020 wymieniają również jako alternatywę do lumakaftoru z iwakaftorem terapię tezakaftorem z iwakaftorem oraz wskazują na potencjał terapii trójskładnikowej: eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor w skojarzeniu z iwafaktorem u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 1	European Cystic Fibrosis Society, ECFS 2018, Europa Wskazania dotyczące leczenie pacjentów z mukowiscydozą: 1. Wczesne rozpoznanie i leczenie pogorszenia stanu zdrowia pacjenta: antybiotykoterapia (doustna, wziewna lub dożylna), dietoterapia, inhalacje; 2. Stosowanie terapii modulujących CFTR: iwakaftoru u pacjentów z resztkową funkcją CFTR, lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem poprawia czynność płuc i zmniejsza zaostrzenia płucne u pacjentów z homozygotyczną mutacją 508del – wytyczne wskazują, iż wstępne badania obejmowały pacjentów > 12 r.ż., ale pozytywne efekty tej terapii raportowano również u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Wytyczne wskazują, że terapia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem powinna być dostępna dla pacjentów z CF z mutacją 508del/508del. 3. Stosowanie przewlekłych terapii podtrzymujących w celu utrzymania prawidłowego funkcjonowania płuc: mukolityki (domaza alfa), hipertoniczny roztwór chlorku sodu, mannitol, antybiotykoterapia, makrolidy (azytromycyna); 4. Leczenie zapalenia dróg oddechowych – powszechnie stosowane leki przeciwzapalne, takie jak: kortykosteroidy (układowe i wziewne) nie mają udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z CF, poza leczeniem współistniejącej astmy. U pacjentów pediatrycznych z zachowaną czynnością płuc zastosowanie wysokich dawek ibuprofenu zmniejsza pogarszanie się czynności płuc.

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 2	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, PTM 2017, Polska 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, glikokortykosteroidy; 4. Antibiotyków doustnych: amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, azytromycyna, ciprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna, linezolid, metronidazol, moksyflokscacyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol + trimetoprim; 5. Antibiotyków wziewnych: tobramycyna w nebulizacji lub postać proszkowa, Promixin (Colistin), kolistymet – postać proszkowa, aztreonam lysine w nebulizacji (Cayston) oraz postaci leków przeznaczone do podawania pozajelitowego (stosowanie pozarejestacyjne): kolistymet sodowy, wankomycyna, gentamycyna, tobramycyna, ceftazydym; 6. Leków przeciwgrzybiczych: itraconazol, worikonazol, amfoterycyna.
Wytyczna kliniczna 3	Royal Brompton Hospital, RBH 2020, Wielka Brytania 1. Terapia lumakaftor+iwakaftor jest refundowana u dzieci >2 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del. W praktyce jednak terapia ta będzie stosowana u chorych w wieku 2–11 lat, ponieważ dzieci w wieku 12 lat i powyżej mogą utrzymywać terapię tezakaftor+iwakaftor, charakteryzującą się lepszym profilem bezpieczeństwa. 2. Terapia tezakaftor+iwakaftor charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do lumakaftor+iwakaftor, lecz przy lepszej tolerancji. 3. Terapia trójskładnikowa eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor posiada bardzo korzystne wyniki badań III fazy (korzyść w zakresie porównywalnym do efektu iwakaftoru u chorych z mutacjami brankowania), u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.
Wytyczna kliniczna 4	Cystic Fibrosis Foundation, CFF 2017, USA 1. Leki na mukowiscydozę obejmują modulatory CFTR i suplementy enzymatyczne, mukolityki, antybiotyki i witaminy. Zabieg ma na celu zmniejszenie objawów i zapobieganie ewentualnym długotrwałym szkodliwym skutkom ubocznym spowodowanym długotrwałym stanem zapalnym i infekcjami. Większość terapii jest objawowa, ale modulatory CFTR mogą poprawić funkcję CFTR. Dodatkowo: 1. Warunkowo rekomenduje się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u dzieci w wieku 6-11 lat z przewidywaną wartością natężoną objętością wydechową pierwszo sekundową (FEV1) 40%. 2. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u dzieci w wieku 6-11 lat z natężoną objętością wydechową pierwszo sekundową (FEV1) 40% wartości przewidywanej. 3. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u dzieci w wieku 6-11 lat z przewidywaną FEV1 wynoszącą 40%-90% lub >90%. 4. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u osób w wieku 12-17 lat z przewidywaną FEV1 40% lub 40%-90%. 5. Warunkowo rekomenduje się stosowanie iwakaftoru u osób w wieku 18 lat lub starszych z przewidywaną FEV1 40% lub 40%-90% lub >90%.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu: lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz terapia trójskładnikowa eleksakaftor z tezakaftorem i iwakaftorem.

5.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Wytyczne (RBH 2020) odnoszą się do ocenianej technologii. Wymieniają jako alternatywę do lumakaftoru z iwakaftorem terapię tezakaftorem z iwakaftorem oraz na potencjał terapii trójskładnikowej eleksakaftor+tezakaftor+iwakaftor u pacjentów z homozygotyczną mutacją F508del oraz heterozygotycznych z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji.

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 medycznych¹ 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 homozygotyczni pod względem mutacji F508del.

¹ [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.](#)

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 chorych na mukowiscydozę 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
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/063/AWA/63_AWA_OT.4231.17.2021_Symkevi_BIP_REOPTR.pdf https://stat.gov.pl/index.php

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.

6.1 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.

Badanie (EVOLVE)

Tabela 8 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.

Badanie 1	
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.	

Badanie 2		
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%).	

Badanie 3	
Nazwa badania	EVOLVE

Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, dwuramienne	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	24 tygodnie
	Liczba pacjentów	504
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	bezwzględna zmiana w ocenie domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	bezwzględna zmiana w ocenie domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 5
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 3.5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 6.5
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -0.1
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -1.6		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 1.4		
Opis	MD=5,1 (3,2;7,0), Nominalna wartość $p<0,0001\pm$	
Punkt końcowy 2	szacunkowa roczna liczba PEx	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	szacunkowa roczna liczba zaostrzenia objawów ze strony płuc
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 78
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 122
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		
Opis	Częstość względna RR=0,65 (0,48;0,88), $p=0,0054$	
Punkt końcowy 3	bezwzględna zmiana ppFEV1 zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	bezwzględna zmiana ppFEV1 w stosunku do wartości wyjściowej
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 3.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2.7
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 4
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -0.6
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.3		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0		
Opis	MD (interwencja vs komparator)= 4,0 (3,1;4,8), $p<0,0001^*$	
Punkt końcowy 4	ppFEV1 względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	ppFEV1 względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 6.3
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5.1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7.4		
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -0.5	

		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -1.7
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.6
	Opis	MD (interwencja vs komparator)= 6,8 (5,3;8,3), p<0,0001
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Ilość zdarzeń niepożądanych	
	Pierwszorządowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Ilość zdarzeń niepożądanych (odsetek pacjentów)
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 90
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 95
	Większość zaraportowanych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany, zdarzenia prowadziły do przerwania leczenia u 7 (3%) pacjentów z grupy interwencyjnej oraz u 8 (3%) pacjentów grupy PLC. Infekcyjne zaostrzenia płucne zostały odnotowane u jednej trzeciej pacjentów, 37% w grupie PLC, 30% w grupie interwencyjnej, były to najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane. Drugim pod względem częstości był kaszel występujący u 32% pacjentów z grupy kontrolnej oraz u 26% z grupy aktywnego leczenia.	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	krótki okres obserwacji	
Dodatkowe informacje dot.		
Komentarz	Badanie EVOLVE jest randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Randomizacji poddano w sumie 504 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 26,3 lat), homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (randomizacja w stosunku 1:1: 248 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, 256 pacjentów otrzymujących placebo).	

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
NICE 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/ng78	w trakcie	Ocena wstrzymana na czas gromadzenia danych klinicznych (refundacja tymczasowa). Zawiązано 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, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/	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 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.
HAS 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT1828018279.pdf	pozytywna	Poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej w populacji heterozygotycznej określony został jako umiarkowany, zaś w populacji homozygotycznej jako niewielki.
PBAC 2019 https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11833T-11834W-11854X-11863J	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

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Symkevi tezacaftor, iwacaftor w skojarzeniu z iwakaftorem we wskazaniu: leczenie pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del. 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 częstotści zaostrzeń płucnych oraz zmiany BMI/masy ciała.

11 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 odnaleziono na portalu Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) są zgodne z zawartymi w ChPL.

12 PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych(/Bibliografia)

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709847
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331662/
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099344/