



IGNORANTIA NOCET

Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o.

Warszawa, 31.01.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; ⊗ Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń; ⊗ Ocena homogeniczności i jakości informacji; ⊗ Opis analizy statystycznej; ⊗ Opis ograniczeń, podsumowania, wniosków i dyskusji; ⊗ Kontrola obliczeń.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa. ⊗ Kontrola obliczeń. ⊗ Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy. ⊗ Opracowywanie wyników.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o., która finansowała pracę. [REDACTED]

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	34
2. Metodyka.....	34
3. Przegląd systematyczny	36
3.1. Źródła danych	36
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	37
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	37
3.3.1. Strategia wyszukiwania	37
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	38
3.3.3. Badania włączone	39
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	42
3.4.1. Strategia wyszukiwania	42
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	43
3.4.3. Badania włączone	45
3.5. Ocena jakości badań.....	49
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	49
3.7. Włączone badania pierwotne	60
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	60

3.7.2. Punkty końcowe	66
3.7.3. Ocena homogeniczności	84
3.7.4. Ekstrakcja danych	84
3.7.5. Ocena jakości informacji	85
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	88
3.9. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego	92
3.9.1. Jakość życia.....	92
3.9.2. Wartość FEV1 i LCI.....	93
3.9.3. Stężenie chlorków w pocie	94
3.9.4. BMI	95
3.9.5. Zaostrzenia objawów płucnych.....	95
3.9.6. Parametry oceny funkcjonowania trzustki.....	96
3.10. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku ≥12 lat na podstawie badań randomizowanych	97
3.10.1. Jakość życia.....	97
3.10.2. Wartość FEV1	100
3.10.3. Masa ciała, BMI.....	108
3.10.4. Zaostrzenia objawów płucnych.....	111
3.11. Długoterminowa ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku ≥12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>	114
3.11.1. Jakość życia.....	115

3.11.2. Wartość FEV1	116
3.11.3. BMI	117
3.11.4. Zaostrzenia objawów płucnych.....	117
3.11.5. Wyniki dla porównania względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF.....	118
3.12. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego <i>Milla 2017</i>	119
3.12.1. Jakość życia.....	120
3.12.2. Wartość FEV1 i LCI.....	120
3.12.3. Stężenie chlorków w pocie	121
3.12.4. Masa ciała, BMI i wzrost.....	122
3.13. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem – populacja chorych w wieku od 2 do 5 lat (eksperymentalne, jednoramienne badanie <i>McNamara 2019</i>)	124
3.13.1. Wartość FEV1 i LCI.....	125
3.13.2. Stężenie chlorków w pocie	127
3.13.3. Masa ciała, BMI i wzrost.....	129
3.13.4. Parametry oceny funkcjonowania trzustki.....	131
3.13.5. Zaostrzenia objawów płucnych.....	133
3.13.6. Hospitalizacja	133
3.13.7. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym.....	134
3.13.8. Akceptowalność i smak	134

3.13.9. Stosowanie się chorych od zaleceń.....	134
3.14. Ocena skuteczności lumakافتoru w skojarzeniu z iwakaافتorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych.....	135
3.14.1. Wartość FEV1.....	135
3.14.2. Stężenie chlorków w pocie.....	138
3.14.3. BMI.....	139
3.15. Ocena bezpieczeństwa lumakافتoru w skojarzeniu z iwakaافتorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego.	140
3.15.1. Zgony.....	141
3.15.2. Ciężkie działania niepożądane.....	141
3.15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem....	142
3.15.4. Zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem.....	142
3.15.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	143
3.15.6. Zdarzenia niepożądane.....	144
3.16. Ocena bezpieczeństwa lumakافتoru w skojarzeniu z iwakaافتorem względem placebo u chorych w wieku ≥12 lat na podstawie badań randomizowanych.....	149
3.16.1. Zgony.....	149
3.16.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	150
3.16.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	151
3.16.4. Zdarzenia niepożądane.....	153
3.17. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa lumakافتoru w skojarzeniu z iwakaافتorem u chorych w wieku ≥12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>	160

3.17.1. Zgony	160
3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	161
3.17.3. Zdarzenia niepożądane	162
3.17.4. Zmiana ciśnienia krwi	166
3.18. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego	167
3.18.1. Zgony	168
3.18.2. Działania niepożądane	168
3.18.3. Zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem	168
3.18.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	169
3.18.5. Zdarzenia niepożądane	170
3.18.6. Zmiana ciśnienia krwi	172
3.19. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem – populacja chorych w wieku od 2 do 5 lat (eksperymentalne, jednoramienne badanie <i>McNamara 2019</i>)	172
3.19.1. Zgony	173
3.19.2. Ciężkie działania niepożądane	173
3.19.3. Działania niepożądane	174
3.19.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	174
3.19.5. Zdarzenia niepożądane	175
3.19.6. Stężenie kreatyniny i inne parametry laboratoryjne	179
3.20. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	180

3.20.1. Zgony	180
3.20.2. Przeszczepienie płuc.....	180
3.20.3. Działania niepożądane	181
3.20.4. Zdarzenia niepożądane	182
3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	184
3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	185
3.22.1. FDA 2018.....	186
3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	192
3.22.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	201
3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	203
4. Ograniczenia.....	204
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	207
6. Dyskusja	223
7. Załączniki	231
7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania LUM+IWA vs PLC	231
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	233
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	236
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	237
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	238
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	241
7.6.1. Ratjen 2017.....	241

7.6.2. TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015, Elborn 2016).....	243
7.6.3. PROGRESS (Konstan 2017).....	248
7.6.4. Milla 2017.....	252
7.6.5. McNamara 2019.....	254
7.6.6. Jennings 2017.....	257
7.6.7. Hubert 2017	259
7.6.8. Graeber 2018.....	260
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	263
7.7.1. I etap.....	263
7.7.2. II etap.....	263
7.8. Skale oceny jakości badań.....	265
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	271
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	272
8. Spis tabel	274
9. Spis rysunków	282
10. Bibliografia.....	283

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CF	ang. <i>cystic fibrosis</i> – zwłóknienie torbielowate, mukowiscydoza
CFF	ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> – amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy
CFQ-R	ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> – mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP	cytochrom P450
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEF ₂₅	ang. <i>forced expiratory flow at 25% of the pulmonary volume</i> – natężony przepływ wydechowy na poziomie 25% natężonej pojemności życiowej
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GLI	ang. <i>Global Lungs Initiative</i> – globalna inicjatywa na rzecz chorób płuc
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Skrót	Rozwinięcie
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>Interactive Web Response System</i> – internetowy system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej
IWA	iwakaftor
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LCI (LCI _{2,5} , LCI _{5,0})	ang. <i>lung clearance index</i> – indeks klirensu płuc; liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5 lub 5% stężenia początkowego
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
LUM	lumakaftor
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MMRM	ang. <i>mixed-effects model for repeated measures</i> – model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
ppFEV1	ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i> – przewidywana nasilona objętość wydechu w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
PSM	ang. <i>propensity score matching</i> – analiza oparta o dokładne dopasowanie według cech, mająca na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z chorych w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VC _{max}	ang. <i>maximal vital capacity</i> – maksymalna pojemność życiowa (objętość powietrza, jaką można wprowadzić do płuc od poziomu maksymalnego wydechu do poziomu maksymalnego wdechu) uzyskana w czasie pomiaru
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Orkambi® (LUM + IWA, lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy (złóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (gen kodujący białko błonowe CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Jako alternatywne postępowanie medyczne, szczegółowo opisane w *Analizie problemu decyzyjnego*, stanowiącej integralną część raportu, należy wskazać **brak leczenia przyczynowego i stosowanie w zależności od potrzeb leczenia objawowego**. Dla uproszczenia dalszej części analiz jako komparator będzie wskazywane **leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb (opisywane jako BSC, ang. *best supportive care*)**:

- ⊗ antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego patogenu);
- ⊗ leki mukolityczne (m.in. dornaza alfa i hipertoniczny roztwór chlorku sodu);
- ⊗ leki rozszerzających oskrzela (m.in. beta-2-mimetyki);
- ⊗ leki przeciwzapalne (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub kortykosteroidy);
- ⊗ leki przeciwgrzybicze;
- ⊗ leczenie żywieniowe;
- ⊗ enzymy trzustkowe (u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki);
- ⊗ inne leki stosowane w ramach terapii powikłań i chorób współtowarzyszących w CF.

Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do ocenianej technologii medycznej leki te jedynie łagodzą objawy choroby, ale nie leczą przyczyny mukowiscydozy.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 9 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. *Arends 2015, Deeks 2016, McColley 2016, Petit 2012, Quon 2016, CFF¹ 2018, Southern 2018, Talamo Guevara 2017, Wu 2019*). Mimo, że do niniejszego raportu włączono publikacje wtórne spełniające kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania (przeszukiwanie badań pierwotnych), gdyż w odnalezionych przeglądach systematycznych przeszukiwanie baz przeprowadzono kilka miesięcy temu (np. w październiku 2018 r. w przeglądzie *Wu 2019*), dlatego odnalezione przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w uwzględnionych publikacjach oceniano tylko wybrane punkty końcowe, co również może ograniczyć wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej interwencji.

W kolejnym etapie przeglądu systematycznego odnaleziono następujące badania:

- ⊕ randomizowane badanie *Ratjen 2017* przeprowadzone w populacji chorych w wieku 6-11 lat porównujące LUM+IWA względem PLC;
- ⊕ randomizowane badanie *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, w którym LUM+IWA porównywano względem PLC w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat (publikacja *Wainwright 2015* uzupełniona o wyniki dla podgrupy chorych wyodrębnionych ze względu na funkcję płuc przedstawione w publikacji *Elborn 2016*);

¹ ang. *Cystic Fibrosis Foundation* – amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy

- ⊕ randomizowane badanie *PROGRESS* (publikacja *Konstan 2017*), stanowiące fazę przedłużoną badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*;

We włączonych do analizy badaniach, w których porównywano LUM+IWA względem PLC, chorzy w obu grupach mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające. Dla uproszczenia przyjęto, iż w badaniach tych wykonano porównanie z PLC, jednak należy pamiętać, iż w badaniach tych przeprowadzono porównawczą ocenę LUM+IWA+BSC względem PLC+BSC

Dodatkowo, do analizy włączono badania jednoramienne: eksperymentalne, jednoramienne, otwarte badanie *McNamara 2019*, w którym uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku 2-5 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, badanie *Milla 2017* wraz z suplementem dla populacji chorych w wieku 6-11 lat oraz badania obserwacyjne, na podstawie których możliwa była skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa LUM+IWA (ang. *real-world data* – dane rzeczywiste): badanie *Jennings 2017*, w którym brali udział chorzy na CF w wieku ≥ 12 lat, badanie *Hubert 2017*, dotyczące populacji chorych dorosłych z FEV1 <40% wartości należnej oraz badanie *Graeber 2018*, przeprowadzone w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat.

Dodatkowo, wyniki z badań *Ratjen 2017*, *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, *McNamara 2019* oraz *Milla 2017* uzupełniono o dane z publikacji *EMA² 2015*, *EMA 2017*, *EMA 2017a*, *EMA 2018*, *ChPL³ Orkambi[®]*, i/lub o dane dostarczone przez Zamawiającego.

W analizie uwzględniono także dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. *ChPL Orkambi[®]*, dokument *FDA⁴ 2018* oraz dane dla LUM+IWA zamieszczone w bazach *ADRReports⁵* oraz *WHO UMC⁶*.

² ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

³ Charakterystyka Produktu Leczniczego

⁴ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

⁵ ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

⁶ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Skuteczność

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego

Na podstawie badania *Ratjen 2017* w czasie 24 tygodni, w grupie LUM+IWA oraz w grupie PLC odnotowano znamienne statystycznie wzrost jakości życia ocenianej na podstawie oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R⁷. Co istotne, biorąc pod uwagę, iż MCID⁸ dla tej wartości wynosi 4 punkty, w grupie chorych stosujących LUM+IWA zmianę tą należy także uznać za istotną klinicznie. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do bezwzględnych zmian wartości LCI_{2,5}, LCI_{5,0}⁹ oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1¹⁰. Ponadto, bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} oraz względna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych były także znamienne statystycznie w grupie badanej (na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania).

W grupie LUM+IWA zaobserwowano znamienne statystycznie zmiany względem wartości początkowych (ocenione na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania) w odniesieniu do średniej zmiany stężenia chlorków w pocie w dniu 15. i 24. tyg. Ponadto, istotne statystycznie były także różnice między grupą badaną a kontrolną, wskazując na korzyść terapii LUM+IWA.

Odnotowano istotny statystycznie wzrost BMI¹¹ względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. badania w grupie chorych stosujących LUM+IWA oraz w grupie PLC. Zmiany te były także istotne klinicznie (MCID=0,3). W grupie badanej znamienne statystycznie była także zmiana

⁷ ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie

⁸ ang. *minimal clinically important difference* – minimalna klinicznie istotna różnica

⁹ ang. *lung clearance index* – indeks klirensu płuc, liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5 lub 5% stężenia początkowego

¹⁰ ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second* – przewidywana nasiloną objętość wydechowa w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach

¹¹ ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

współczynnika *z-score* dla stosunku BMI i wieku. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między analizowanymi grupami.

W czasie 24 tygodni badania zaostrzenia objawów płucnych odnotowano u podobnego odsetkach chorych w obu grupach. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

W grupie LUM+IWA stwierdzono znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu ≥ 15 $\mu\text{g/g}$, w podgrupie chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu < 15 $\mu\text{g/g}$ na początku badania niż w grupie PLC.

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań randomizowanych

W analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z *ChPL Orkambi®*, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.

W czasie 24 tygodni badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do bezwzględnej zmiany objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wykazano dla podgrupy chorych z ppFEV1 ≥ 40 punktów procentowych w chwili rozpoczęcia badania. Zmiany względem wartości początkowych w grupie LUM+IWA w badaniu *TRANSPORT* i metaanalizie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* można uznać za istotne klinicznie (MCID dla oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wynosi 4 punkty).

Wyniki badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz przeprowadzonej metaanalizy wskazują na istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA w odniesieniu do bezwzględnej i względnej zmiany wartości ppFEV1 (wyniki dla populacji ogółem i większości analizowanych podgrup). Ponadto, stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$, w grupie

LUM+IWA w populacji ogółem¹². Wzrost ppFEV1 $\geq 5\%$ obserwowano także u większej części analizowanych podgrup.

[REDAKOWANE]. Ponadto, w czasie 24 tygodni trwania badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* obserwowano stabilny wzrost BMI, dla którego różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA wykazano w badaniu *TRANSPORT* oraz w metaanalizie obu badań. W przypadku metaanalizy, podobne wyniki uzyskano także w przypadku większości analizowanych podgrup. Różnice między grupami w badaniu *TRANSPORT* oraz w metaanalizie obu badań w przypadku wyników dla podgrup z ppFEV1 w czasie badań przesiewowych ≥ 75 punktów procentowych oraz z ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania < 40 i > 85 punktów procentowych można również uznać za istotne klinicznie, gdyż MCID dla tego punktu końcowego wynosi 0,3.

W 24. tygodniu odsetek chorych, u których nie wystąpiły zaostrzenia objawów ze strony układu oddechowego był znacząco wyższy u chorych otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, w porównaniu do grupy placebo. W przypadku badań *TRAFFIC*, *TRANSPORT* oraz ich metaanalizy obserwowano klinicznie i statystycznie istotną redukcję zaostrzeń objawów płucnych definiowanych zgodnie z protokołem badań, wskazującą na korzyść grupy badanej¹³. Podobne wyniki uzyskano także dla większości analizowanych podgrup. Metaanaliza wykazała, iż wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych był niższy w grupie LUM+IWA niż w grupie PLC o 39%. Ponadto, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na przewagę LUM+IWA w odniesieniu do występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji (zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 61% w porównaniu do placebo), dożylniej antybiotykoterapii (zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 56% w porównaniu do placebo) [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] W obu badaniach, w czasie 24 tyg. zaobserwowano zarówno redukcję liczby i ryzyka

¹² według autorów publikacji *Wainwright 2015*, wyniki dot. zmiany wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* nie zostały uznane za statystycznie istotne według analizy hierarchicznej dla pojedynczych badań

¹³ według autorów publikacji *Wainwright 2015*, wyniki dot. zaostrzeń objawów płucnych w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* nie zostały uznane za statystycznie istotne według analizy hierarchicznej dla pojedynczych badań

wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych (w tym wymagających hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii), jak również redukcję czasu ich trwania.

Długoterminowa ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Znamienną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano w analizie dla 72 tyg. badania (podstawowa analiza skuteczności) u chorych z obu podgrup (chorych z grupy PLC \rightarrow LUM+IWA oraz chorych z grupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA). W obu grupach aż do tygodnia 96. badania *PROGRESS* średni wynik dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R utrzymywał się powyżej wartości początkowej wykazanej przed rozpoczęciem leczenia (analiza wrażliwości). Zmiana w stosunku do wartości początkowych nie była jednak statystycznie istotna u chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA. W podgrupie LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA w czasie 72 tyg. badania uzyskano wynik istotny klinicznie (MCID=4 punkty).

W czasie 72 tyg. badania *PROGRESS* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w obu analizowanych podgrupach. W przypadku podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA zmiana ta była istotna statystycznie. Wzrost tych wartości wykazano także w analizie wrażliwości dla 96 tyg. badania. Nie były one jednak znamienne statystycznie.

Zarówno w podstawowej analizie skuteczności, jak i w analizie wrażliwości odnotowano znamienne statystycznie i klinicznie (MCID=0,3), postępujący wzrost BMI względem wartości początkowych. Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku analizy zmian BMI wyrażonych jako *z-score* w podgrupie chorych w wieku < 20 lat.

Roczny wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych w czasie 96 tygodni badania pozostał niższy w podgrupach LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA oraz PLC \rightarrow LUM+IWA niż u chorych stosujących PLC w czasie trwania badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych obserwowana podczas długotrwałego leczenia była podobna w obu podgrupach i podobna do częstości obserwowanej w grupie przyjmującej LUM+IWA w trakcie trwania badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*. Podobnie, w przypadku zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii, wskaźnik występowania zaostrzeń utrzymywał się na niskim poziomie w trakcie badania *PROGRESS* w porównaniu ze wskaźnikami zaostrzeń u chorych stosujących PLC podczas badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Wyniki dla porównania względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF

W ramach badania *PROGRESS* przedstawiono dodatkowe wyniki przeprowadzonej analizy PSM¹⁴. Jej celem była ocena wpływu LUM+IWA na czynność płuc i stan odżywienia u chorych z badania *PROGRESS* w porównaniu z kohortą kontrolną, wyodrębnioną przy zastosowaniu metody PSM spośród chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR zarejestrowanych w latach 2012-2014 w rejestrze fundacji zajmującej się terapią chorych na CF w Stanach Zjednoczonych.

Do analizy zmian (ang. *rate of change analysis*) wykonanej przy użyciu metody PSM włączono 455 chorych otrzymujących LUM+IWA w ramach badania *PROGRESS*, którzy zostali dopasowani w stosunku 1:5 do 1588 chorych z kohorty kontrolnej wyodrębnionej z rejestru amerykańskiego. Grupy były dobrze dopasowane względem pod charakterystyki wyjściowej. Średnia początkowa wartość ppFEV1 wynosiła 59,8 (SD: 13,8) punktów procentowych w grupie LUM+IWA oraz 61,8 (SD: 16,3) w dobranej grupie kontrolnej. Dla chorych z badania *PROGRESS* analizę rozpoczęto od momentu znacznej poprawy wartości ppFEV1 związanej z rozpoczęciem terapii LUM+IWA, przez wykluczenie danych z pierwszych 21 dni aktywnego leczenia. Oszacowany roczny wskaźnik spadku czynności płuc wyniósł -1,33 punkty procentowe (95% CI: -1,80; -0,85) u chorych leczonych LUM+IWA i był on istotnie statystycznie niższy niż w kohorcie kontrolnej (-2,29 (95% CI: -2,56; -2,03) punkty procentowe; $p < 0,001$). Odpowiada to 42% redukcji wskaźnika spadku ppFEV1 u chorych leczonych LUM+IWA w porównaniu z kohortą kontrolną (zmiana na korzyść dla grupy LUM+IWA). Podobne wyniki wykazano w analizie wrażliwości. Analiza tempa zmian współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku wykazała wzrost współczynnika *z-score* u chorych leczonych LUM+IWA oraz spadek w kohorcie kontrolnej. W obu grupach zaobserwowano natomiast wzrost szacowanego wskaźnika zmian BMI, jednak u chorych leczonych LUM+IWA był on większy niż w kohorcie kontrolnej.

¹⁴ ang. *propensity score matching* – analiza oparta o dokładne dopasowanie według cech, mająca na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z chorych w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W czasie 24 tygodni badania *Milla 2017* odnotowano istotną statystycznie i klinicznie (MCID=4 punkty) poprawę jakości życia ocenianej na podstawie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R. Zaobserwowano także pozytywny trend odnośnie oceny satysfakcji chorych z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM¹⁵.

W czasie 24 tygodni badania zaobserwowano wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC¹⁶ i FEV1/FVC. Większość tych zmian utrzymywała się także do 26. tyg. badania. Odnotowano także istotny statystycznie spadek wartości LCI_{2,5}. W przypadku ppFEV1 zaobserwowano istotną statystycznie redukcję wartości w tygodniu 26. względem 24.

Zaobserwowano także istotny statystycznie spadek stężenia chlorków w pocie o 24,8 mmol/l w czasie 24 tygodni. W 26 tygodniu, 2 tygodnie po zakończeniu leczenia, wartość ta powróciła do wartości z początku badania. Odpowiedź na leczenie definiowaną jako obniżenie stężenia chlorków w pocie >15 mmol/l uzyskało 80,4% chorych.

W czasie 24 tygodni trwania badania *Milla 2017* odnotowano znamienne statystycznie wzrost masy ciała i BMI wyrażonych w postaci kg lub kg/m² oraz współczynników *z-score*, a także wzrostu wyrażonego w cm. Zmiany te utrzymywały się aż do 26. tygodnia badania. Bezwzględna zmianę BMI wyrażoną w kg/m² można również uznać za istotną klinicznie, gdyż MCID dla tego punktu końcowego wynosi 0,3.

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 2-5 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 średnio o 0,5 punktu procentowego oraz spadek LCI_{2,5} średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej u chorych stosujących terapię LUM+IWA. Wyższa wartość ppFEV1 oraz niższa wartość LCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc. Według p-wartości przedstawionej przez autorów badania, bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} względem wartości początkowej nie była jednak istotna statystycznie. Należy jednak pamiętać, iż w analizowanej grupie

¹⁵ ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia

¹⁶ ang. *forced vital capacity* – natężona pojemność życiowa

chorych z uwagi na ich wiek, choroba mogła nie być na tyle zaawansowana by możliwe było wykazanie znaczących zmian wartości $LCI_{2,5}$, pozwalających na odnotowanie istotnej statystycznie różnicy.

W czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* średnie stężenie chlorków w pocie u chorych stosujących terapię LUM+IWA z wartości 105,8 mmol/l uległo redukcji do wartości 74,4 mmol/l. Spośród 56 chorych, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli podwyższone stężenie chlorków w pocie (≥ 60 mmol/l), u 14,3% chorych w 24. tygodniu uzyskano redukcję do pośredniego poziomu stężenia chlorków w pocie (od ≥ 30 do < 60 mmol/l). Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej odnotowana w 24. tygodniu badania *McNamara 2019* wynosiła -31,7 mmol/l. Według p-wartości wskazanej przez autorów badania bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej po 24 tyg. leczenia była istotna statystycznie.

W czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano wzrost masy ciała średnio o 1,4 kg, wzrost wartości BMI średnio o 0,27 kg/m^2 i zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm. Wartości współczynników z-score dla stosunków masy ciała, BMI, wzrostu względem wieku wzrosły odpowiednio o 0,26, 0,29 i 0,09 punktów. Wszystkie zaobserwowane zmiany po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych dla parametrów odnoszących się do masy ciała, wzrostu i BMI były istotne statystycznie (według p-wartości wskazanych przez autorów badania). Ponadto, bezwzględna zmiana BMI była także istotna klinicznie (MCID=0,3).

W czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano także znamienne statystycznie (według p-wartości podanej przez autorów badania) zmianę parametrów funkcjonowania trzustki tj. stężenia elastazy-1 w stolcu i stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu.

Zaostrzenia objawów płucnych w ciągu 24 tygodni badania *McNamara 2019* zaobserwowano u 18 (30%) chorych.

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

W badaniu *Jennings 2017*, trwającym maksymalnie 47 tyg. odnotowano wzrost średniej wartości ppFEV1 o 0,11%. Nie był on istotny statystycznie. Z kolei, w badaniu *Graeber 2018* zaobserwowano znamienne statystycznie poprawę ppFEV1 o 2,27 punkty procentowe. W badaniu tym odnotowano także istotny statystycznie wzrost wartości FEV1 wyrażonej

w litrach oraz wartości VC_{max}^{17} i FEF_{25}^{18} . Znamiennej statystycznie spadek stwierdzono jedynie w przypadku $FEV1/VC_{max}$. W czasie 13 tygodni badania *Hubert 2017* odnotowano znamiennej statystycznie wzrost bezwzględnej wartości ppFEV1 w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych z ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania wynoszącym ≤ 30 punktów procentowych. W podgrupie tej zmiana ta była także istotna klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych).

W badaniu *Graeber 2018* u wysokiego odsetka chorych (40,4% chorych) odnotowano zmianę wartości ppFEV1 od 0 do 5 punktów procentowych (zdarzenie korzystne). W badaniu *Hubert 2017* u ponad 30% chorych odnotowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$. Z kolei, wzrost wartości ppFEV1 $\geq 10\%$ wystąpił u ok. 14% chorych z populacji ogółem, u ok. 29% chorych z ppFEV1 ≤ 30 punktów procentowych oraz ok. 4% chorych z ppFEV1 wynoszącym 31-40 punktów procentowych na początku badania.

W badaniu *Graeber 2018* odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia chlorków w pocie o 17,8 mmol/l. W badaniu tym u większości chorych zaobserwowano zmiany stężenia chlorków w pocie w zakresach od -20 do -10 mmol/l (30,8% chorych) oraz od -30 do -20 mmol/l (26,9% chorych).

W badaniu *Graeber 2018* odnotowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3) wzrost BMI o 0,3 kg/m². W badaniu *Hubert 2017* zaobserwowano wzrost BMI, natomiast zmiana ta nie była znamienna statystycznie, ani w populacji ogółem, ani w analizowanych podgrupach. W badaniu *Graeber 2018* u większości chorych zaobserwowano zmiany BMI z zakresu od 0 do -0,5 kg/m² (36,5% chorych).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego

W czasie 24 tygodni trwania badania *Ratjen 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych).

¹⁷ ang. *maximal vital capacity* – maksymalna pojemność życiowa (objętość powietrza, jaką można wprowadzić do płuc od poziomu maksymalnego wydechu do poziomu maksymalnego wdechu) uzyskana w czasie pomiaru

¹⁸ ang. *forced expiratory flow at 25% of the pulmonary volume* – natężony przepływ wydechowy na poziomie 25% natężonej pojemności życiowej

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u podobnego, niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie.

Wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako ciężkie zdarzenie niepożądane możliwie związane z badanym lekiem oraz zdarzenie niepożądane możliwie związane z badanym lekiem odnotowano odpowiednio u 2 (2,0%) chorych z grupy placebo oraz u około 10% chorych z grupy badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 12,6% chorych z grupy badanej i 10,9% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, zdarzeń związanych z układem oddechowym ogółem oraz wzrostu aktywności aminotransferaz.

Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 95% chorych z grupy badanej i 97% chorych z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania lub zaprzestania stosowania leku także obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne (43%) do umiarkowanego (48%). Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany w grupie badanej był kaszel i infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, natomiast w grupie PLC kaszel i gorączka. Jedynym zdarzeniem niepożądany, co do którego odnotowano znamieną statystycznie różnicę między grupami był wzrost produkcji płwociny obserwowany częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Ponadto, nie odnotowano znaczących zmian w stosunku do oceny parametrów życiowych, w tym. ciśnienia krwi u chorych z grupy LUM+IWA w porównaniu z grupą PLC.

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań randomizowanych

W czasie 24 tygodni trwania badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane związane, możliwe związane lub o nieznanej (brakującej) kategorii odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu badaniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (wynik metaanalizy).

Odnotowano znamiennej statystyczną różnicę wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy) oraz infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych (wynik metaanalizy) w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu badaniach (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania leku i zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia (wyniki metaanalizy). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku występowały ze zbliżoną częstością w badaniu *TRAFFIC*. W badaniu *TRANSPORT* odnotowano je znamiennej statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Metaanaliza obu badań nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych oraz zdarzenia należące do kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA odnotowano w przypadku występowania infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, kaszlu (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy), niedrożności nosa (wynik dla badania *TRAFFIC* i metaanalizy), wzrostu produkcji płwociny (wynik dla badania *TRANSPORT*), bólu brzucha (wynik dla badania *TRAFFIC*) oraz stężenia bilirubiny wynoszącego $>1,5$ do $\leq 2 \times$ GGN¹⁹ (wynik dla metaanalizy). Z kolei, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych (wyniki dla metaanalizy), duszności (wynik dla badania *TRANSPORT*) oraz nudności (wynik dla badania *TRANSPORT*).

¹⁹ górna granica normy

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Wśród chorych z grupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA zaobserwowano 2 zgony. Żaden z nich nie został uznany za związany z badanym lekiem. U chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W czasie 96 tygodni badania *PROGRESS* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA. Najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych (łącznie w obu podgrupach u ok. 33% chorych), krwioplucie oraz zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (oba zdarzenia wystąpiły u ok. 3% chorych łącznie w obu podgrupach). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano z częstością mniejszą niż 2% chorych.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u wszystkich chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA oraz 97,9% chorych z podgrupy LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *PROGRESS* były infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, kaszel, wzrost produkcji płwociny i krwioplucie. Zdarzenia te wystąpiły łącznie w obu podgrupach odpowiednio u około 65%, 44%, 22% oraz 20% chorych stosujących LUM+IWA. Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem obserwowano częściej w grupie PLC \rightarrow LUM+IWA niż LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA. Zdarzenia niepożądane miały stopień nasilenia od łagodnego po umiarkowane.

Obserwowane wzrosty aktywności AIAT (aminotransferaza alaninowa) lub AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) były przejściowe i żadnemu z nich nie towarzyszył wzrost stężenia bilirubiny. Nie odnotowano natomiast żadnych istotnych klinicznie zmian w przypadku przedłużonej ekspozycji na LUM+IWA w odniesieniu do innych wyników badań laboratoryjnych, elektrokardiograficznych, czy pomiarach czynności życiowych.

Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem oddechowym wynosił w podgrupie PLC \rightarrow LUM+IWA średnio 116,0 dni, a w grupie LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA 160,7 dni. Z kolei czas trwania tych zdarzeń wynosił odpowiednio 22,7 i 29,5 dni (średnie). Zgodnie z obserwacjami z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, zdarzenia związane z układem oddechowym u chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA, najczęściej występowały podczas rozpoczynania leczenia i zwykle ustępowały w ciągu 2 tygodni.

W badaniu *PROGRESS* zaobserwowano wzrost ciśnienia skurczowego krwi o średnio 5,1 mmHg w podgrupie PLC → LUM+IWA oraz 5,9 mmHg w podgrupie LUM+IWA → LUM+IWA. Odnotowano także wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi w podgrupach PLC → LUM+IWA oraz LUM+IWA → LUM+IWA o odpowiednio 4,1 i 4,4 mmHg (średnie).

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W czasie 24 tygodni badania *Milla 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Działania niepożądane tj. wzrost aktywności aminotransferaz i wysypkę odnotowano u pojedynczych (1,7%) chorych w badaniu.

Łącznie w badaniu u 31% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem. Były to kaszel, wzrost produkcji płwociny, wzrost aktywności aminotransferaz oraz zaparcie.

Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 4 (6,9%) chorych, u 2 (3,4%) chorych były to infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, a u pozostałych chorych odnotowano niedrożność jelit i wzrost aktywności aminotransferaz. U 2 (3,4%) chorych konieczne było przerwanie stosowania leku do czasu ustąpienia objawów.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u ok. 95% chorych. Miały one najczęściej nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zaobserwowano ogółem u 2 (3,4%) chorych, a zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku u 6 (10,3%) chorych. Najczęściej obserwowano kaszel, niedrożność nosa, infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych i ból głowy. Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem, które stanowiły w badaniu zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, odnotowano łącznie u 4 (6,9%) chorych. Wszystkie z nich miały łagodny stopień nasilenia. W trakcie badania nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w odniesieniu do wyników badań chemicznych, hematologicznych i krzepliwości krwi, analizy moczu, pulsoksymetrii, badań elektrokardiograficznych, spirometrycznych, czy badań oftalmologicznych.

W badaniu odnotowano wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Nie zaobserwowano natomiast zdarzeń niepożądanych związanych ze zmianą ciśnienia krwi lub nadciśnieniem.

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 2-5 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W badaniu *McNamara 2019* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie działania niepożądane w czasie 26 tygodni obserwacji wystąpiły u 1 (1,7%) chorego stosującego terapię LUM+IWA w badaniu *McNamara 2019*. Działania niepożądane wystąpiły zaś u 3,3% chorych stosujących terapię LUM+IWA.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano ogółem u 4 chorych stosujących terapię LUM+IWA. Były to zaostrzenia objawów płucnych związane z zakażeniem u 2 (3,3%) chorych i wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz zaparcia (po 1 chorym).

Zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 98,3% chorych. Najczęściej u chorych stosujących terapię LUM+IWA obserwowano kaszel (63% chorych), wymioty i gorączkę (po około 28% chorych). Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym (nieprawidłowości w oddychaniu, czy duszność) odnotowano łącznie u 10,0% chorych, a zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze wzrostem aktywności aminotransferaz zaobserwowano łącznie u 13,3% chorych. Jak wskazali autorzy publikacji *McNamara 2019* większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

W badaniu *Hubert 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ani przeszczepienia płuc.

W badaniu *Jennings 2017* działania niepożądane odnotowano łącznie u 39,7% chorych, przy czym 82,2% spośród tych działań było związanych z układem oddechowym (ucisk lub dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel).

W badaniu *Hubert 2017* zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 64,2% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku odnotowano u 28,3% chorych. Najczęściej obserwowano zdarzenia związane z układem oddechowym (50,9% chorych), tj. nieprawidłowości w oddychaniu, duszność, czy wzmożony kaszel. Jak wskazują autorzy badania, większość zdarzeń związanych z układem oddechowym pojawiła

się w trakcie pierwszych 2 dni leczenia i ustąpiła lub uległa redukcji w ciągu kilku dni do miesiąca.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W otrzymanym od Zamawiającego dokumencie PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa) przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii LUM+IWA. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W *ChPL Orkambi®* zamieszczono informacje, że stosowanie LUM+IWA może być związane m.in. z wystąpieniem objawów ze strony układu oddechowego, głównie u chorych z ppFEV1 <40, podwyższeniem ciśnienia, zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT, czy występowaniem zaćmy. Ponadto, lumakaftor i iwakaftor mogą wchodzić w interakcje z induktorami CYP3A²⁰, dlatego ich równoczesne stosowanie nie jest wskazane. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono: zapalenie jamy nosowej i gardła, ból i zawroty głowy, ból jamy

²⁰ cytochrom P450

ustnej i gardła, niedrożność nosa, duszność, mokry kaszel, wzmożone wydzielanie płwociny, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, biegunkę, nudności, czy obecność bakterii w płwocinie.

Profil bezpieczeństwa LUM+IWA przedstawiony w ADRReports i WHO UMC jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych.

WNIOSKI

Mukowiscydoza jest chorobą rzadką, wielonarządową, stanowiącą istotny problem kliniczny. Jak podesłono w *Analizie problemu decyzyjnego* objawy kliniczne mukowiscydozy są wielonarządowe i obejmują m.in. objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. W zaostrzeniach choroby oskrzelowo-płucnej następuje znaczące pogorszenie stanu chorego związane w dużej mierze z nasileniem kaszlu, zwiększeniem ilości wykrztuszanej wydzieliny, progresją zmian zapalnych i osłuchowych oraz występuje zwiększona częstość hospitalizacji. Z czasem kolejne zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej mogą prowadzić do niewydolności oddechowej, nadciśnienia płucnego i niewydolności prawokomorowej serca. W przypadku układu pokarmowego najczęściej dotkniętym chorobowo organem jest trzustka, w której dochodzi do czopowania przewodów gęstą wydzieliną, a w konsekwencji tego następuje utrata zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki prowadząca do zaburzeń trawienia i wchłaniania poszczególnych składników pokarmowych. Niedożywienie występuje u 85% chorych na CF.

Obecnie mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną, a mediana wieku w momencie zgonu w Polsce wynosi jedynie ok. 24 lata, co w odniesieniu do krajów Europy Zachodniej jest wynikiem niemal dwukrotnie niższym. Terminalny charakter mukowiscydozy lub występowanie nagłych objawów, związanych z ryzykiem utraty życia, jak również świadomość braku dostępu do skutecznej terapii mogą wywoływać u chorego nasilone lęku, zaburzenia adaptacyjne. Terapie dostępne dla chorych w Polsce nie wpływają na przyczynę choroby, a jedynie łagodzą jej objawy lub działają na choroby towarzyszące. **W związku z tym u chorych z mukowiscydozą istnieje wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie, które wpływają na przyczynę choroby a nie tylko łagodzą objawy mukowiscydozy.**

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego należy podkreślić, że choroba nie wpływa wpływa nie tylko na pogorszenie jakości życia dzieci, lecz także całych rodzin. Rodzice dzieci, podkreślają, że problemem są uporczywe objawy choroby, które uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie chorego, są przyczyną częstych wizyt w szpitalach i konieczności zażywania licznych leków. Ponadto, prowadzą do wycofania społecznego chorych, którzy nie

mogą normalnie uczęszczać do szkoły, czy czynnie uczestniczyć w życiu towarzyskim. Chorzy i ich opiekunowie żyją w ciągłym lęku, obawiają się pogorszenia stanu chorych, który może zakończyć się zgonem. W stanach skrajnych, stres nasila oczekiwanie na przeszczepienie narządów, które w Polskich warunkach zdarza się dość rzadko. Warto również podkreślić, iż mukowiscydoza stanowi istotne obciążenie finansowe. Opiekunowie nierzadko zmuszeni są do nieustannej opieki nad chorym, co uniemożliwia im podjęcie pracy zawodowej. **Przeprowadzanie codziennej fizjoterapii układu oddechowego jest nie tylko czasochłonne, ale wymaga zastosowania kosztownego sprzętu rehabilitacyjnego (inhalatorów, nebulizatorów, sprzętu do drenażu oskrzeli itp.). Duży problem stanowi nadal niewystarczająca liczba ośrodków leczenia chorych dorosłych.**

Jedną z substancji czynnych leku Orkambi®, lumakaftor, zwiększa liczbę białek CFTR na powierzchni komórki, a druga, iwakaftor, zwiększa aktywność wadliwego białka CFTR. Działania te powodują rozrzedzenie śluzu i soków trawiennych. **Produkt leczniczy Orkambi® jest jedynym dostępnym na rynku lekiem działającym na przyczynę mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Nie istnieje zatem żadna inna terapia, porównywalna do wnioskowanej interwencji pod względem mechanizmu działania, tj. bezpośrednio wpływająca na przyczynę choroby. Biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza należy do grupy chorób rzadkich, jej przebieg jest progresywny, a charakter nieuleczalny, jak również innowacyjność oraz udokumentowaną skuteczność kliniczną analizowanego leku, produkt leczniczy Orkambi® należy określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie dla chorych na mukowiscydozę i tak samo powinien być traktowany przez decydentów w całym procesie podejmowania decyzji refundacyjnej.**

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii LUM+IWA względem PLC²¹ u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Dodatkowo w raporcie uwzględniono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badań jednoramiennych oraz wyniki z fazy przedłużonej badań randomizowanych. Przedstawiono także dodatkową ocenę bezpieczeństwa LUM+IWA. Chorzy uczestniczący w tych badaniach odpowiadają

²¹ We włączonych do analizy badaniach, w których porównywano LUM+IWA względem PLC, chorzy w obu grupach mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające. Dla uproszczenia w poniższych rozdziałach przyjęto, iż w badaniach tych wykonano porównanie z PLC, jednak należy pamiętać, iż w badaniach tych przeprowadzono porównawczą ocenę LUM+IWA+BSC względem PLC+BSC.

wnioskowanej populacji docelowej, dlatego też analizowaną w odnalezionych badaniach populację można uznać za reprezentatywną.

Analiza skuteczności LUM+IWA względem PLC wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych (poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany LCI_{2,5}, LCI_{5,0} oraz zmiany ppFEV₁, zmiany stężenia chlorków w pocie, czy zmiany BMI).

Dane dotyczące skuteczności praktycznej (ang. *real-world data* – dane rzeczywiste) pochodzące z badań obserwacyjnych stanowią ważne uzupełnienie wyników dot. terapii lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem i potwierdzają znaczenie kliniczne wielu korzystnych efektów leczenia obserwowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych. Całość dowodów, w tym dobrze ugruntowany profil bezpieczeństwa i tolerancji, potwierdzają zasadność długotrwałego stosowania LUM+IWA, który spowolnia progresję mukowiscydozy i zmniejsza powikłania choroby, umożliwiając chorym uzyskanie lepszych wyników w zakresie przeżycia i poprawę jakości życia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w przypadku analizowanych badań była bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ względem wartości początkowych lub bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} względem wartości początkowych. Jest to zgodne z wytycznymi EMA, w których wskazano, iż ze względu na występowanie w CF postępujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym, w badaniach dotyczących skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowny punkt końcowy powinna stanowić właśnie ocena FEV₁. Z kolei, ocena LCI jest zasadna u dzieci chorych na CF. LCI zdaje się być parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV₁ czy pomiary oporu dróg oddechowych. FEV₁ stanowi łatwomierzalny parametr oceny funkcji płuc. **Wykazano, że tempo spadku FEV₁ koreluje z przeżyciem i jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności, z wyraźniejszym efektem obserwowanym u chorych z niewydolnością trzustki. Ta wartość prognostyczna wzrasta z wiekiem chorego, a *plateau* osiąga w wieku 15 lat. FEV₁ jest parametrem powtarzalnym i, skorygowany o wiek i płeć, okazał się kofaktorem śmiertelności.**

Analiza profilu bezpieczeństwa LUM+IWA wykazała, że częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) w porównaniu z PLC była generalnie porównywalna. W większości rozpatrywanych badań nie odnotowano przypadków zgonu. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania LUM+IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa wnioskowanej

interwencji jest akceptowalny (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych, faktu, iż mukowiscydoza jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że terapia LUM+IWA ma być stosowana w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii).

Biorąc pod uwagę skuteczność terapii LUM+IWA wykazaną w badaniach klinicznych oraz rozważając zidentyfikowane i **potencjalne zagrożenia związane z tą terapią, korzyści związane z leczeniem przewyższają ryzyko. W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi® w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.**

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [22] celem analizy klinicznej dla leku Orkambi® (LUM + IWA, lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy (złóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (gen kodujący białko błonowe CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [22] analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊙ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

- ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [3, 14].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [8], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (mukowiscydoza) oraz interwencji badanej (lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym

²² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²³ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

²³ przeglądy spełniające kryteria Cook [7]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z mukowiscydozą w wieku 2 lat i starsi, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Lumakaftor stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem zgodnie z <i>ChPL Orkambi®</i> : <ul style="list-style-type: none"> ◦ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała poniżej 14 kg – jedna saszetka zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 200 mg lumakaftoru/ 250 mg iwakaftoru); ◦ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała ≥ 14 kg – jedna saszetka zawierająca 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg lumakaftoru/ 376 mg iwakaftoru); ◦ dzieci w wieku 6-11 lat – dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin; ◦ chorzy w wieku ≥ 12 lat – dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin. 	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, np. abstrakty konferencyjne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 297 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 9 przeglądów systematycznych (*Arends 2015* [27], *Deeks 2016* [28], *McColley 2016* [29], *Petit 2012* [30], *Quon 2016* [31], *CFF²⁴ 2018* [32], *Southern 2018* [33], *Talamo Guevara 2017* [34], *Wu 2019* [35]), spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.5. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów

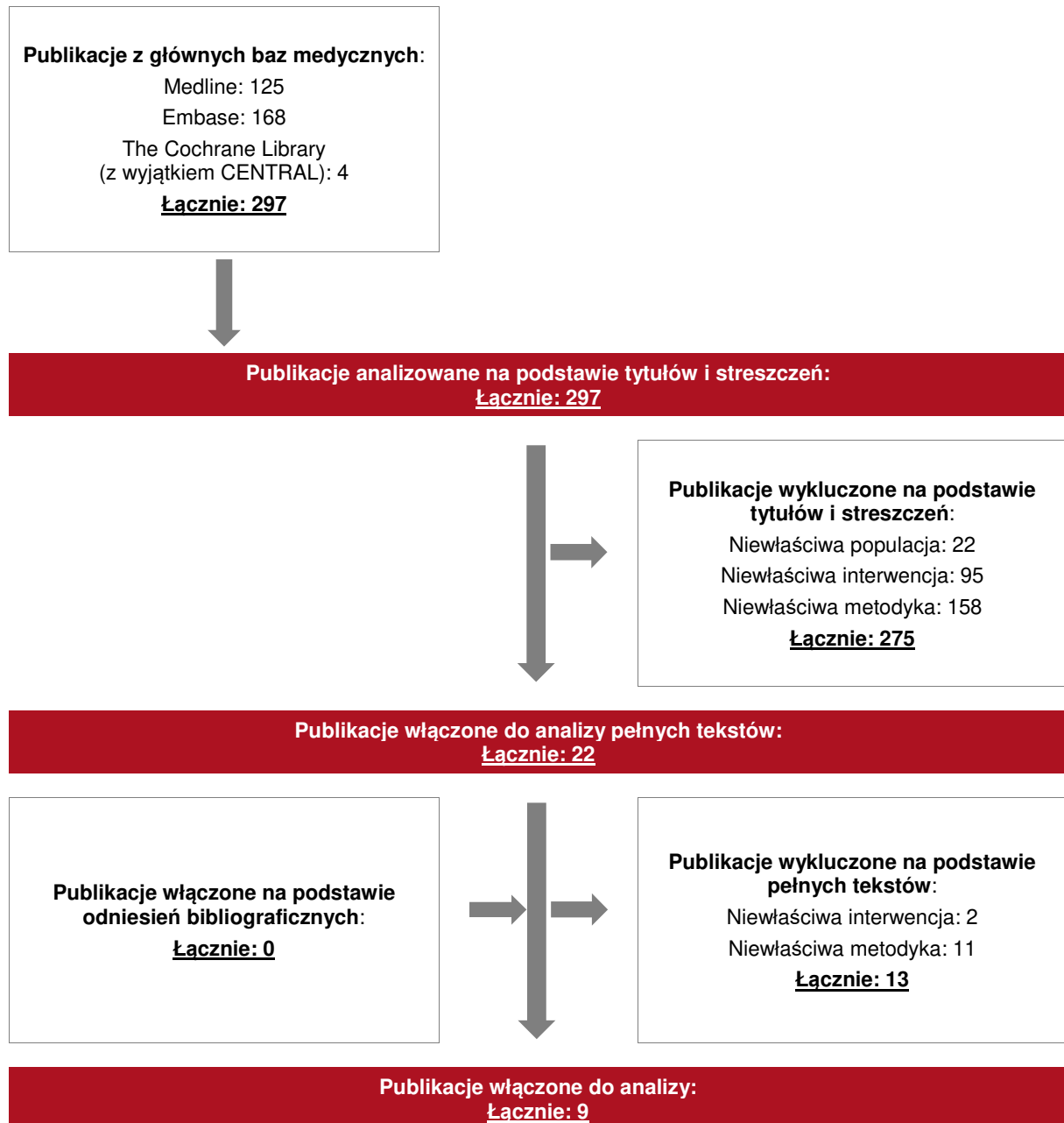
²⁴ ang. *Cystic Fibrosis Foundation* – amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy

systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w odnalezionych przeglądach przeprowadzono kilka miesięcy temu (np. w październiku 2018 r. w przeglądzie *Wu 2019*), dlatego przegląd może nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w uwzględnionych publikacjach oceniano tylko wybrane punkty końcowe, co również może ograniczyć wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej interwencji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁵ (Rysunek 1) [17]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.1.

²⁵ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, URPLW MiPB oraz WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla LUM+IWA w leczeniu mukowiscydozy, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań porównujących badaną interwencję z dowolnym komparatorem, umożliwiającymi pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami (w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi dotyczy przeszukania strony EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Chorzy z mukowiscydozą w wieku 2 lat i starsi, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.	Nie zgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Lumakaftor stosowany w skojarzeniu z iwakaftorem zgodnie z <i>ChPL Orkambi</i> ®: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała poniżej 14 kg – jedna saszетка zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 200 mg lumakaftoru/ 250 mg iwakaftoru); ⊗ dzieci w wieku 2 - 5 r.ż. i o masie ciała ≥14 kg – jedna saszетка zawierająca 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg lumakaftoru/ 376 mg iwakaftoru); ⊗ dzieci w wieku 6-11 lat – dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin; ⊗ chorzy w wieku ≥12 lat – dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) co 12 godzin. 	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Substancje czynne, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy i są stosowane w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego patogenu); ⊗ leki mukolityczne (m.in. dornaza alfa i hipertoniczny roztwór chlorku sodu); ⊗ leki rozszerzające oskrzela (m.in. beta-2-mimetyki); ⊗ leki przeciwzapalne (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub kortykosteroidy); ⊗ leki przeciwgrzybicze; ⊗ leczenie żywieniowe; 	Nie zgodne z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ enzymy trzustkowe (u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki); ⊗ inne leki stosowane w ramach terapii powikłań i chorób współtowarzyszących w CF. <p>Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [8], stanowiącej integralną część raportu.</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie, których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d (nie dotyczy)
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; ⊗ ocena funkcji płuc oceniana na podstawie FEV1²⁶ lub – w populacji pediatrycznej – LCI²⁷; zaostrzenia objawów płucnych; ⊗ ocena stanu odżywienia i masy ciała; ⊗ ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej); ⊗ ocena stężenia chlorków w pocie; ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Komentarz: okres obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych powinien być odpowiednio długi, aby umożliwić prawidłową ocenę wyniku, zgodnie z wytycznymi EMA [10]. Do analizy nie zostaną także włączone publikacje przedstawiające dane dla zbyt krótkiego okresu obserwacji (względem zalecanego przez EMA²⁸).</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</p>
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji²⁹)</p>	<p>Badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków, analizy <i>post-hoc</i>.</p>

²⁶ ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

²⁷ ang. *lung clearance index* – indeks klirensu płuc, np. LCI_{2,5}, LCI_{5,0} – liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5 lub 5% stężenia początkowego

²⁸ W Analizie problemu decyzyjnego wskazano, że EMA zaleca 6-miesięczny czas trwania badania w celu wykazania skuteczności w odniesieniu do czynności układu oddechowego (w oparciu o powtarzane pomiary FEV1 i 12-miesięczną obserwację dotyczącą bezpieczeństwa)

²⁹ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora; nie włączano pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania przeprowadzone z udziałem ponad 10 chorych w grupie w przypadku badań z grupą kontrolną lub ponad 50 chorych w przypadku badań jednoramiennych.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; ⊗ ocena funkcji płuc oceniana na podstawie FEV1 lub – w populacji pediatrycznej – LCI; ⊗ zaostrzenia objawów płucnych; ⊗ ocena stanu odżywienia i masy ciała; ⊗ ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej); ⊗ ocena stężenia chlorków w pocie; ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 391 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 56 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 557 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 wpis;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 wpis.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 20 publikacji.

Do analizy włączono następujące badania przeprowadzone w populacji chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR:

- ⊕ randomizowane badanie *Ratjen 2017* wraz z suplementem [52] i korektą [37] przeprowadzone w populacji chorych w wieku 6-11 lat porównujące LUM+IWA względem placebo (PLC);
- ⊕ randomizowane badanie *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, w którym LUM+IWA porównywano względem PLC w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat (publikacja *Wainwright 2015* wraz z suplementem i protokołem [54], uzupełniona o wyniki dla podgrupy chorych wyodrębnionych ze względu na funkcje płuc przedstawione w publikacji *Elborn 2016* wraz z suplementem [40]);
- ⊕ randomizowane badanie *PROGRESS* (publikacja *Konstan 2017* wraz z suplementem [49]), stanowiące fazę przedłużoną badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Dodatkowo, do analizy włączono badania jednoramienne: *Milla 2017* wraz z suplementem [51] dla populacji chorych w wieku 6-11 lat, badanie *Jennings 2017* [48], w którym brali udział chorzy na CF w wieku ≥ 12 lat, badanie *Hubert 2017* [47], dotyczące populacji chorych dorosłych z FEV1 <40% wartości należnej oraz badanie *Graeber 2018* [46], przeprowadzone w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat. Do raportu włączono także eksperymentalne, jednoramienne, otwarte badanie *McNamara 2019* wraz z suplementem [50], w którym uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku 2-5 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Dodatkowo, wyniki z badań *Ratjen 2017*, *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, *McNamara 2019* oraz *Milla 2017* uzupełniono o dane z publikacji *EMA 2015* [42], *EMA 2017* [43], *EMA 2017a* [41], *EMA 2018* [44], *ChPL Orkambi[®]* [37] i/lub o dane dostarczone przez Zamawiającego [39].

We włączonych do analizy badaniach, w których porównywano LUM+IWA względem PLC, chorzy w obu grupach mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające. Dla uproszczenia w poniższych rozdziałach przyjęto, iż w badaniach tych wykonano porównanie z PLC, jednak należy pamiętać, iż w badaniach tych przeprowadzono porównawczą ocenę LUM+IWA+BSC względem PLC+BSC.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ 1 publikację EMA [37];
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports [36];
- ⊗ 1 wpis w bazie WHO UMC [55];
- ⊗ 1 publikację FDA [45].

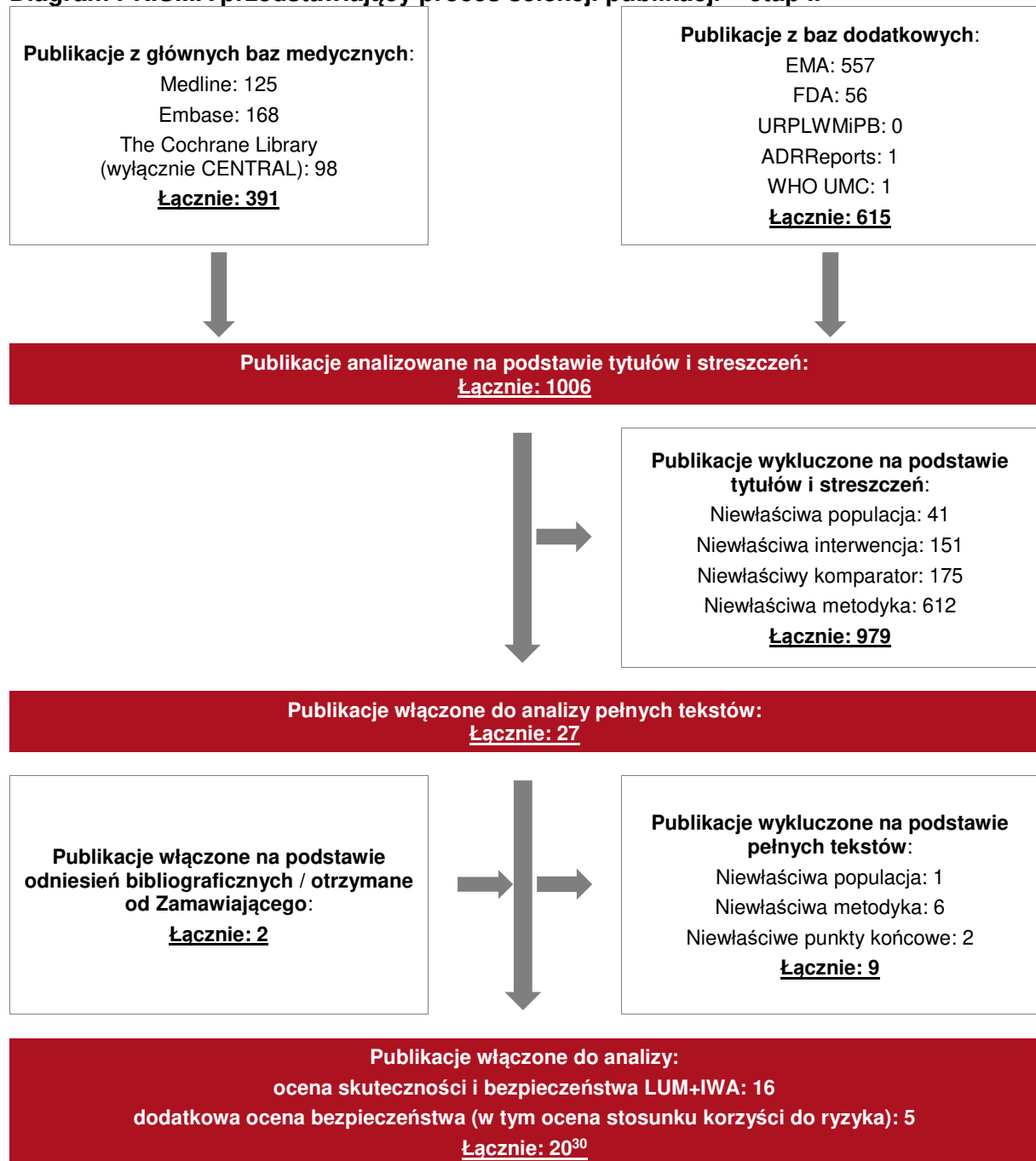
Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) [52], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 6 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 badanie w fazie rekrutacji chorych, 3 badania trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 1 badanie po zakończonej rekrutacji chorych oraz jedno badanie o nieznanym statusie. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.2.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



³⁰ Łączna liczba publikacji nie sumuje się, gdyż *ChPL Orkambi®* uwzględniona jest zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, jak i w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [7]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [23]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 90 i Tabela 91).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [15]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [21]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 92 i Tabela 93).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [14]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 94).

3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 9 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Wu 2019, CFF 2018, Southern 2018, Talamo Guevara 2017, Deeks 2016, McColley 2016, Quon 2016, Arends 2015* i *Pettit 2012*.

Cztery spośród odnalezionych przeglądów systematycznych uzyskało 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook, tj. publikacje *Wu 2019, CFF 2018, Southern 2018* i *Pettit 2012*. Pozostałe przeglądy oceniono na 4 z 5 punktów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy. Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Wu 2019, CFF 2018* i *Southern 2018* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, natomiast pozostałe przydzielono do kategorii IB (przeglądy bez meta-analiz). Na podstawie skali AMSTAR 2 dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że jedynie przegląd *Southern 2018* charakteryzują się wysoką jakością, natomiast pozostałe bardzo niską jakością (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.5).

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR (w tym LUM+IWA) w terapii chorych na CF. Autorzy odnalezionych przeglądów jednoznacznie wskazują na wykazane w badaniach klinicznych korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem terapii złożonej LUM+IWA u chorych na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Korzyści te obejmują m.in. poprawę czynności płuc mierzoną za pomocą parametru FEV1, zmniejszenie zaostrzeń objawów płucnych i poprawę stanu odżywienia chorych, a także wpływ terapii na poprawę jakości życia na podstawie domeny dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie). Jak wskazano w przeglądzie *Wu 2019*, profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej (modulator CFTR + substancja wzmacniająca działanie białka CFTR) jest akceptowalny.

Analiza danych długookresowych na podstawie badania *PROGRESS* (dane przedstawione w przeglądzie *Deeks 2016*) jednoznacznie wskazuje na utrzymujące się korzyści z terapii wynikające ze stosowania terapii LUM+IWA przy wysoko akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie odnotowano w tych badaniach także dodatkowych zagrożeń w odniesieniu do bezpieczeństwa leczenia.

W przeglądzie *Quon 2016* wskazują, iż terapia LUM+IWA stanowi pierwszą zatwierdzoną terapię u chorych z homozygotyczną mutacją F508del o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Autorzy przeglądów wskazują jednakże, iż główne badania kliniczne III fazy dotyczą przede wszystkim dzieci od 12. roku życia oraz dorosłych chorych (badania *TRAFFIC*, *TRANSPORT*). Dla grupy chorych w wieku 6-11 lat dostępnych jest mniej danych klinicznych (badanie RCT *Ratjen 2017* czy jednoramienne badanie *Milla 2017*). Jak podkreślają autorzy m.in. przeglądu *CFE 2018*, zgodnie z opinią FDA wnioski na temat skuteczności dla grupy chorych w wieku 6-11 lat można ekstrapolować na podstawie wyników dla starszych chorych. Bezpieczeństwo dla młodszych chorych (6-11 lat) oceniono na podstawie otwartego badania III fazy, na podstawie którego stwierdzono dobrą tolerancję terapii oraz zbliżony profil bezpieczeństwa do wyników otrzymanych wśród starszych chorych.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w poniższej tabeli. Ocenę jakości przeglądów za pomocą skali AMSTAR 2 zaprezentowano w załączniku 7.5.

Tabela 3.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
Wu 2019	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Wyszukiwanie zaktualizowano w październiku 2018 r. Bazy: Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline i Embase	Ocena wpływu terapii skojarzonej (modulator CFTR + substancja wzmacniająca działanie białka CFTR) na funkcjonowanie płuc, stan odżywienia, wyniki kliniczne i bezpieczeństwo, w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.	<p>Dla terapii LUM+IWA włączono 4 badania: <i>TRANSPORT</i>, <i>TRAFFIC</i>, <i>Boyle 2014</i> i <i>Ratjen 2017</i>.</p> <p>Wyniki przedstawione w publikacji wskazują iż terapią skojarzona jest skuteczna w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej jest akceptowalny.</p> <p>Metaanaliza wyników badań <i>TRANSPORT</i>, <i>TRAFFIC</i> i <i>Ratjen 2017</i> wskazuje na korzystny, istotny wpływ terapii LUM+IWA na domenę oddechową w skali CFQ-R (MD³² 2,59; 95% CI³³: 0,96; 4,22, p=0,002) i na BMI³⁴ (MD 0,21 95% CI: 0,03; 0,39, p=0,02). Wyniki metaanalizy badań <i>TRANSPORT</i>, <i>TRAFFIC</i>, <i>Boyle 2014</i>, <i>Ratjen 2017</i> i badania <i>Donaldson 2018</i> (badanie dla terapii skojarzonej zawierającej tezakafotr i IWA) wskazują iż terapia skojarzona wpływa na istotny wzrost ppFEV1 (MD 2,38, 95%CI: 1,62; 3,15 p=0,00001).</p> <p>Według wyników metaanalizy badań <i>TRANSPORT</i>, <i>TRAFFIC</i>, <i>Boyle 2014</i>, <i>Ratjen 2017</i> i badania <i>Donaldson 2018</i> (badanie dla terapii skojarzonej zawierającej tezakafotr i IWA) terapia skojarzona nie wpływa na liczbę</p>

³¹ wnioski autorów przeglądów, nie zawsze dotyczyły wybranej dawki LUM+IWA, część wniosków przedstawiono dla obu dawek stosowanych w badaniu *TRAFFIC* i *TRANSPORT* (czy w badaniu *Boyle 2014*) łącznie

³² ang. *mean difference* – różnica średnich

³³ ang. *confidence interval* – przedział ufności

³⁴ ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
				<p>chorych zgłaszających zdarzenia niepożądane (0,88, 95%CI: 0,58; 1,33, p=0,53), zwiększa się natomiast liczba chorych, którzy przerywają terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (2,71, 95%CI: 1,3; 5,63, p=0,008).</p>
<p><i>CFF 2018</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Wyszukiwanie przeprowadzono w kwietniu 2016 r. i zaktualizowano je we wrześniu 2017 r. Bazy: Ovid, EMBASE, PubMed, Cochrane Library Scopus i Google Scholar</p>	<p>Przygotowanie zaleceń opartych na dowodach odnośnie zastosowania terapii z wykorzystaniem modulatorów CFTR w różnych populacjach chorych na CF.</p>	<p><u>Wyniki analizy oparto głównie na 4 badaniach, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF: 3 badania z RCT³⁵ grupą kontrolną PLC (TRANSPORT, TRAFFIC, Boyle 2014), oraz jednoramienne badanie Milla 2017.</u> Zgodnie z wynikami zebranymi z 3 badań RCT, u chorych w wieku 12-17 lat z wyjściowym ppFEV1³⁶ 40-90% bezwzględna zmiana ppFEV1 uległa istotnej poprawie w przypadku leczenia LUM+IWA (3,06; 95% CI: 2,40; 3,72). U chorych dorosłych poprawa w zależności od wyjściowej wartości ppFEV1 wyniosła: ppFEV1 <40% (3,51; 95% CI: 3,01; 4,01), ppFEV1 40-90% (3,92; 95% CI: 3,3; -4,52) i ppFEV1 >90% (5,59; 95% CI: 3,24; 7,94). Zdarzenia związane z zaburzeniami w obrębie dolnego odcinka układu oddechowego zmniejszyły się zarówno u chorych w wieku 12-17 lat jak i u chorych powyżej 18. roku życia z wyjściowym ppFEV1 40-90% (odpowiednio RR³⁷: 0,89; 95% CI: 0,80; 0,99; RR: 0,90; 95% CI: 0,82; 0,98), a ryzyko zaostrzeń objawów płucnych uległo redukcji (RR: 0,76; 95% CI: 0,66; 0,88 w obu grupach wiekowych). Jakość życia, mierzona za pomocą domeny dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R zwiększyła się (odpowiednio dla powyższych grup: MD: 2,61; 95% CI: 1,63; 3,59 i MD: 7,33; 95% CI: 5,95; 8,71), a dla grupy</p>

³⁵ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

³⁶ ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second* – przewidywana nasiloną objętość wydechu w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach

³⁷ ang. *relative risk* – ryzyko względne

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
				<p>dorosłych chorych z ppFEV1 >90% zmiana wynosiła MD: 16,21 (95% CI: 13,05; 19,38).</p> <p>Stan odżywienia mierzony za pomocą BMI również uległ poprawie u chorych ≥12. roku życia, z wyjściowym ppFEV1 ≤40% stosujących LUM+IWA (MD: 0,46 kg/m² (95% CI: 0,38; 0,53) oraz z ppFEV1 40-90% (MD: 0,27 (95% CI: 0,13; 0,40)). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród chorych stosujących LUM+IWA była niższa niż w grupie PLC, zarówno w grupie chorych w wieku 12-17 lat (RR: 0,70; 95% CI: 0,66; 0,88), jak i u dorosłych (RR: 0,69; 95% CI: 0,56; 0,85).</p> <p>Brak jest badań RCT dla LUM+IWA przeprowadzonych w grupie chorych w wieku 6-11 lat. Natomiast zgodnie z opinią FDA wnioski na temat skuteczności dla tej grupy chorych można ekstrapolować na podstawie wyników dla starszych chorych. Bezpieczeństwo oceniono na podstawie otwartego badania III fazy, na podstawie którego stwierdzono dobrą tolerancję terapii oraz zbliżony profil bezpieczeństwa do wyników otrzymanych wśród starszych chorych.</p>
Southern 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: wysoka jakość	Baza Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Cystic Fibrosis Trials Register (utworzona ze źródeł baz Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Embase) oraz czasopisma <i>Pediatric Pulmonology</i> i <i>the Journal of Cystic Fibrosis</i> . Data wyszukiwania: 24 lutego 2018 r. Przeszukiwano także odniesienia bibliograficzne oraz internetowe rejestry badań klinicznych	Ocena istotnego klinicznie wpływu modulatorów CFTR na dzieci i dorosłych chorych na CF z mutacją F508del.	Do analizy włączono 10 badań, w tym .min. badania, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF z mutacją homozygotyczną F508del: 4 badania RCT grupą kontrolną PLC, w tym 3 badania III fazy (<i>TRANSPORT</i> , <i>TRAFFIC</i> , <i>Ratjen 2017</i>) i 1 badanie II fazy <i>Boyle 2014</i> oraz długookresowe przedłużenie badań <i>TRANSPORT</i> i <i>TRAFFIC</i> (badanie <i>PROGRESS</i>). W badaniu <i>Ratjen 2017</i> uczestniczyli chorzy w wieku 6-11 lat, a w pozostałych badaniach dzieci od 12. roku życia oraz dorośli chorzy. Chorzy otrzymujący LUM+IWA w porównaniu z PLC osiągnęli istotnie statystycznie lepsze wyniki w ocenie jakości życia, na podstawie domeny dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R. Bezwzględna

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
		Data wyszukiwania: 25 stycznia 2018 r.		<p>zmiana po 28 dniach względem wartości początkowych wynosiła MD: 3,32 (95%CI: 1,13; 5,51) i MD: 4,13 (95% CI: 1,94; 6,31) dla grup gdzie LUM (+IWA) podawano w dawkach 600 mg/dobę oraz 400 mg co 12 godzin. Wyniki utrzymywały się również podczas oceny po 6 miesiącach w grupie otrzymującej LUM w dawce 600 mg/dzień +IWA oraz w danych dla obu dawek LUM łącznie (+IWA). Istotne różnice na korzyść LUM+IWA po 6 miesiącach otrzymywano w ocenie skali VAS kwestionariusza EQ-5D-3L VAS, jednakże różnic między grupami nie stwierdzono w ocenie ogólnego wyniku tego kwestionariusza.</p> <p>Ocena ppFEV1 po 28 dniach oraz po 6 miesiącach terapii w ramach badań <i>TRAFFIC</i> oraz <i>TRANSPORT</i> wskazuje na znamienne statystycznie korzyści stosowania terapii LUM+IWA w porównaniu z PLC. Parametr MD dla względnej oraz bezwzględnej zmiany ppFEV1 dla obu dawek vs PLC po 6 miesiącach wynosił odpowiednio 5,21 (95% CI: 3,61; 6,80) oraz 3,07 (95% CI: 2,17; 3,97).</p> <p>W badaniu <i>Ratjen 2017</i> raportowano istotnie statystycznie wyższą redukcję wskaźnika klirensu płucnego w grupie LUM+IWA vs PLC po 24 tygodniach terapii.</p> <p>Profil bezpieczeństwa LUM+IWA był zbliżony do PLC, co stwierdzono na podstawie braku różnic w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, również w ocenie dzieci w wieku 6-11 lat. Różnice obserwowano na niekorzyść PLC w stosunku do LUM w dawce 400 mg co 12 godzin +IWA w przypadku występowania kaszlu oraz na niekorzyść LUM w dawce 600 mg/dzień +IWA w przypadku wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych był istotnie dłuższych w grupie LUM+IWA (obie dawki) względem PLC.</p> <p>W badaniach <i>Boyle 2014</i> oraz <i>Ratjen 2017</i> wykazano znaczący wpływ LUM+IWA na redukcję stężenia jonów chlorkowych w pocie względem PLC, a w badaniach <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> korzystny wpływ na stan</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
				odżywienia chorego oceniany za pomocą wskaźnika BMI po 6 miesiącach terapii.
<i>Talamo Guevara 2017</i>	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Brak danych na temat daty wyszukiwania. Bazy: PubMed, strona internetowa Google Search	Ocena bezpieczeństwa terapii LUM, IWA oraz LUM+IWA u chorych na CF.	<u>Do analizy włączono 6 badań, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR: 4 badania RCT z grupą kontrolną PLC, w tym 3 badania III fazy (TRANSPORT, TRAFFIC, Ratjen 2017) i 1 badanie II fazy Boyle 2014, długookresowe przedłużenie badań TRANSPORT i TRAFFIC (badanie PROGRESS) oraz jednoramienne badanie Milla 2017.</u> Stosowanie LUM+IWA prowadzi do uzyskania korzyści klinicznych u chorych na CF w porównaniu z PLC w zakresie poprawy funkcji płuc (poprzez wzrost ppFEV1), stanu odżywienia oraz poprawy jakości życia. Ponadto stwierdzono redukcję częstości występowania zaostrzeń płucnych względem PLC. Spośród zdarzeń niepożądanych raportowano duszność, ucisk w klatce piersiowej czy wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Profil bezpieczeństwa terapii złożonej został dotychczas szczegółowo opisany i może być prawidłowo monitorowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Autorzy przeglądu wskazują na korzystny stosunek ryzyka do korzyści stosowania LUM+IWA w populacji docelowej.
<i>Deeks 2016</i>	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza MEDLINE, PubMed (od 1946 roku) oraz Embase (od 1996 roku). Przeszukiwano także odniesienia bibliograficzne oraz internetowe rejestry badań. Data wyszukiwania: 1 lipca 2016	Ocena efektu farmakologicznego, skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii LUM+IWA w dawkach 200/125 mg 2 razy/dobę u chorych na CF.	<u>Do analizy włączono 2 badania RCT III fazy z grupą kontrolną PLC, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF (TRANSPORT oraz TRAFFIC) oraz badanie Boyle 2014 i abstrakty konferencyjne do badania PROGRESS.</u> Terapia LUM+IWA prowadzi do istotnej statystycznie poprawy funkcji płuc, ocenianej na podstawie względnej oraz bezwzględnej zmiany wartości parametru ppFEV1 w porównaniu do PLC. Bezwzględny wzrost ppFEV1 wynosił około 3% w czasie 24 tygodni (badania TRAFFIC, TRANSPORT). Nie stwierdzono natomiast różnic między grupami w ocenie jakości życia (domena dotycząca układu

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
				<p>oddechowego kwestionariusza CFQ-R). Niemniej jednak wyniki uzyskane w grupie LUM+IWA względem wartości początkowych były istotne klinicznie w odniesieniu do redukcji wskaźnika występowania zaostrzeń płucnych (34-43% względem PLC). Skuteczność LUM+IWA potwierdzono również poprzez wpływ terapii na zwiększenie wskaźnika BMI (p-wartość <0,001). Wyniki fazy przedłużonej badania potwierdzają utrzymującą się skuteczność terapii w czasie 96 tygodni.</p> <p>Profil bezpieczeństwa LUM+IWA uznano za porównywalny z PLC i akceptowalny, również w przypadku długookresowego podawania leku (w badaniu <i>PROGRESS</i>). Należy jednakże zwrócić szczególną uwagę na możliwość interakcji terapii z innymi lekami stosowanymi u chorych.</p>
<p><i>McColley 2016</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Brak danych na temat daty wyszukiwania. Bazy: PubMed, strona internetowa Google Search oraz rejestr NIH</p>	<p>Ocena podstawowych odkryć (badania II i III fazy) prowadzących do opracowania terapii złożonej LUM+IWA u chorych na CF.</p>	<p><u>Do analizy włączono 2 badania RCT III fazy z grupą kontrolną PLC, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF (<i>TRANSPORT</i> oraz <i>TRAFFIC</i>) oraz badanie <i>Boyle 2014</i>.</u></p> <p>U chorych otrzymujących LUM+IWA stwierdzono poprawę w ocenie bezwzględnej zmiany ppFEV1 o 2,6-4,0 punktów procentowych w czasie 24 tygodni badania. Znaczącą poprawę obserwowano od 15. dnia terapii niezależnie od analizowanych podgrup ze względu na wiek, ppFEV1 oraz zakażenie <i>P. aeruginosa</i>. Wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych uległ obniżeniu o 30-39% względem grupy PLC (wynik wysoko istotny klinicznie).</p> <p>Monitorowanie czynności wątroby jest zalecane z powodu wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u chorych stosujących LUM+IWA (rzadko występujące ciężkie zdarzenia). Stosowanie LUM może wiązać się z objawami ucisku w klatce piersiowej, klasyfikowanymi jako nieprawidłowości w oddychaniu w badaniach klinicznych. Ostrożność należy również zachować w związku z</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
				ryzykiem rozwój zaćmy stosujących terapię zawierającą IWA. Istnieje również ryzyko interakcji LUM lub IWA z innymi stosowanymi lekami u chorych.
<i>Quon 2016</i>	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Wyszukiwanie prowadzono od 1 stycznia 2005 r. do 15 lipca 2015 r. Bazy: PubMed Przerzukiwano także odniesienia bibliograficzne do włączonych badań i istotnych artykułów.	Aktualizacja wiedzy nt. struktury i funkcjonowania CFTR ze szczególnym uwzględnieniem terapii celowanej będącej w fazie rozwoju.	<u>Do analizy włączono 2 badania RCT III fazy z grupą kontrolną PLC, w których stosowano LUM+IWA u chorych na CF (TRANSPORT oraz TRAFFIC) oraz Boyle 2014.</u> Wyniki zebrane z obu badań wskazują na zasadność stosowania LUM+IWA u chorych w wieku ≥12 lat z mutacją homozygotyczną F508del genu CFTR. Terapia LUM+IWA stanowi pierwszą zatwierdzoną terapię u chorych z mutacją homozygotyczną F508del genu CFTR. W badaniach wykazano m.in. korzystny wpływ terapii LUM+IWA w odniesieniu do parametru FEV1 – istotna poprawa o 3% oraz o 2,5% (w zależności od dawkowania) względem PLC (-0,3%). Wskazano również na istotny wpływ na obniżenie częstości występowania epizodów zaostrzeń objawów płucnych (mniejsza liczba epizodów przy stosowaniu wyższej dawki leku). Terapia z wykorzystaniem obu dawek LUM charakteryzowała się zbliżonych dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa. Wyjątek stanowiły obserwowane zdarzenia duszności oraz ucisku w klatce piersiowej w grupie LUM+IWA. Raportowano również rzadkie przypadki ciężkich zaburzeń dotyczących aktywności enzymów wątrobowych (0,9% w grupie badanej względem 0,0% w grupie PLC). Nieprawidłowości aktywności enzymów wątrobowych cofały się po przerwaniu terapii.
<i>Arends 2015</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB	Baza: MEDLINE (od 1977 do czerwca 2015) oraz materiały konferencyjne.	Przegląd danych dla terapii LUM, IWA oraz LUM+IWA jako modulatorów genu CFTR w leczeniu CF.	<u>Do analizy włączono 2 badania RCT III fazy z grupą kontrolną PLC, w których stosowano LUM+IWA (TRANSPORT oraz TRAFFIC) oraz przedłużenie tych badań (badanie PROGRESS) u chorych z mutacją homozygotyczną F508del genu CFTR w wieku od 12 lat. Włączono również poster konferencyjny Rosenfeld 2014</u>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
	AMSTAR 2: bardzo niska jakość			<p>do badania <i>Milla 2017</i> przeprowadzonego z udziałem chorych w wieku 6-11 lat.</p> <p>Wyniki badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> wskazują na istotne zwiększenie ppFEV1 w czasie pierwszych 2 tygodni terapii LUM+IWA względem PLC (p-wartość <0,0001). Odpowiedź ta utrzymywała się w czasie 48 tygodni trwania przedłużenia badań (badanie <i>PROGRESS</i>). Co więcej dwukrotnie więcej chorych w grupach badanych uzyskało ≥5% oraz ≥10% poprawę względem PLC. Analiza podgrup potwierdziła skuteczność terapii, bez względu na wiek, płeć oraz początkową wartość ppFEV1.</p> <p>Zaostrzenia płucne występowały istotnie rzadziej o 30-39% w grupach LUM+IWA vs PLC. Terapia LUM+IWA wpłynęła na zmniejszenie liczby hospitalizacji o 39-61% oraz konieczności stosowania antybiotyków (45-56%).</p> <p>Stan odżywienia oceniany za pomocą wskaźnika BMI uległ istotnej poprawie względem PLC, jak i jakość życia, mierzona za pomocą domeny dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R (wzrost o 3,06 pkt w grupie LUM 600 mg/dobę +IWA; p-wartość-0,0071, wzrost o 2,22 punkty w grupie LUM 400 mg co 12 godz. +IWA; p-wartość 0,0512). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi był kaszel oraz zaostrzenia płucne. Obserwowano również przypadki ciężkich zaburzeń dotyczących aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p>W badaniu oceniającym chorych w wieku 6-11 lat wartości parametrów farmakokinetycznych wskazywały na porównywalność terapii LUM+IWA w grupie chorych w wieku 6-11 lat do starszych chorych. Wyniki badania wskazują na wpływ terapii na wzrost ppFEV1 oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski ³¹
<p><i>Pettit 2012</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Przeszukiwano bazę MEDLINE od roku 1977 do stycznia 2012, bazę Cochrane Library i rejestr <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> od roku 1977 do marca 2012.</p>	<p>Ocena modulatorów genu CFTR w leczeniu mukowiscydozy.</p>	<p><u>Do przeglądu włączono 1 badanie dla terapii LUM+IWA: badanie Boyle 2011 (abstrakt konferencyjny do badania Boyle 2014) u dorosłych chorych na CF z mutacją homozygotyczną F508del (w pierwszej części badania chorzy otrzymywali LUM w monoterapii przez 14 dni, następnie LUM+IWA lub PLC przez 7 dni).</u></p> <p>Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie wskaźnika występowania zdarzeń niepożądanych między grupami. Najczęściej raportowano kaszel oraz ból głowy.</p> <p>Terapia skojarzona LUM+IWA prowadziła do istotnej statystycznie redukcji stężenia jonów chlorkowych w pocie względem PLC (różnica między 14. a 28. dniem). Dla LUM w dawce 250 mg zmiana wynosiła -8,96 mEq/l względem PLC 0,86 mEq/l (p-wartość <0,05). Nie raportowano istotnych zmian względem PLC w ocenie funkcji płuc, jednakże badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic w ocenie tego parametru.</p> <p>Badanie to sugeruje obiecujące wyniki leczenia terapią złożoną LUM+IWA.</p>

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono trzy badania randomizowane, podwójnie zaślepione, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo LUM+IWA względem PLC – badania *Ratjen 2017*, *TRAFFIC* i *TRANSPORT*. Ponadto, w analizie uwzględniono badanie *PROGRESS*, stanowiące przedłużenie badań *TRANSPORT* i *TRAFFIC*. Badanie *Ratjen 2017* przeprowadzono w populacji chorych w wieku 6-11 lat gdzie LUM stosowano w dawce 200 mg w skojarzeniu z IWA w dawce 250 mg podawanym co 12 godzin. W badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* chorzy w wieku ≥ 12 lat zostali przydzieleni do grupy placebo lub grup, w których LUM stosowano w dawce 600 mg/dzień lub 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z IWA w dawce 250 mg co 12 godzin. W badaniu *PROGRESS* chorzy, którzy w trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* otrzymywali LUM+IWA kontynuowali ten sam schemat leczenia, a chorzy, którzy stosowali wcześniej placebo zostali zrandomizowani do jednej z grup: LUM 600 mg/dzień + 250 mg IWA co 12 godz. lub LUM 400 mg co 12 godz. + 250 mg IWA co 12 godz. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy LUM 400+IWA, czyli stosującej LUM zgodnie z *ChPL Orkambi®*, tj. LUM w dawce 400 mg co 12 godz. i IWA w dawce 250 mg co 12 godz.

W analizie uwzględniono także wyniki z badań jednoramiennych, tj. *Milla 2017*, *McNamara 2019*, *Jennings 2017*, *Hubert 2017* i *Graeber 2018*. W badaniu *Milla 2017* brali udział chorzy w wieku od 6 do 11 lat, stosujący 200 mg LUM w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin. W badaniu *McNamara 2019* wzięły udział dzieci chore na CF w wieku 2-5 lat o masie ciała ≥ 8 kg, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Badanie *Jennings 2017* i *Graeber 2018* obejmowało populację chorych w wieku ≥ 12 lat, natomiast w badaniu *Hubert 2017* mogli wziąć udział wyłącznie dorośli chorzy na CF z wartością ppFEV1 ≤ 40 punktów procentowych. W badaniu *Graeber 2018* chorzy przyjmowali LUM w dawce 400 mg w skojarzeniu z IWA w dawce 250 mg co 12 godzin. W pozostałych 2 badaniach nie podano dokładnego sposobu dawkowania i przyjmowania LUM+IWA, biorąc jednak pod uwagę fakt, iż są to badania obserwacyjne, można wnioskować, że stosowanie leku było zgodne z zaleceniami z *ChPL Orkambi®*.

W badaniach *Ratjen 2017* oraz *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu dowiedzenie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). W badaniu *PROGRESS* nie podano informacji na ten temat. Wszystkie trzy

badania zaklasyfikowano do kategorii IIA według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność każdej z wymienionych publikacji oceniono przy pomocy skali Jadad na maksymalną liczbę 5 punktów. Badanie *Milla 2017* i *McNamara 2019* przypisano do kategorii IID według klasyfikacji AOTMiT. Natomiast w przypadku pozostałych badań ocena ta była niemożliwa, ze względu na nieuwzględnienie w klasyfikacji tego rodzaju badań. Badania *Milla 2017*, *McNamara 2019*, *Hubert 2017* oraz *Graeber 2018* oceniono w skali NICE na 7 z ośmiu możliwych do uzyskania punktów (punkt odjęto za brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno). Badaniu *Jennings 2017* odjęto 2 punkty z maksymalnej oceny w skali NICE, również z powodu braku stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz ze względu na fakt, iż było to badanie jednośrodkowe.

W badaniach *Ratjen 2017*, *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, *Milla 2017* i *McNamara 2019*³⁸ okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. W badaniu *PROGRESS*, czas ten wynosił 72 tyg. (podstawowa analiza skuteczności) i 96 tygodni (w przypadku oceny skuteczności dla 96-tygodniowego okresu obserwacji przeprowadzono analizę wrażliwości). Z kolei, w badaniach *Jennings 2017*, *Hubert 2017* oraz *Graeber 2018* okres obserwacji wynosił odpowiednio około 47, 13 i 8-16 tygodni,

Wstępna charakterystyka badań włączonych przedstawiona została w tabeli poniżej, natomiast szczegółowa charakterystyka każdego z badań zamieszczona jest w Załączniku (rozdział 7.6).

³⁸ Badanie dwuczęściowe: część A: 15-dniowa ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa LUM+IWA; część B: 24-tygodniowa ocena m.in. skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z części B badania

Tabela 4.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator	
<i>Ratjen 2017</i>	Randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 5/5	24 tyg.	Chorzy w wieku pomiędzy 6 a 11 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	Grupa badana (LUM+IWA): N ³⁹ =103 Grupa kontrolna (PLC): N=101	LUM (200 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.)	PLC	
						Uwagi: W obu grupach chorzy mogli stosować terapie wspomagające (m.in. dornaza alfa, czy hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej).		
<i>TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015 i Elborn 2016)</i>	Randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 5/5	24 tyg.	Chorzy ≥12 lat ze zdiagnozowaną CF, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR	Grupa badana (LUM 600+IWA): N=368 Grupa badana (LUM 400+IWA): N=369 Grupa kontrolna (PLC): N=371*	LUM (600 mg/dzień) + IWA (250 mg co 12 godz.)	LUM (400 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.)	PLC
						Uwagi: We wszystkich grupach chorzy mogli kontynuować wcześniej przyjmowane leki		

³⁹ liczba chorych w grupie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe, przeprowadzone metodą grup równoległych; Badanie stanowiło przedłużenie badań <i>TRANSPORT</i> oraz <i>TRAFFIC</i> ; Klasyfikacja AOTMiT: IIA	Skala Jadad: 5/5	72. tyg. (podstawowa analiza skuteczności) i 96. tyg. (w przypadku oceny skuteczności – analiza wrażliwości)	Chorzy, którzy ukończyli 24 tyg. badania <i>TRAFFIC</i> lub <i>TRANSPORT</i> z homozygotyczną mutacją Phe508del genu CFTR	Grupa badana (PLC → LUM 400+IWA): N=176 Grupa badana (LUM 400+IWA → LUM 400+IWA): N=340 Grupa badana (PLC → LUM 600+IWA): N=179 Grupa badana (LUM 600 + IWA → LUM600+IWA): N=334*	LUM (400 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.) LUM (600 mg/dzień) + IWA (250 mg co 12 godz.)	Uwagi: Chorzy stosowali m.in. antybiotyki w przypadku wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych.
						LUM (200 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.)	
<i>Milla 2017</i>	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IID	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	24 tyg. (ocenę przeprowadza no także w 26. tygodniu badania, w ramach wizyt ang. <i>follow-up</i>)	Chorzy w wieku 6-11 lat z potwierdzoną diagnozą CF i homozygotyczną mutacją Phe508del genu CFTR	Grupa badana (LUM+IWA): N=58	LUM (200 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.)	Uwagi: Chorzy kontynuowali wcześniej rozpoczęte leczenie przeciwko mukowiscydozie.
						LUM+IWA w postaci granulatu w dawce: 100 mg LUM + 125 mg IWA co 12 godzin – chorzy o masie ciała <14 kg (N=19); 150 mg LUM + 188 mg IWA co 12 godzin – chorzy o masie ciała ≥14 (N=41).	
<i>McNamara 2019</i> ⁴⁰	Eksperymentalne, jednoramienne, fazy III, otwarte, wieloośrodkowe,	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).	Część A: 15 dni; Część B: 24 tygodnie.	Dzieci chore na CF w wieku 2-5 lat o masie ciała ≥8 kg, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, stabilnie klinicznie.	Część B: N=60 chorych	LUM+IWA w postaci granulatu w dawce: 100 mg LUM + 125 mg IWA co 12 godzin – chorzy o masie ciała <14 kg (N=19); 150 mg LUM + 188 mg IWA co 12 godzin – chorzy o masie ciała ≥14 (N=41).	

⁴⁰ odnaleziono także informację nt. trwającego badania *NCT03125395*, stanowiącego fazę przedłużoną badania *McNamara 2019*

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	międzynarodowe, dwuczęściowe ⁴¹ Klasyfikacja AOTMiT: IID.						
<i>Jennings 2017</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, badanie jednoośrodkowe)	do 11 miesięcy (około 47 tyg.)	Chorzy ≥12 lat z potwierdzoną diagnozą CF i homozygotyczną mutacją Phe508del genu CFTR	Grupa badana (LUM+IWA): N=116	LUM+IWA**	Uwagi: Część chorych w trakcie badania przyjmowała terapie, tj. inhibitory pompy protonowej, antydepresanty, azolowe leki przeciwgrzybicze, czy enzymy trzustkowe.
<i>Hubert 2017</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	3 miesiące (ok. 13 tyg.)	Chorzy ≥18 lat z potwierdzoną diagnozą CF z homozygotyczną mutacją Phe508del genu CFTR, wartość ppFEV1 ≤40 punktów procentowych	Grupa badana (LUM+IWA): N=53	LUM+IWA**	Uwagi: Terapia lekami rozszerzającymi oskrzela była zalecana, celem złagodzenia występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym, jednak ostateczna decyzja dotycząca podania leku choremu należała do lekarza. Nie wprowadzono żadnych dokładnych rekomendacji względem stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów w przypadku wystąpienia zdarzenia

⁴¹ część A: 15-dniowa ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa LUM+IWA; część B: 24-tygodniowa⁴¹ ocena m.in. skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA. po 24 tygodniach następował 2-tygodniowy okres wymywania leku, ang. *wash-out*. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z części B badania

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						niepożądanego związanego z układem oddechowym.	
<i>Graeber 2018</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe); w klasyfikacji AOTMiT: nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	8-16 tyg.	Chorzy ≥12 lat z potwierdzoną diagnozą CF, i homozygotyczną mutacją Phe508del genu CFTR	Grupa badana (LUM+IWA:) N=52	LUM (400 mg co 12 godz.) + IWA (250 mg co 12 godz.)	Uwagi: Stosowanie leku było zgodne z ChPL zatwierdzonym przez FDA.

*w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy LUM 400+IWA, czyli stosującej LUM zgodnie z *ChPL Orkambi®*, tj. LUM w dawce 400 mg co 12 godz. i IWA w dawce 250 mg co 12 godz.

**w badaniu nie podano dokładnej postaci i schematu dawkowania leku, jednakże biorąc pod uwagę iż jest to badanie obserwacyjne, można wnioskować, iż stosowanie leku było zgodne z praktyką kliniczną, czyli chorzy stosowali lek zgodnie z zaleceniami zawartymi w *ChPL Orkambi®*

3.7.2. Punkty końcowe

W analizie przedstawiono punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA w leczeniu chorych na mukowiscydozę (zgodnie z kryteriami wskazanymi w rozdziale 3.4.2). Punkty końcowe, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w raporcie wymieniono w rozdziale 7.6.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wyniki badań spirometrycznych (FEV1, LCI itp.);
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała, BMI i wzrost;
- ⊕ parametry oceny funkcjonowania trzustki;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊕ hospitalizacja;
- ⊕ obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;
- ⊕ akceptowalność i smak;
- ⊕ stosowanie się chorych od zaleceń;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

W przypadku analizy skuteczności, dane przedstawiono dla populacji ogółem i – gdy wyniki były dostępne – dla odpowiednich podgrup chorych. Odstąpiono natomiast od oceny wyników dla podgrup chorych w przypadku analizy bezpieczeństwa⁴², gdyż nie było to celem niniejszej analizy. Na podstawie danych z ChPL Orkambi®, w której wskazano, iż „*Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży na ogół pokrywa się z profilem bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów*” stwierdzono, że przedstawianie wyników np. dla podgrup chorych w podziale na wiek nie jest zasadne.

Punkty końcowe, analizowano dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których

⁴² Wyjątek stanowi badanie *McNamara 2019*, dla którego uwzględniono także wyniki w podgrupach chorych wyszczególnionych ze względu na masę ciała, gdyż dawkowanie LUM+IWA różniło się w zależności od masy ciała dzieci. LUM w dawce 100 mg + IWA w dawce 125 mg podano w przypadku chorych o masie ciała <14 kg) zaś w przypadku chorych o masie ciała ≥14 kg stosowano LUM w dawce 150 mg + IWA w dawce 188 mg

należy mukowiscydoza. Ponadto, jak wskazują wytyczne EMA, zaleca się co najmniej 3 lub 6-miesięczny okres obserwacji w przypadku jakości życia (krótszy czas trwania badania może jedynie oceniać skuteczność produktu leczniczego, a nie jego specyficzne działanie w odniesieniu do jakości życia zależnej od stanu zdrowia). Zaleca się także 6-miesięczny czas trwania badania w celu wykazania skuteczności w odniesieniu do czynności układu oddechowego (w oparciu o powtarzane pomiary FEV1), z (ustaloną w protokole) 12-miesięczną obserwacją dotyczącą bezpieczeństwa. Z kolei, okres obserwacji dla oceny masy ciała u dzieci powinien wynosić 6 miesięcy, a dla oceny wzrostu 12 mies. (u chorych parametry te można oceniać już po 6 mies.). Ocena bezpieczeństwa powinna być analizowana w czasie 6 lub 12 mies., w zależności od określonego czasu stosowania danej terapii i oczekiwanego profilu bezpieczeństwa badanego leku [10].

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla LUM+IWA⁴³

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Jakość życia	Ratjen 2017	<p>Jakość życia dotyczącą objawów ze strony układu oddechowego oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (nie podano definicji kwestionariusza).</p> <p>Oceny dokonywano podczas wszystkich wizyt w badaniu przed podaniem porannej dawki leku.</p> <p>Wersję i format kwestionariusz określano zgodnie z wiekiem chorych w dniu 1. badania.</p> <p>Ocena średniej bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>	Wyższy wynik w kwestionariuszu CFQ-R lub TSQM oznacza wyższą jakość życia chorego.	<p>Ocena jakości życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy w terapii chorych na CF.</p> <p>MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica) wynosi 4 punkty dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R.</p> <p>Nie odnaleziono wartości MCID dla kwestionariusza TSQM.</p>
	TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015, Elborn 2016)	<p>Jakość życia dotyczącą objawów ze strony układu oddechowego oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (kwestionariusz dla chorego). Kwestionariusz ten stanowi specyficzne narzędzie do oceny jakości życia u chorych na CF. Kwestionariusz zawiera pytania, na które odpowiada się w 4-stopniowej skali Likerta (zawsze/często/czasami/nigdy). Wyniki w poszczególnych domenach są obliczane i standaryzowane i mogą zawierać się w przedziale od 0 do 100 punktów.</p> <p>Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości</p>		

⁴³ w niniejszej tabeli zaprezentowano definicje punktów końcowych przedstawione przez autorów badania; definicje punktów końcowych znajdują się również w *Analizie Problemu Decyzyjnego*, stanowiącej integralną część raportu

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		początkowych w czasie 24 tygodni (wersja wypełniana przez chorych) stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		
	PROGRESS (Konstan 2017)*	Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych w czasie 72. i 96. tygodniu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		
	Milla 2017 (Milla 2017, EMA 2017a)	Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R w czasie 24 tyg. i 26 tyg. (wizyta <i>follow up</i> , 2 tyg. po zakończeniu badania) badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Zastosowano wersję kwestionariusza dla dzieci wypełnianą przez chorych w wieku 6-11 lat, a także wersję dla opiekunów/rodziców chorych (wyniki przedstawiono dla wersji wypełnianej przez chorych). Oceny dokonywano podczas każdej z wizyt w badaniu. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano także satysfakcję z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia). Oceniano wyniki w 4 domenach kwestionariusza (zadowolenie ogólne, skuteczność, zdarzenia niepożądane, wygoda stosowania) (EMA 2017a).		
Wartość FEV1, LCI	Ratjen 2017	Spirometrię przeprowadzano na każdej wizycie w trakcie badania. Podczas wizyt w 1. i 15. dniu oraz w 4., 16. i 24. tygodniu badania mierzono wartość LCI _{2,5} za pomocą metody wyplukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu (Exhalyzer® D, EcoMedics AG, Duernen, Szwajcaria). Podczas tego testu gaz znakujący (azot) ulega	Wyższa wartość ppFEV1, FVC ⁴⁴ , FEV1/FVC, VC _{max} ⁴⁵ , FEV1/VC _{max} ,	Ocena FEV1 stanowi istotny klinicznie punkt końcowy w terapii chorych na CF. Zgodnie z wytycznymi EMA, ze względu na występowanie w CF postępujących, obturacyjnych zmian

⁴⁴ ang. *forced vital capacity* – natężona pojemność życiowa

⁴⁵ ang. *maximal vital capacity* – maksymalna pojemność życiowa (objętość powietrza, jaką można wprowadzić do płuc od poziomu maksymalnego wydechu do poziomu maksymalnego wdechu) uzyskana w czasie pomiaru

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wyplukaniu z płuc, podczas gdy chory oddycha 100% tlenem. $LCI_{2,5}$ oznacza liczbę wydychanych objętości oddechowych wymaganych do wyeliminowania azotu znacznikowego z płuc do 2,5% stężenia początkowego. Uwzględniono wartości $LCI_{2,5}$ z wizyt z co najmniej dwoma dopuszczalnymi pomiarami (pod względem technicznym). Bezwzględna zmiana wartości $LCI_{2,5}$ względem wartości początkowych (podczas każdej z wizyt) w czasie 24 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Drugorzędowe punkty końcowe to m.in. bezwzględna zmiana $LCI_{5,0}$ (średnia wyników z wszystkich wizyt (włączając pomiar w 24. tygodniu)), bezwzględna i względna zmiana ppFEV1 (średnia wyników z wszystkich wizyt (włączając pomiar w 24. tygodniu)).</p>	<p>FEF₂₅⁴⁶ oraz niższa wartość LCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc.</p>	<p>w układzie oddechowym, w badaniach dot. skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowy punkt końcowy powinna stanowić ocena FEV1 [10]. Z kolei, ocena LCI jest zasadna u dzieci chorych na CF. LCI zdaje się być parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV1 czy pomiary oporu dróg oddechowych [12]. FEV1 stanowi łatwomierzalny parametr oceny funkcji płuc. Pomiar FEV1 powinien być wystandaryzowany w celu zmniejszenia zmienności wyników. FEV1 był krytycznie oceniany jako właściwy do oceny parametr u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, gdyż wymuszone w badaniu manewry wydechowe powodują zapaść dróg oddechowych i utrudniają odpowiednią ocenę czynności płuc. W związku z tym, do badania funkcji oddechowych, w ramach drugorzędowych punktów końcowych, może być wykonana ocena FVC i/lub FEV25/75. Wykazano, że tempo spadku FEV1 koreluje z przeżyciem i jest</p>
	<p>TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015, Elborn 2016)</p>	<p>Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy (obliczona przez uśrednienie wyniku uzyskanego w 16. i 24. tygodniu – zastosowano takie podejście, gdyż spodziewano się, że ograniczy ono zmienność wyników, w porównaniu z wykorzystaniem wyłącznie wyników z 24. tyg.). Względna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu (obliczona przez uśrednienie wyniku uzyskanego w 16. i 24. tygodniu). Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie, tj. uzyskanie wzrostu wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ względem wartości początkowych (obliczone przez uśrednienie wyniku uzyskanego w 16. i 24. tygodniu) stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		
	<p>PROGRESS (Konstan 2017)*</p>	<p>Wartości ppFEV1 obliczano z wykorzystaniem równania Wang-Hankinsona oraz równania GLI (ang. <i>Global Lungs Initiative</i> – globalna inicjatywa na rzecz chorób płuc).</p>		

⁴⁶ ang. *forced expiratory flow at 25% of the pulmonary volume* – natężony przepływ wydechowy na poziomie 25% natężonej pojemności życiowej

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Ocena bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1 względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		<p>najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności, z wyraźniejszym efektem obserwowanym u chorych z niewydolnością trzustki. Ta wartość prognostyczna wzrasta z wiekiem chorego, a plateau osiąga w wieku 15 lat. FEV1 jest parametrem powtarzalnym i, skorygowany o wiek i płeć, okazał się kofaktorem śmiertelności [10].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA, w celu ustalenia korzyści klinicznych, u chorego w leczeniu przewlekłego zakażenia, pierwszorzędowy punkt końcowy FEV1 (lub równoważny) powinien być poparty innymi, silniejszymi i mającymi większe znaczenie kliniczne właściwymi punktami końcowymi, takimi jak m.in. liczba i czas do wystąpienia zaostrzeń płucnych, czy odsetek chorych ze zmniejszoną liczbą lub czasem do wystąpienia zaostrzeń [10].</p> <p>MCID dla ppFEV1 nie została dokładnie określona z powodu heterogeniczności postaci CF. Według niektórych źródeł, MCID dla ppFEV1 wynosi ≥ 5 punktów procentowych [18, 20].</p> <p>Nie zdefiniowano także MCID dla LCI. Wielkości efektów w badaniach wahały się od -1 do -2, w zależności</p>
	<p>Milla 2017</p>	<p>Spirometrię przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej. Oceny dokonano przed i po zastosowaniu leków rozszerzających oskrzela na wizycie przesiewowej oraz przed podaniem leków rozszerzających oskrzela i leku badanego w czasie kolejnych wizyt (w czasie trwania badania i w czasie wizyty <i>follow up</i> w 26 tygodniu).</p> <p>Wartość należną FEV1 obliczano z wykorzystaniem równania Wanga.</p> <p>W ramach eksploracyjnych punktów końcowych oceniano wartość LCI_{2,5} (Exhalyzer D system) w podgrupie chorych uczestniczących w badaniu w ośrodkach z doświadczeniem w metodologii wyplukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu (ocena w dniu 1., 15., tygodniu 4., 24., 26.). W każdym teście wykonywano powtórzenie pomiaru. Uwzględniono ostateczne wartości LCI_{2,5} obliczone z wizyt z co najmniej dwoma dopuszczalnymi pomiarami (pod względem technicznym).</p>		
	<p>McNamara 2019</p>	<p>Ocena indeksu klirensu płucnego, LCI była wykonywana opcjonalnie. Ocenę wykonano stosując metodę wyplukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu. LCI oceniano wyłącznie u dzieci w wieku 3 lat lub starszych, które wyraziły zgodę na badanie.</p> <p>Każdy z testów wykonywany był wiele razy na każdej z wizyt, a ostateczna wartość LCI obliczona została na podstawie wszystkich testów, które były wykonane technicznie poprawnie.</p> <p>Podczas jednej wizyty chorego w ośrodku, na przeprowadzenie powtórzeń testu poświęcano około 1 godz.</p> <p>Średnią całkowitą zmianę LCI poddano ocenie w badaniu skriningowym oraz w 4., 24. i 26. tyg. badania.</p> <p>LCI jest miarą niejednorodności wentylacji. Niższe wartości odpowiadają zmniejszonej niejednorodności wentylacji. Ocena indeksu klirensu płucnego jest wrażliwą metodą wykrywania zarostowego zapalenia oskrzelików u chorych.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Jako dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe (w części B badania) oceniano wartość ppFEV1. ppFEV1 oceniano u dzieci w wieku 3 lat lub starszych. ppFEV1 jest dobrze poznanym i często stosowanym punktem końcowym w badaniach nad terapiami w leczeniu CF u starszych chorych. Dokonano także oceny całkowitej zmiany ppFEV1 w 24. tyg. badania.		od rodzaju interwencji i czasu trwania leczenia [12].
	Jennings 2017	Dane dotyczące funkcji płuc (ocena na podstawie ppFEV1) zbierano na początku badania oraz po rozpoczęciu leczenia. Pomiarów dokonywano zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej / Europejskiego Towarzystwa Oddechowego. Procent wartości należnej określano na podstawie równania GLI.		
	Hubert 2017	Zbierano dane dotyczące bezwzględnej zmiany ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 1 i 3 mies.		
	Graeber 2018	Badania spirometryczne wykonywano na początku badania oraz po 8 i 16 tyg. od rozpoczęcia terapii. Oceniano FEV1, VC _{max} , FEF ₂₅ zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej / Europejskiego Towarzystwa Oddechowego. Procent wartości należnej określano na podstawie równania GLI.		
Stężenie chlorków w pocie	Ratjen 2017	Stężenie chlorków w pocie oceniano na wizytach w 1. i 15. dniu oraz w 4., 16. i 24. tygodniu badania. Ocena średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych w czasie 15 dni i 24 tyg. stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	Wyższy spadek stężenia chlorków w pocie świadczy o lepszej skuteczności terapii.	Zwiększone stężenie elektrolitów w pocie wskazuje na dysfunkcję białka CFTR. Ocenę stężenia chlorków w pocie zaleca m.in. EMA. Zasadność oceny tego parametru została potwierdzona w badaniach dot. modulatorów CFTR wskazując, że ocena jonów chlorkowych w pocie stanowi dobrze zdefiniowany biomarker funkcji CFTR, co wskazuje, że jest to klinicznie istotny punkt końcowy [1, 10].
	Milla 2017	Ocena bezwzględnej średniej zmiany stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych w dniu 15. i tygodniu 4. oraz zmiana od tygodnia 24. do 26. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Testy przeprowadzono podczas badań przesiewowych, wizyt w dniu 15. oraz w 4. i 24. tygodniu oraz podczas wizyty w 26. tyg. badania. Podczas każdego testu zebrano dwie próbki, po jednej z każdego ramienia i przesyłano do centralnego laboratorium do analizy.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	McNamara 2019	<p>Całkowita zmiana, względem wartości początkowych, stężenia chlorków w pocie w 24. tyg. badania, została oceniana w części B badania.</p> <p>Średnia bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie w stosunku do wartości otrzymanej w badaniu skринingowym była oceniana w 4. tyg. oraz 24. i 26. tyg. badania.</p> <p>Badania stężenia chlorków w pocie przeprowadzono przed podaniem porannej dawki LUM+IWA, w okresie badania (w przybliżeniu w tym samym czasie, w jakim pobierano próbki krwi). W każdym punkcie czasowym pobierano 2 próbki, po jednej z każdej z badanych grup.</p> <p>Pośredni zakres stężenia chlorków w pocie zdefiniowano w badaniu jako wartości w zakresie od ≥ 30 do < 60 mmol/l.</p>		Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.
	Graeber 2018	<p>Pomiar stężenia chlorków w pocie wykonywano na początku badania oraz po 8 i 16 tyg. od rozpoczęcia terapii.</p> <p>Oznaczenia chlorków w pocie wykonywano zgodnie z niemieckimi zaleceniami i wytycznymi instytutu standardów klinicznych i laboratoryjnych. Proces pocenia stymulowano za pomocą jontoforezy pilokarpinowej, a próbki zbierano za pomocą systemu Macroduct® (Model 3700, Wescor, Logan UT, USA). Stężenie chlorków w pocie mierzono w minimalnej objętości wynoszącej 30 μl przy użyciu chloridometru (Chloridometr KWM 20, Kreienbaum, Langenfeld, Niemcy).</p>		
Masa ciała, BMI, wzrost	Ratjen 2017	Ocena bezwzględnej zmiany BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. stanowiła w badaniu kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono także m.in. pomiar BMI wyrażony w postaci współczynników <i>z-score</i> .	Wzrost masy ciała, BMI i wieku (w odpowiednich zakresach normy dla płci, czy wieku) świadczy o lepszej skuteczności terapii.	Ocena parametrów antropometrycznych, szczególnie w populacji pediatrycznej, stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, gdyż jak wskazują wytyczne kliniczne Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2018 r. [5], wykazano że odpowiedni stan odżywienia jest silnie dodatnio skorelowany z funkcją płuc i przeżyciem u chorych na CF. U
	TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015, Elborn 2016, Dane od	<p>Ocena bezwzględnej zmiany BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Ocenię poddano także pomiar masy ciała wyrażony w postaci współczynników <i>z-score</i> na podstawie Danych od Zamawiającego (analiza <i>ad-hoc</i>). Dane te obliczono na podstawie tablic rozwojowych Narodowego Centrum Statystyki Zdrowia (ang. <i>National Center for</i></p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Zamawiającego 2015b)	<i>Health Statistics</i>). W przypadku chorych w wieku ≥ 20 lat, zastosowano wartości <i>z-score</i> odpowiadające osobom w wieku 240 mies.		<p>chorych istotnym jest osiągnięcie prawidłowego wzrostu i masy ciała u dzieci i utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia w wieku dorosłym. Ponadto, ocena tych parametrów jest zalecana przez wytyczne EMA [10].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
	PROGRESS (Konstan 2017)*	Ocena bezwzględnej zmiany BMI (także wyrażonej w postaci <i>z-score</i> u chorych w wieku < 20 lat) względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		
	Milla 2017	W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano bezwzględną zmianę BMI, masy ciała i wzrostu względem wartości początkowych oraz odpowiadające im wartości <i>z-score</i> , w czasie 24 tygodni badania. Pomiarów dokonywano w dniu 15., tygodniu 4., 8., 16., 24. i 26. Wartości <i>z-score</i> obliczono na podstawie tablic rozwojowych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób.		
	McNamara 2019	<p>W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnik BMI; ⊗ współczynnik <i>z-score</i> dla stosunku BMI i wieku; ⊗ współczynnik <i>z-score</i> dla stosunku masy ciała i wieku; ⊗ współczynnik <i>z-score</i> dla stosunku wzrostu i wieku; ⊗ masę ciała; ⊗ wzrost. <p>Znormalizowano parametry wzrostu dla wieku z normami wzrostu populacji, aby uzyskać wyniki jako <i>z-score</i>. Miało to na celu wykrycie odchyłeń wzrostu od prawidłowych wartości.</p> <p>Wartości BMI, współczynnik <i>z-score</i> dla stosunku BMI i wieku, współczynnik <i>z-score</i> dla stosunku masy ciała i wieku i współczynnik <i>z-score</i> dla stosunku długości ciała i wieku obliczano za pomocą siatek centylowych z Centrów Kontroli i Prewencji Chorób).</p>		
	Hubert 2017	Zbierano dane dotyczące bezwzględnej zmiany BMI względem wartości początkowych w czasie 1 i 3 mies.		
	Graeber 2018	W badaniu oceniano bezwzględną zmianę BMI względem wartości początkowych w czasie 8-16 tyg.		
	Ratjen 2017 (EMA 2017)	Zaostrzenia objawów płucnych stanowią kombinację objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących świadczyć o konieczności zastosowania agresywnej terapii (takiej jak dożylna antybiotykoterapia)	Mniejsza częstość występowania zaostrzeń	Według EMA, w celu ustalenia korzyści klinicznych w leczeniu przewlekłego zakażenia,

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zaostrzenia objawów płucnych		<p>lub o potrzebie hospitalizacji. Nie ma ogólnie przyjętej definicji zaostrzeń, a w dużych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych dot. CF stosowano różne definicje przyjęte przez lekarzy. Aby zapewnić spójność danych, dla badania <i>Ratjen 2017</i> definicję zaostrzeń objawów płucnych określono w oparciu o wyniki innych badań, w tym badania <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> oraz wstępnych badań rejestracyjnych dla IWA. Zaostrzenia objawów płucnych zdefiniowano jako zastosowanie nowych lub zmienionych antybiotyków (dożylnie, doustnie lub wziewnie) w celu terapii 4 lub więcej z następujących objawów podmiotowych lub przedmiotowych: zmiana w plwocinie, pojawienie się lub zwiększenie nasilenia krwioplucia, wzmożony kaszel, wzmożona duszność, złe samopoczucie, zmęczenie lub letarg, temperatura powyżej 38°C, anoreksja lub utrata masy ciała, ból lub tkliwość zatok, zmiany w wydzielinie z zatok, zmiany widoczne w badaniu fizykalnym klatki piersiowej, zmniejszenie czynności płuc o co najmniej 10% lub zmiany radiograficzne wskazujące na zakażenie płuc.</p> <p>W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych w czasie 24 tygodni.</p>	objawów płucnych świadczy o lepszej skuteczności terapii.	<p>pierwszorzędowy punkt końcowy FEV1 (lub równoważny) powinien być poparty innymi, klinicznie właściwymi punktami końcowymi, takimi jak: liczba i czas do wystąpienia zaostrzeń choroby, odsetek chorych ze zmniejszoną liczbą lub krótszym czasem do wystąpienia zaostrzeń, liczba hospitalizacji, liczba leków stosowanych dożylnie czy czas hospitalizacji [10]. Jak wskazano w dokumencie <i>EMA 2017</i>, zaostrzenia objawów płucnych są główną przyczyną zachorowalności i obniżonej jakości życia chorych na CF. Liczba zdarzeń, szacunkowa liczba zdarzeń, czas do wystąpienia oraz czas trwania zaostrzeń, w tym zdarzeń obejmujących hospitalizację i dożylną antybiotykoterapię, są klinicznie istotnymi punktami końcowymi zarówno dla klinicystów leczących chorych na CF, jak i dla samych chorych [43].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
	<p>TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015, Elborn 2016, Dane od Zamawiającego 2015a)</p>	<p>Zaostrzenia objawów płucnych oceniano według zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa. Definicja odpowiadała opisanej powyżej, przy badaniu <i>Ratjen 2017</i> (wśród wymienionych objawów nie podano jedynie zmiany w plwocinie).</p> <p>W ramach kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniano częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych w czasie 24 tygodni.</p> <p>Oceniano także zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji i/lub dożylną antybiotykoterapię.</p>		
	<p>PROGRESS (Konstan 2017)*</p>	<p>W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych (w tym wymagających hospitalizacji oraz podania dożylnych antybiotyków).</p> <p>Zaostrzenia objawów płucnych definiowano według zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa opisanych powyżej dla badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	McNamara 2019	<p>Jako dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe (w części B badania) oceniano zaostrzenia objawów płucnych u chorych.</p> <p>Analizowano także czas jaki upłynął do wystąpienia pierwszego zaostrzenia objawów płucnych, który był analizowany za pomocą metody Kaplana-Meiera.</p> <p>Analizowano także liczbę zaostrzeń objawów płucnych.</p>		
Parametry oceny funkcjonowania trzustki	Ratjen 2017	<p>Oceniano stężenie elastazy-1 w stolcu. Pomiarów dokonywano w 1. dniu i 24 tygodniu badania.</p>	<p>Im lepsze wyniki dot. funkcjonowania trzustki (wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu), tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA, ocena funkcji trzustki stanowi punkt końcowy istotny w ocenie terapii mających na celu poprawę funkcji CFTR, zwłaszcza biorąc pod uwagę, iż mutacja F508del genu CFTR objawia się jako ciężka postać CF (możliwa jest obecność zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, w przypadku której może dojść m.in. do wystąpienia cukrzycy w przebiegu CF) [8, 10].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
	McNamara 2019	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu (w części B) była całkowita zmiana, względem wartości początkowych, w aktywności enzymów trzustki.</p> <p>W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktywność elastazy-1 w próbkach stolca (niewydolność trzustki zdefiniowana jako aktywność elastazy-1 <200 µg/g); ⊗ aktywność immunoreaktywnego tripsynogenu w surowicy (zakres referencyjny nie został ustalony, ale zmniejszenie stężenia wskazywało na poprawę). <p>Aktywność elastazy-1 oraz średnią aktywność elastazy-1 oceniano na wizycie skринingowej oraz w 15. dniu badania, a później w 4., 8., 16., 24. i 26. tyg. badania.</p> <p>Próbki kału do oceny aktywności elastazy-1 pobierane były w ośrodkach badawczych, podczas wizyt wyznaczonych w trakcie badania, jednak mogły być one pobrane do 24 godz. wcześniej przez opiekuna (np. w domu, a następnie dostarczone w czasie wizyty).</p> <p>Aktywność immunoreaktywnego tripsynogenu oraz średnią aktywność immunoreaktywnego tripsynogenu oceniano na wizycie skринingowej oraz w 15. dniu badania, a później w 4., 8., 16., 24. i 26. tyg. badania.</p> <p>Do pomiaru aktywności immunoreaktywnego tripsynogenu użyto zestawu RIA TRYPS-US, który mierzy wszystkie formy tripsyny i tripsynogenu z zakresem pomiaru od 0,1 do 1200 ng/ml. Test ten ma szerszy zakres pomiarowy w porównaniu z testami stosowanymi w</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		poprzednich badaniach klinicznych i powszechnie stosowanymi testami do badań przesiewowych noworodków.		
Hospitalizacja	McNamara 2019	W badaniu oceniano częstość przyjęć chorych do szpitala z powodów związanych z mukowiscydozą.	Im mniejsza liczba hospitalizacji, tym skuteczniejsze leczenie.	Zgodnie z wytycznymi EMA, w celu ustalenia korzyści klinicznych u chorego w leczeniu przewlekłego zakażenia, pierwszorzędowy punkt końcowy FEV1 (lub równoważny) powinien być poparty innymi, silniejszymi i mającymi większe znaczenie kliniczne punktami końcowymi, takimi jak m.in. liczba, czy czas trwania hospitalizacji [10]. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.
Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;	McNamara 2019	Oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych.	Im mniejsza obecność bakterii w układzie oddechowym, tym skuteczniejsze leczenie.	Kolonizacja drobnoustrojami jest częstym zjawiskiem u chorych na CF. Zakażenie bakteryjne razem z przewlekłym procesem zapalnym oraz czopowaniem dróg oddechowych gęstą śluzowo-ropną wydzieliną doprowadza stopniowo do ich uszkodzenia i rozwoju rozstrzeni oskrzeli. Wytyczne EMA wskazują na zasadność oceny aktywności przeciwbakteryjnej leków jako czynnika determinującego odpowiedź na leczenie w badaniach z wykorzystaniem antybiotyków [10]. W związku z powyższym ocenę obecności kultur bakterii w układzie oddechowym można uznać za punkt istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.
Akceptowalność i smak	McNamara 2019	<p>Jako dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe (w części B badania) oceniano smak oraz akceptowalność stosowanej terapii.</p> <p>Oceny smaku/akceptowalności LUM/IWA dokonywano w oparciu o całkowite przyjęcie jednej dawki i wybór wyrazu twarzy na wskazanej hedonicznej skali.</p> <p>Smak/akceptowalność produktu można było oceniać jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ bardzo mi się podoba; ⊕ trochę mi się podoba; ⊕ nie jestem pewny czy mi się podoba. 	Im większa akceptowalność i lepsza ocena smaku tym większe prawdopodobieństwo skutecznego leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik oceny smaku i akceptowalności wpływa na komfort przyjmowania terapii i ma dla chorego istotne znaczenie, szczególnie w populacji pediatrycznej.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
Stosowanie się chorych do zaleceń	McNamara 2019	W badaniu oceniano stosowanie się chorych do zaleceń (ang. <i>compliance</i>).	Im większe stosowanie się chorych do zaleceń, tym większe prawdopodobieństwo skutecznego leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [14] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [6].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowane wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; 		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>Ratjen 2017 (Ratjen 2017, EMA 2017)</p>	<p>* łagodne.</p> <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu raportowano zdarzenia niepożądane (określone przez badacza), wyniki badań laboratoryjnych, pulsoksymetrii, elektrokardiografii, badań fizykalnych, oftalmologicznych, spirometrii i parametry życiowe,</p> <p>Niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo dokonał oceny bezpieczeństwa po tym jak 100 chorych ukończyło 4 tyg. badania.</p> <p>Wizyta <i>follow-up</i> w ramach analizy bezpieczeństwa miała miejsce 4 tyg. (+/- 7 dni) po przyjęciu ostatniej dawki leku (wizyta ta nie obejmowała chorych, którzy wzięli udział w badaniu przedłużonym (badanie trwające NCT02544451) w czasie 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku).</p> <p>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia definiowano jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, którego stopień nasilenia wzrósł lub które rozwinęło się w trakcie lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku aż do 28 dni od podania ostatniej dawki badanego leku (określane jako zdarzenia niepożądane).</p> <p>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zidentyfikowano przed zamknięciem bazy danych, w celu oceny konkretnych zdarzeń będących przedmiotem zainteresowania poprzez grupowanie terminów zdarzeń niepożądanych, które reprezentują podobne koncepcje medyczne, z tej samej lub innej klasy układów narządowych. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, objawami ze strony układu oddechowego i zdarzeniami ze strony układu oddechowego.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		
	<p>TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)</p>	<p>Zdarzenia niepożądane definiowano jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, którego stopień nasilenia wzrósł lub które rozwinęło się w trakcie lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku aż do 28 dni od podania ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>W celu obliczenia całkowitej liczby zdarzeń (w tym związanych z badanym lekiem, czy ciężkich), chorzy, u których wystąpiło wiele</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zdarzeń z danej kategorii zostali policzeni wielokrotnie w obrębie tej kategorii.</p> <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa raportowano zdarzenia niepożądane, oceniano parametry kliniczne, wyniki standardowej elektrokardiografii, parametry życiowe, przeprowadzono badania fizykalne i pulsoksymetrię.</p>		
	<p>PROGRESS (Konstan 2017)</p>	<p>Długoterminowa ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceny dokonano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, ocenie parametrów laboratoryjnych (badania chemiczne osocza, badania hematologiczne, badania krzepliwości krwi, badania moczu), wynikach badań elektrokardiograficznych, ocenie parametrów życiowych i pulsoksymetrii. W celu uzyskania wartości zmiany parametrów bezpieczeństwa w stosunku do wartości początkowych, wykorzystano dane początkowe z badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.</p>		
	<p>Milla 2017</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła ocena bezpieczeństwa oparta o analizę zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, parametry laboratoryjne, wyniki badań elektrokardiograficznych (12-odprowadzeniowy elektrokardiogram), funkcje życiowe, pulsoksymetrię, badania oftalmologiczne i spirometrię. Oceny bezpieczeństwa dokonywano na wizycie przesiewowej, wizytach w trakcie 24 tygodni trwania badania i po 2 tygodniach od zakończenia leczenia (tydzień 26.).</p> <p>Testy czynnościowe wątroby przeprowadzono w dniach 1. i 15. oraz co 4 tygodnie, począwszy od tygodnia 4. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych uznawany za istotny klinicznie określano jako zdarzenie niepożądane.</p>		
	<p>McNamara 2019</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa stosowania LUM+ IWA była pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu w części B. Przeprowadzono ją w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę LUM+IWA.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała kontrolę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzeń niepożądanych; 		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia; ⊗ ciężkich zdarzeń niepożądanych; ⊗ parametrów laboratoryjnych; ⊗ wyników EKG; ⊗ parametrów życiowych; ⊗ wyników pulsoksymetrii; ⊗ wyników badań okulistycznych; ⊗ wyników spirometrii; ⊗ wyników badań fizykalnych. <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 4,0. Zdefiniowania zdarzeń niepożądanych dokonano za pomocą MedDRA, systemu służącego do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) oraz opisowo, za pomocą preferowanego terminu.</p> <p>Seryjne pomiary spirometryczne wykonano po 2 i 4 godz. po podaniu dawki w 1. dniu (w części B) w celu oceny możliwości wczesnego spadku czynności płuc po podaniu dawki.</p> <p>W ramach dodatkowych informacji, oceniano także częstość występowania niepożądanych zdarzeń oddechowych, zdefiniowanych jako: nieprawidłowe oddychanie, dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, astma, nadreaktywność oskrzeli, skurcz oskrzeli oraz świszczący oddech.</p> <p>W części B badania stan chorego oceniano na wizycie skringowej oraz w 1. i 3. dniu (poprzez kontakt telefoniczny), następnie 15. dnia, oraz w 4., 8., 12. tyg. (kontakt telefoniczny), w 16. i 20. tyg. (kontakt telefoniczny) oraz w 24. tyg. badania. Po 24. tyg. (po podaniu ostatniej dawki) następował 2-tygodniowy okres wymywania, a po nim, w 26. tyg. (26 tyg. ± 4 dni), wizyta kontrolna dotycząca bezpieczeństwa.</p> <p>Informacje na temat zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu podpisania zgody na udział w badaniu aż do 26 tyg. (2 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki leku).</p> <p>W przypadku nieprawidłowego wyniku testu na czynność wątroby, chory musiał chwilowo lub całkowicie przerwać stosowanie terapii LUM+IWA.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Kryteria, które zgodnie z protokołem oznaczały przerwanie stosowanej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktywność AIAT lub AspAT $\geq 8 \times$ GGN (górną granicę normy); ⊗ aktywność AIAT lub AspAT $\geq 5 \times$ GGN przez dłużej niż 2. tyg.; ⊗ aktywność AIAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wraz ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w osoczu bez stwierdzenia żadnej innej przyczyny takiego stanu. <p>Po tym jak wartości wyników powróciły do $\leq 2 \times$ GGN lub poniżej wartości oznaczonej na badaniu skriningowym (w zależności od tego, która wartość była wyższa), chory mógł wrócić do przyjmowania wyznaczonej terapii, w przypadku, kiedy odnaleziono inną przyczynę zawyżonych wartości testów czynności wątroby niż stosowana terapia.</p>		
	Jennings 2017	Dane dot. bezpieczeństwa zbierano na podstawie dokumentacji medycznej. Zdarzenia niepożądane kategoryzowano za pomocą systemu MedDRA.		
	Hubert 2017	Dane dot. bezpieczeństwa zbierano na podstawie dokumentacji medycznej, szczególnie zwracano uwagę na zdarzenia związane z układem oddechowym.		

*wartości początkowe dla analiz skuteczności oznaczały pomiary bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia LUM+IWA, tj. dane początkowe z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* stosowano u chorych, którzy pozostali przy aktywnym leczeniu w badaniu *PROGRESS*, a dane początkowe z badania *PROGRESS* stosowano u chorych, którzy rozpoczęli aktywne leczenie w badaniu *PROGRESS* (tj. zmiana z PLC)

3.7.3. Ocena homogeniczności

Kwalifikację badań do metaanaliz dokonano w wyniku oceny danych demograficznych, interwencji i komparatorów, metodyki oraz wspólnych punktów końcowych. Szczegółowe dane dot. badań przedstawiono w rozdziale 3.7.1 oraz w załączniku, w rozdziale 7.6.

Podczas przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono publikację *Wainwright 2015*, w której przedstawiono wyniki badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, dla których autorzy badania wykonali metaanalizę. Przeprowadzenie metaanalizy wyników tych dwóch badań było możliwe ze względu na identyczną metodykę obu badań (badania randomizowane, podwójnie zaślepienie⁴⁷), analizowaną populację chorych (wysoka homogeniczność najważniejszych danych demograficznych), zastosowane dawki leku, długości okresów leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe w obu badaniach. Szczegółową charakterystykę badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* przedstawiono w załączniku w rozdziale 7.6.

W przypadku pozostałych badań, biorąc pod uwagę różnice w charakterystykach populacji chorych włączonych do poszczególnych badań, w szczególności dot. wieku (z czym wiążą się różnice dotyczące stopienia upośledzenia funkcji płuc, który jest mniejszy w populacji pediatrycznej), czy wartości ppFEV1 na początku badania oraz metodykę badań włączonych do analizy (badania eksperymentalne i obserwacyjne; różnice w okresach obserwacji), stwierdzono, iż wykonanie metaanalizy nie jest zasadne.

3.7.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (JZ, ANK, MB) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [8] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;

⁴⁷ wyjątek stanowiło przeprowadzenie w wybranych podgrupach chorych ambulatoryjnej elektrokardiografii (tylko w badaniu *TRAFFIC*) i oceny profilu farmakokinetycznego analizowanej interwencji u młodzieży (tylko w badaniu *TRANSPORT*)

- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- ⊕ w przypadku badań, dla których dostępne były wyniki z publikacji głównej, a także z publikacji EMA (w tym ChPL), jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji. Wyjątek stanowiły dane przedstawione w publikacji głównej na wykresach, dla których dostępne były wartości liczbowe w publikacjach EMA. Uznano, iż wyniki z dokumentów EMA w tym przypadku będą bardziej wiarygodne niż wartości odczytane z wykresów;
- ⊕ w przypadku wyników dla danych dychotomicznych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, gdy autorzy publikacji nie podali danych jednostkowych dla ww. badań, co uniemożliwiało wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości *n* (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) i *N* dla obu badań łącznie. W tym wypadku, dla zachowania spójności analizy także używano pojęcia metaanaliza (w publikacji *Wainwright 2015* określane jako ang. *pooled results*), jednakże przypadki takie oznaczano odpowiednim komentarzem pod tabelą z wynikami.

3.7.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych *Ratjen 2017*, *TRAFFIC*, *TRANSPORT* i *PROGRESS* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook [14]. Narzędzie, które zastosowano do przeprowadzenia oceny przedstawione zostało w załączniku 7.8 (Tabela 94).

We wszystkich badaniach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, czy wykluczeniem oceniono jako niskie. Jedynie w badaniach *Ratjen 2017* oraz *TRAFFIC* i *TRANSPORT* ryzyko wystąpienia błędu związanego z raportowaniem określono jako wysokie, ze względu na obecność pojedynczych punktów końcowych, dla których nie przedstawiono wyników. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.

Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *Ratjen 2017*, *TRAFFIC*, *TRANSPORT* i *PROGRESS* przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

Domena	Badanie			
	<i>Ratjen 2017</i>	<i>TRAFFIC</i>	<i>TRANSPORT</i>	<i>PROGRESS</i> (przedłużenie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>)
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja do grup w stosunku 1:1, stratyfikacja względem masy ciała (<25 vs ≥25 kg) i wartości ppFEV1 (<90 vs ≥90). Podczas przydziału chorych do grup zastosowano system IWRS. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy LUM600+IWA, LUM400+IWA lub PLC; zastosowano stratyfikację względem wieku (<18 vs ≥18 lat), płci oraz wartości ppFEV1 (<70 vs ≥70); randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu IWRS (ang. <i>Interactive Web Response System</i> – internetowy system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Chorzy, którzy otrzymywali aktywne leczenie w badaniach <i>TRAFFIC</i> lub <i>TRANSPORT</i> nadal otrzymywali taki sam schemat leczenia w badaniu <i>PROGRESS</i> . Chorzy otrzymujący PLC w badaniach <i>TRAFFIC</i> lub <i>TRANSPORT</i> byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 za pomocą IWRS. Randomizacja była stratyfikowana względem wieku (<18 vs ≥18 lat), płci i wartości ppFEV1 (<70 vs ≥70) określonego w czasie badań przesiewowych w badaniach <i>TRAFFIC</i> lub <i>TRANSPORT</i> . Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Wykorzystano system IWRS. Kod randomizacyjny tworzyła zewnętrzna firma, która miała dostęp do ostatecznej listy randomizacyjnej i transferowała dane bezpośrednio do dostawcy IWRS. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Wykorzystano system IWRS. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Wykorzystano system IWRS. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Tabletki z placebo wizualnie podobne do tabletek z badanym lekiem. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Chorzy i zespół badawczy (w tym m.in. badacz i monitor) zostali zaślepieni względem przydzielonego leczenia; PLC przypominające wyglądem badany lek. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Chorzy i personel badawczy (w tym badacz) pozostali zaślepieni w stosunku do badanej interwencji przez cały okres badania (zniesienie zaślepienia było możliwe w medycznie uzasadnionych przypadkach); zniesienie zaślepienia personelu badawczego	

Domena	Badanie			
	Ratjen 2017	TRAFFIC	TRANSPORT	PROGRESS (przedłużenie badań TRAFFIC i TRANSPORT)
			nastąpiło po osiągnięciu przez wszystkich chorych 24. tyg. badania PROGRESS. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie, zespół zatrudniony przez sponsora (w tym biostatystyk) nie miał dostępu do ostatecznej, niezaślepionej listy randomizacyjnej w trakcie trwania badania. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Badanie podwójnie zaślepienie. Personel laboratorium badawczego analizujący wyniki pozostał zaślepiony w stosunku do numeru i przydzielonego choremu leczeniu. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Badanie podwójnie zaślepienie. Zniesienie zaślepienia personelu badawczego nastąpiło po osiągnięciu przez wszystkich chorych 24. tyg. badania PROGRESS Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.			
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)				
Wybiórcze raportowanie	Zidentyfikowano pojedyncze punkty końcowe, dla których nie przedstawiono wyników. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.	Zidentyfikowano pojedyncze punkty końcowe, dla których nie przedstawiono wyników. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)				
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.			

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* (oraz ich metaanalizy⁴⁸ wykonanej przez autorów publikacji *Wainwright 2015*) a także z badania *Ratjen 2017*, przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) i błędu standardowego (SE, ang. *standard error*) lub 95% CI oraz różnicy średnich wraz z 95%

⁴⁸ w przypadku danych dychotomicznych, dokonywano obliczeń własnych i sprawdzano, czy wartości „n” podane przez autorów badania zgadzały się z obliczonymi w programie RevMan

CI po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (LSMD, ang. *least squares mean difference*). Również w przypadku pozostałych badań przedstawiono w raporcie wartości średnie/LSM i SD (ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe) /SE/95% CI, które zostały wskazane przez autorów badania.

W przypadku wyników dla danych dychotomicznych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, gdy autorzy publikacji nie podali danych jednostkowych dla ww. badań, co uniemożliwiało wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) i N dla obu badań łącznie. W tym wypadku, dla zachowania spójności analizy także używano pojęcia metaanaliza (w publikacji *Wainwright 2015* określane jako ang. *pooled results*), jednakże przypadki takie oznaczano odpowiednim komentarzem pod tabelą z wynikami.

Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Dla części punktów końcowych np. w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* dla częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych, przedstawiono w analizie podaną przez autorów liczbę zaostrzeń objawów płucnych (lub RR (95% CI)) i iloraz wskaźników (95% CI).

Dane ciągłe w niniejszej analizie prezentowano zgodnie z przedstawionymi w publikacjach, nie zaokrąglano ich do części setnej.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania zmiany wartości ppFEV1 $\geq 10\%$ parametr OR wyniósł 2,09 (95% CI: 1,42; 3,07), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych LUM+IWA jest 2,09 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,11 (95% CI: 0,05; 0,16), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 11% większe w grupie leczonej LUM+IWA niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 7; 20), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu LUM+IWA zamiast zastosować PLC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek zmiany wartości ppFEV1 $\geq 10\%$ w czasie 24 tygodni leczenia. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie infekcyjnego zaostrzenia objawów płucnych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania infekcyjnego zaostrzenia objawów płucnych parametr OR wyniósł 0,65 (95% CI: 0,43; 0,99), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej LUM+IWA stanowi 65% tej szansy w grupie PLC. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,10 (95% CI: -0,21; -0,004), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 10% niższe w grupie leczonej LUM+IWA niż w grupie PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 5; 250), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu LUM+IWA zamiast PLC, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku infekcyjnego zaostrzenia objawów płucnych w czasie 24 tyg.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego

Skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo w populacji chorych w wieku 6-11 lat oceniono na podstawie randomizowanego badania *Ratjen 2017* wraz z publikacją *EMA 2017* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1 i LCI;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ BMI;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊕ parametry oceny funkcjonowania trzustki.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.9.1. Jakość życia

W obu analizowanych grupach odnotowano znamiennej statystycznie wzrost jakości życia ocenianej na podstawie oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R. Co istotne, biorąc pod uwagę, iż MCID dla tej wartości wynosi 4 punkty, w grupie chorych stosujących LUM+IWA zmianę tą należy także uznać za istotną klinicznie.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 8.
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [punkty]							
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	5,5 (3,4; 7,6)***	103	3,0 (1,0; 5,0)***	101	2,5 (-0,1; 5,1)	NIE p=0,0628

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS (istotność statystyczna) określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

***według autorów badania, zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie

3.9.2. Wartość FEV1 i LCI

W czasie 24 tygodni trwania badania *Ratjen 2017* zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do bezwzględnych zmian wartości LCI_{2,5}, LCI_{5,0} oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1. Ponadto, bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} oraz względna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych były także znamienne statystycznie w grupie badanej (na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania).

Jak wskazali autorzy badania, obserwowane zmiany wartości LCI_{2,5} widoczne były już od 15. dnia badania i utrzymywały się także podczas kolejnych wizyt. Z kolei, wartości ppFEV1 obserwowane w grupie placebo były mniejsze niż wartości początkowe podczas wszystkich wizyt w badaniu, natomiast w grupie LUM+IWA średnia wartość ppFEV1 nie spadła poniżej wartości początkowych podczas żadnej wizyty w badaniu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Zmiana wartości FEV1 i LCI względem wartości początkowych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Bezwzględna zmiana wartości LCI _{2,5} [l.]							
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	-1,0 (-1,3; -0,8)***	103	0,1 (-0,2; 0,3)	101	-1,1 (-1,4; -0,8)	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LCI _{5,0} [l.]							

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>	24 tyg.	b/d ⁴⁹ (b/d)	103	b/d (b/d)	101	-0,44 (b/d)	TAK p<0,00001
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]							
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	1,1 (-0,4; 2,6)	103	-1,3 (-2,8; 0,2)	101	2,4 (0,4; 4,4)	TAK p=0,0182
Względna zmiana wartości ppFEV1 [%]							
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>	24 tyg.	2,2 (0,3; 4,1)***	101	-0,9 (-2,8; 1,0)	100	3,2 (0,6; 5,7)	TAK p=0,0141

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

***według autorów badania, zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie

3.9.3. Stężenie chlorków w pocie

W grupie LUM+IWA zaobserwowano znamienne statystycznie zmiany względem wartości początkowych (ocenione na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania) w odniesieniu do średniej zmiany stężenia chlorków w pocie w dniu 15. i 24. tyg. Ponadto, istotne statystycznie były także różnice między grupą badaną a kontrolną, wskazując na korzyść terapii LUM+IWA.

Według autorów badania, już w 15. dniu terapii LUM+IWA obserwowano znaczne redukcje stężenia chlorków w pocie w porównaniu z PLC, utrzymujące się w czasie kolejnych wizyt w badaniu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 10.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]							
<i>Ratjen 2017</i>	15 dni i 24 tyg.[^]	-20,0 (-22,0; -18,1)***	103	0,8 (-1,2; 2,8)	101	-20,8 (-23,4; -18,2)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

***według autorów badania, zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie

[^]średnia zmiana z obu pomiarów

⁴⁹ brak danych

3.9.4. BMI

W badaniu *Ratjen 2017* odnotowano istotny statystycznie wzrost BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. badania w grupie chorych stosujących LUM+IWA oraz w grupie PLC. Zmiany te były także istotne klinicznie (MCID=0,3). W grupie badanej znamienne statystycznie była także zmiana współczynnika *z-score* dla stosunku BMI i wieku. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]							
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	0,4 (0,3; 0,5)***	103	0,3 (0,1; 0,4)***	101	0,1 (-0,1; 0,3)	NIE p=0,2522
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku BMI i wieku [punkty]							
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	0,1 (0,0; 0,2)***	103	0,1 (-0,0; 0,1)	101	0,0 (-0,1; 0,1)	NIE p=0,5648

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

***według autorów badania, zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie

3.9.5. Zaostrzenia objawów płucnych

W czasie 24 tygodni badania zaostrzenia objawów płucnych odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 12.
Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zaostrzenia objawów płucnych								
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>	24 tyg.	20 (19,4)*	103	15 (14,9)**	101	1,38 (0,66; 2,88)	0,05 (-0,06; 0,15)	NIE

*prawdopodobieństwo nie wystąpienia zdarzenia wynosiło 0,800 (95% CI: 0,707; 0,866)

**prawdopodobieństwo nie wystąpienia zdarzenia wynosiło 0,849 (95% CI: 0,761; 0,906)

3.9.6. Parametry oceny funkcjonowania trzustki

W czasie 24 tygodni badania w grupie LUM+IWA stwierdzono znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu $\geq 15 \mu\text{g/g}$, w podgrupie chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu $< 15 \mu\text{g/g}$ na początku badania niż w grupie PLC.

Jak podają autorzy badania *Ratjen 2017*, u 1 chorego z grupy PLC stężenie elastazy-1 w stolcu wynosiło ponad $200 \mu\text{g/g}$ (punkt odcięcia dla stwierdzenia zewnątrzwydzielniczej wydolności trzustki) na początku i w 24. tygodniu badania, natomiast u 1 chorego z grupy LUM+IWA stężenie to wynosiło więcej niż $200 \mu\text{g/g}$ w 24. tygodniu badania, ale mniej niż $15 \mu\text{g/g}$ na początku badania. Wszyscy pozostali chorzy, u których wykonano pomiary na początku i na końcu badania mieli stężenia elastazy-1 w stolcu niższe niż $200 \mu\text{g/g}$ podczas obu wizyt.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Częstość występowania zmian stężenia elastazy-1 w stolcu względem wartości początkowych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
Stężenie elastazy-1 w stolcu $\geq 15 \mu\text{g/g}$										
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Stężenie elastazy-1 w stolcu $< 15 \mu\text{g/g}$ na początku badania	7 (9,6)	73	1 (1,4)	71	7,42 (0,89; 61,98)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK
		Stężenie elastazy-1 w stolcu $\geq 15 \mu\text{g/g}$ na początku badania	5 (100,0)	5	3 (75,0)	4	4,71 (0,15; 151,48)	0,25 (-0,21; 0,71)	n/d	NIE

*liczba chorych, u których wykonano pomiar na obu wizytach w badaniu

3.10. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań randomizowanych

Skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat oceniono na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych – *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, dla których wyniki dla populacji ogółem przedstawiono w publikacji *Wainwright 2015*. Analizę uzupełniono także o dane z publikacji *EMA 2015* i *ChPL Orkambi®* oraz wyniki dla podgrupy chorych wyodrębnionych ze względu na funkcje płuc przedstawione w publikacji *Elborn 2016*⁵⁰.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ masa ciała, BMI;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych.

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z *ChPL Orkambi®*, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.10.1. Jakość życia

Ocena jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R dla populacji ogółem wykazała, iż chorzy z grupy LUM+IWA uzyskiwali lepsze wyniki niż chorzy z grupy PLC. Jednakże, dla żadnego z analizowanych badań, różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

⁵⁰ jak wskazali autorzy publikacji *Elborn 2016*, u 81 chorych wartość ppFEV obniżyła się do <40 punktów procentowych w okresie między badaniem przesiewowym a początkiem badania *TRAFFIC* / *TRANSPORT*

W przypadku chorych analizowanych ze względu na wartość ppFEV1 podczas wizyty przesiewowej lub na początku badania, istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA wykazano dla podgrupy chorych z ppFEV1 ≥ 40 punktów procentowych w chwili rozpoczęcia badania.

Zmiany względem wartości początkowych w grupie LUM+IWA w badaniu *TRANSPORT* i metaanalizie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* można uznać za istotne klinicznie (MCID dla oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wynosi 4 punkty).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.

Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badań TRAFFIC i TRANSPORT

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja wypełniana przez chorych) [punkty]									
TRAFFIC (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ogółem		2,6 (1,192)***^	182	1,1 (1,161)^	184	1,5 (-1,7; 4,7)	NIE p=0,36
TRANSPORT (Wainwright 2015)				5,7 (1,169)***^	187	2,8 (1,153)***^	187^^	2,9 (-0,3; 6,0)	NIE p=0,07
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)				4,1 (0,834)***^	369	1,9 (0,818)***^	371	2,2 (0,0; 4,5)	NIE p=0,05
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Elborn 2016)		ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	1,5 (1,1)	244	1,9 (-0,9; 4,7)	NIE p=0,184
			≥70	b/d (b/d)	114	1,7 (1,4)	109	3,6 (-0,3; 7,4)	NIE p=0,071
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	5,8 (3,2)	28	-4,2 (-12,0; 3,7)	NIE p=0,298
	≥40		b/d (b/d)	336	0,9 (0,9)	338	2,9 (0,5; 5,3)	TAK p=0,017	

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

***według autorów badania, zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie

^wartości SE uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2015

^^według suplementu do publikacji Wainwright 2015, wartość ta wynosiła 186; biorąc pod uwagę, iż w publikacji nadrzędnej wskazano wartość 187 (co potwierdzają także dane przedstawione w publikacji EMA 2015), za prawidłową uznano N=187

3.10.2. Wartość FEV1

3.10.2.1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych

Według autorów publikacji *Wainwright 2015*, poprawę wartości ppFEV1 obserwowano już od 15. dnia badania *TRAFFIC* oraz *TRANSPORT* i utrzymywała się ona aż do 24. tyg. Odnotowane różnice między grupami były znamienne statystycznie, wskazując na przewagę grupy badanej, zarówno w pojedynczych badaniach, jak i w przypadku metaanalizy. Istotnie statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do bezwzględnej poprawy wartości ppFEV1 odnotowano dla większości analizowanych podgrup.

Znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA wykazano także w przypadku oceny względnej zmiany ppFEV1 dla populacji ogółem i większości podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na wartość ppFEV1 podczas wizyty przesiewowej lub na początku badania (wyjątek stanowili chorzy z ppFEV1 ≥ 70 punktów procentowych podczas wizyty przesiewowej, dla których różnice między grupami nie były istotne statystycznie) oraz bezwzględnej zmiany FEV1 wyrażonej w litrach dla populacji ogółem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 15.

Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]***									
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ogółem		2,2 (0,530) ^{^^}	182	-0,44 (0,524) ^{^^}	184	2,6 (1,2; 4,0)	TAK p<0,001
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)				2,9 (0,540) ^{^^}	187	-0,15 (0,539) ^{^^}	187 ^{^^}	3,0 (1,6; 4,4)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)				2,5 (0,379) ^{^^}	369	-0,32 (0,376) ^{^^}	371	2,8 (1,8; 3,8)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Elborn 2016)		ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	-0,5 (0,4)	244	3,3 (2,1; 4,4)	TAK p<0,0001
			≥70	b/d (b/d)	114	0,1 (0,8)	109	1,9 (-0,2; 4,0)	NIE p=0,079
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (EMA 2015)		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	0,4 (1,3)	28	3,3 (0,2; 6,4)	TAK p=0,036
	≥40		b/d (b/d)	336	-0,4 (0,4)	338	2,8 (1,7; 3,8)	TAK p<0,0001	
	>75		b/d (b/d)	58	b/d (b/d)	55	1,43 (-1,82; 4,69)	NIE p=0,3863	
		≤75	b/d (b/d)	281	b/d (b/d)	295	2,82 (1,66; 3,98)	TAK p<0,0001	

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**	
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
			>85	b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	10	0,37 (-8,63; 9,38)	NIE p=0,9325
			≤85	b/d (b/d)	331	b/d (b/d)	340	2,64 (1,51; 3,77)	TAK p<0,0001
		Wiek	≥12 do <18 lat	b/d (b/d)	98	b/d (b/d)	96	2,98 (0,52; 5,44)	TAK
			≥18 lat	b/d (b/d)	271	b/d (b/d)	275	2,79 (1,72; 3,85)	TAK
		Płeć	Mężczyźni	b/d (b/d)	187	b/d (b/d)	190	3,19 (1,71; 4,67)	TAK
			Kobiety	b/d (b/d)	182	b/d (b/d)	181	2,46 (1,07; 3,86)	TAK
		Region geograficzny	Ameryka Północna	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,78 (1,43; 4,13)	TAK
			Europa	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	3,42 (1,67; 5,18)	TAK
			Australia	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	1,08 (-2,00; 4,17)	NIE
		Stosowanie wziewnych antybiotyków przed przyjęciem 1. dawki leku	Tak	b/d (b/d)	225	b/d (b/d)	258	3,12 (1,88; 4,36)	TAK
			Nie	b/d (b/d)	144	b/d (b/d)	113	2,02 (0,26; 3,77)	TAK
		Stosowanie leków rozszerzających oskrzela ogółem przed przyjęciem 1. dawki leku	Tak	b/d (b/d)	344	b/d (b/d)	342	2,67 (1,62; 3,72)	TAK
			Nie	b/d (b/d)	25	b/d (b/d)	29	4,33 (0,44; 8,23)	TAK
		Stosowanie leków rozszerzających oskrzela przed przyjęciem 1. dawki leku	Krótkodziałające	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,51 (0,90; 4,12)	TAK
			Krótko- i długo działające lub tylko długodziałające	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,82 (1,43; 4,21)	TAK
			Nie	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	4,33 (0,44; 8,23)	TAK
			Tak	b/d (b/d)	227	b/d (b/d)	220	3,27 (2,00; 4,53)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**	
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
		Stosowanie hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej w postaci wziewnej przed przyjęciem 1. dawki leku	Nie	b/d (b/d)	142	b/d (b/d)	151	2,21 (0,53; 3,89)	TAK	
			Tak	b/d (b/d)	212	b/d (b/d)	220	2,76 (1,43; 4,10)	TAK	
		Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów przed przyjęciem 1. dawki leku	Nie	b/d (b/d)	157	b/d (b/d)	151	2,82 (1,25; 4,38)	TAK	
			Wynik testu na obecność <i>P. aeruginosa</i>	Pozytywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,78 (1,68; 3,87)	TAK
				Negatywny	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	2,79 (0,43; 5,15)	TAK
Względna zmiana wartości ppFEV1 [%]***										
TRAFFIC (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ogółem		4,0 (0,923) ^{^,^^}	182	-0,34 (0,913) ^{^^}	184	4,3 (1,9; 6,8)	TAK p<0,001	
TRANSPORT (Wainwright 2015)				5,3 (0,961) ^{^,^^}	187	0,0 (0,960) ^{^^}	187	5,3 (2,7; 7,8)	TAK p<0,001	
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)				4,6 (0,666) ^{^,^^}	369	-0,17 (0,662) ^{^^}	371	4,8 (3,0; 6,6)	TAK p<0,001	
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Elborn 2016)		ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	-0,3 (0,9)	244	5,9 (3,6; 8,2)	TAK p<0,0001	
	≥70		b/d (b/d)	114	0,7 (1,1)	109	2,5 (-0,5; 5,5)	NIE p=0,103		

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	1,5 (3,4)	28	9,1 (0,7; 17,4)	TAK p=0,034
			≥40	b/d (b/d)	336	-0,2 (0,7)	338	4,5 (2,7; 6,3)	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [l]									
TRAFFIC (EMA 2015)	24 tyg.	Ogółem		0,085 (0,0217)^	182	0,006 (0,0214)	184	0,079 (0,021; 0,137)	TAK p=0,0081
TRANSPORT (EMA 2015)				0,119 (0,0213)^	187	0,011 (0,0212)	187	0,108 (0,051; 0,165)	TAK p=0,0002
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (EMA 2015)				0,102 (0,0152)^	369	0,008 (0,0150)	371	0,094 (0,053; 0,135)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS określona na podstawie MD (95% CI) lub p-wartości podanych przez autorów badania

***według autorów publikacji *Wainwright 2015*, zmiany obliczono uśredniając średnie uzyskane w tygodniu 16. i 24.

^według autorów badania, zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie

^^wartości SE uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2015*

^^^według suplementu do publikacji *Wainwright 2015*, wartość ta wynosiła 186; biorąc pod uwagę, iż w publikacji nadrzędnej wskazano wartość 187 (co potwierdzają także dane przedstawione w publikacji *EMA 2015*), za prawidłową uznano N=187

3.10.2.2. Odpowiedź na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1

W przypadku obu badań, jak i przeprowadzonej metaanalizy, stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$, w grupie LUM+IWA w populacji ogółem. W przypadku analizowanych podgrup, wzrost ppFEV1 $\geq 5\%$ obserwowano u większości chorych, za wyjątkiem podgrupy z ppFEV1 < 40 punktów procentowych w chwili rozpoczęcia badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie badań TRAFFIC i TRANSPORT

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie											
Zmiana wartości ppFEV1 ≥5%**,**											
TRAFFIC (Wainwright 2015)		Ogółem		67 (36,8)	182	41 (22,3)	184	2,03 (1,28; 3,22)	0,15 (0,05; 0,24)	7 (5; 20)	TAK*
TRANSPORT (Wainwright 2015)				77 (41,2)	187	42 (22,5)	187	2,42 (1,54; 3,79)	0,19 (0,09; 0,28)	6 (4; 12)	TAK*
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)				144 (39,0)	369	83 (22,4)	371	2,22 (1,61; 3,06)	0,17 (0,10; 0,23)	6 (5; 10)	TAK
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Elborn 2016)	24 tyg.	ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	b/d (b/d)	244	2,4 (1,6; 3,5) ^{^^}	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK p<0,0001 ^{^^}
			≥70	b/d (b/d)	114	b/d (b/d)	109	1,9 (1,0; 3,4) ^{^^}	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK p=0,045 ^{^^}
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	b/d (b/d)	28	1,7 (0,6; 5,2) ^{^^}	b/d (b/d)	b/d (b/d)	NIE p=0,331 ^{^^}
			≥40	b/d (b/d)	336	b/d (b/d)	338	2,3 (1,6; 3,2) ^{^^}	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK p<0,0001 ^{^^}
Zmiana wartości ppFEV1 ≥10%**											
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ogółem		89 (24,1) [^]	369	49 (13,2) [^]	371	2,09 (1,42; 3,07)	0,11 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK

*według autorów publikacji Wainwright 2015, wyniki te nie zostały uznane za statystycznie istotne według analizy hierarchicznej dla pojedynczych badań

**według autorów publikacji Wainwright 2015, zmiany obliczono uśredniając średnie uzyskane w tygodniu 16. i 24.

***mimo, że w publikacji *Wainwright 2015* przedstawiono odsetki chorych, u których wystąpiło zdarzenie, dane zweryfikowano z n podanymi w publikacji *EMA 2015*, w celu upewnienia się, że zostały one odpowiednio przeliczone

^liczbę n przeliczono na podstawie odsetków chorych podanych w publikacji *Wainwright 2015*, ponieważ nie przedstawiono dokładnych wartości %, możliwa jest nieznaczna rozbieżność między obliczoną, a rzeczywistą liczbą chorych, u których wystąpiło zdarzenie; ponadto, ze względu na brak danych jednostkowych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* uniemożliwiający wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości n i N dla obu badań łącznie, należy mieć jednak na uwadze, iż (zgodnie z uzyskanymi wynikami) według autorów badania, różnica między grupami była istotna statystycznie ($p < 0,001$)

^^ze względu na brak danych jednostkowych umożliwiających samodzielnie obliczenie OR/RD (95% CI), przedstawiono wartości wskazane przez autorów badania

3.10.3. Masa ciała, BMI

W czasie 24 tygodni trwania badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* obserwowano stabilny wzrost BMI, dla którego różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA wykazano w badaniu *TRANSPORT* oraz w metaanalizie obu badań.

Analiza wyników dla podgrup wyodrębnionych ze względu na wartość ppFEV1 podczas wizyty przesiewowej lub na początku badania wykazała znamienne statystycznie różnice wskazujące na przewagę grupy badanej w przypadku chorych z ppFEV1 <70 lub ≥70 punktów procentowych w czasie badań przesiewowych oraz z ppFEV1 ≥40 i ≤75 punktów procentowych na początku badania.

Różnice między grupami w badaniu *TRANSPORT* oraz w metaanalizie obu badań w przypadku wyników dla podgrup z ppFEV1 w czasie badań przesiewowych ≥75 punktów procentowych oraz z ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania <40 i >85 punktów procentowych należy również uznać za istotne klinicznie, gdyż MCID dla tego punktu końcowego wynosi 0,3.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]									
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Dane od Zamawiającego 2015b)#									
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]									
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ogółem		0,32 (0,071)***^	182	0,19 (0,070)***^	184	0,13 (-0,07; 0,32)	NIE p=0,19
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)				0,43 (0,066)***^	187	0,07 (0,066)^	187	0,36 (0,17; 0,54)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)				0,37 (0,048)***^	369	0,13 (0,048)***^	371	0,24 (0,11; 0,37)	TAK p<0,001
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Elborn 2016)		ppFEV1 w czasie badań przesiewowych [punkty procentowe]	<70	b/d (b/d)	245	0,1 (0,1)	244	0,2 (0,0; 0,3)	TAK p=0,041
			≥70	b/d (b/d)	114	0,1 (0,1)	109	0,3 (0,1; 0,6)	TAK p=0,006
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Elborn 2016)	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	<40	b/d (b/d)	29	0,1 (0,2)	28	0,3 (-0,2; 0,8)	NIE p=0,261	
		≥40	b/d (b/d)	336	0,1 (0,1)	338	0,2 (0,1; 0,4)	TAK p=0,001	

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	LUM+IWA		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (EMA 2015)		>75	b/d (b/d)	62	b/d (b/d)	57	0,15 (-0,18; 0,48)	NIE p=0,3703
		≤75	b/d (b/d)	290	b/d (b/d)	305	0,25 (0,10; 0,40)	TAK p=0,0009
		>85	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	10	0,64 (-0,18; 1,47)	NIE p=0,1217

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

***według autorów badania, zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie

^wartości SE uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2015

^^średnia (SD): 0,0825 (0,29860)

^^^średnia (SD): 0,0186 (0,33153)

#analiza *ad-hoc*

3.10.4. Zaostrzenia objawów płucnych

Według *ChPL Orkambi[®]* w 24. tygodniu odsetek chorych, u których nie wystąpiły zaostrzenia objawów ze strony układu oddechowego był znacząco wyższy u chorych otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, w porównaniu do grupy placebo. Według autorów publikacji *Wainwright 2015*, w przypadku badań *TRAFFIC*, *TRANSPORT* oraz ich metaanalizy obserwowano klinicznie i statystycznie istotną redukcję zaostrzeń objawów płucnych definiowanych zgodnie z protokołem badań, wskazującą na korzyść grupy badanej. Metaanaliza wykazała, iż wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych był niższy w grupie LUM+IWA niż w grupie PLC o 39%.

Wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do redukcji liczby zaostrzeń objawów płucnych odnotowano także w przypadku większości analizowanych podgrup.

Ponadto, w przypadku populacji ogółem, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na przewagę LUM+IWA w odniesieniu do występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji (zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 61% w porównaniu do placebo), wymagających dożyłnej antybiotykoterapii (zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 56% w porównaniu do placebo) [REDACTED]

Według publikacji *EMA 2015*, w obu badaniach, w czasie 24 tyg. zaobserwowano zarówno redukcję liczby i ryzyka wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych (w tym wymagających hospitalizacji lub dożyłnej antybiotykoterapii), jak również redukcję czasu ich trwania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	LUM+IWA		PLC		Iloraz wskaźników (95% CI)*	IS**
			Liczba zdarzeń (odsetek/48 tyg.)	N	Liczba zdarzeń (odsetek/48 tyg.)	N		
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji***								
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ogółem	b/d (0,17)^	369	b/d (0,45)^	371	0,39 (b/d)	TAK p<0,0001
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające podania dożylnych antybiotyków***								
Metaanaliza badań TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ogółem	b/d (0,25)^	369	b/d (0,58)^	371	0,44 (b/d)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**IS określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

***zaostrzenia objawów płucnych raportowano w czasie 24 tyg. i zostały wyrażone jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na chorego w czasie 48 tyg.

^dane przedstawione w *ChPL Orkambi®*

^^według autorów publikacji *Wainwright 2015*, wyniki te nie zostały uznane za statystycznie istotne według analizy hierarchicznej dla pojedynczych badań

^^^RR (95% CI)

#analiza *ad-hoc*

3.11. Długoterminowa ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Ocenę skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem przeprowadzono na podstawie badania *PROGRESS* (publikacja *Konstan 2017*), stanowiącego fazę przedłużoną badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ BMI;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych.

Podstawowa analiza skuteczności badania *PROGRESS* objęła dane uzyskane do 72. tygodnia badania, natomiast analiza wrażliwości została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych do 96. tygodnia badania. Chorzy stosujący PLC w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* zostali poddani leczeniu LUM+IWA, podczas gdy chorzy leczeni LUM+IWA kontynuowali jego stosowanie przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia LUM+IWA nie był krótszy niż 96 tygodni u chorych z podgrupy otrzymującej PLC → LUM+IWA oraz nie był krótszy niż 120 tygodni u chorych z podgrupy otrzymującej LUM+IWA → LUM+IWA.

Ponadto, w rozdziale 3.11.5 przedstawiono dodatkowe wyniki dla przeprowadzonej w ramach badania *PROGRESS* analizy PSM⁵¹. Jej celem była ocena wpływu LUM+IWA na czynność płuc i stan odżywienia u chorych z badania *PROGRESS* w porównaniu z kohortą kontrolną, wyodrębnioną przy zastosowaniu metody PSM spośród chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR zarejestrowanych w latach 2012-2014 w rejestrze fundacji zajmującej się terapią chorych na CF w Stanach Zjednoczonych. Do analizy zmian (ang. *rate of change analysis*) zakwalifikowano chorych stosujących LUM+IWA w badaniu *PROGRESS*, u których przeprowadzono co najmniej 3 pomiary wartości ppFEV1

⁵¹ ang. *propensity score matching* – analiza oparta o dokładne dopasowanie według cech, mająca na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z chorych w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej [24]

(wykonywane po upływie ponad 21 dni od rozpoczęcia badania przez co najmniej pół roku) i którzy byli dopasowani do co najmniej jednego chorego z kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru.

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z *ChPL Orkambi®*, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.

Poniższe rozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.11.1. Jakość życia

Znamienną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano w analizie dla 72 tyg. badania u chorych z obu podgrup. Średni wynik dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R utrzymywał się powyżej wartości początkowej przed rozpoczęciem leczenia w obu grupach aż do tygodnia 96. badania *PROGRESS*, jednak zmiana w stosunku do wartości początkowych nie była statystycznie istotna u chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA.

Należy podkreślić, iż w podgrupie LUM+IWA → LUM+IWA w czasie 72 tyg. badania uzyskano wynik istotny klinicznie (MCID=4 punkty).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 19.
Zmiana* jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania *PROGRESS*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	LSM (95% CI)	N	IS zmiany**
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [punkty]					
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	72 tyg.	PLC → LUM+IWA	3,3 (0,7; 5,9)	176	TAK p=0,0124
	96 tyg.		0,5 (-2,7; 3,6)	176	NIE p=0,7665
	72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	5,7 (3,8; 7,5)	369	TAK p<0,0001
	96 tyg.		3,5 (1,3; 5,8)	369	TAK p=0,0018

*w przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana względem wartości początkowej badania *PROGRESS*, w przypadku podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA zmiana względem wartości początkowej badań *TRAFFIC / TRANSPORT*

**określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

3.11.2. Wartość FEV1

W czasie 72 tyg. badania *PROGRESS* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w obu analizowanych podgrupach. W przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana ta była istotna statystycznie. Wzrost tych wartości wykazano także w analizie wrażliwości dla 96 tyg. badania. Nie były one jednak znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Zmiana* wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania *PROGRESS*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	LSM (95% CI)	N	IS zmiany**
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 z wykorzystaniem równania Wang-Hankinsona [punkty procentowe]					
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	72 tyg.	PLC → LUM+IWA	1,5 (0,2; 2,9)	176	TAK p=0,0254
	96 tyg.		0,8 (-0,8; 2,3)	176	NIE p=0,3495
	72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	0,5 (-0,4; 1,5)	369	NIE p=0,2806
	96 tyg.		0,5 (-0,7; 1,6)	369	NIE p=0,4231
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 z wykorzystaniem równania GLI [punkty procentowe]					
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	72 tyg.	PLC → LUM+IWA	1,9 (0,6; 3,2)	176	TAK p=0,0040
	96 tyg.		1,1 (-0,5; 2,6)	176	NIE p=0,1696
	72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	0,9 (0,0; 1,9)	369	NIE p=0,0500
	96 tyg.		1,1 (0,0; 2,2)	369	NIE p=0,0535
Względna zmiana wartości ppFEV1 z wykorzystaniem równania Wang-Hankinsona [%]					
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	72 tyg.	PLC → LUM+IWA	2,6 (0,2; 5,0)	176	TAK p=0,0332
	96 tyg.		1,1 (-1,7; 3,9)	176	NIE p=0,4415
	72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	1,4 (-0,3; 3,2)	369	NIE p=0,1074
	96 tyg.		1,2 (-0,8; 3,3)	369	NIE p=0,2372

*w przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana względem wartości początkowej badania *PROGRESS*, w przypadku podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA zmiana względem wartości początkowej badań *TRAFFIC / TRANSPORT*

**określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

3.11.3. BMI

Zarówno w podstawowej analizie skuteczności (72 tyg. badania), jak i w analizie wrażliwości (96 tyg. badania) odnotowano znamienne statystycznie i klinicznie (MCID=0,3), postępujący wzrost BMI względem wartości początkowych.

Jak wskazali autorzy badania, podobne wyniki zaobserwowano w przypadku analizy zmian BMI wyrażonych jako z-score w podgrupie chorych w wieku <20 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Zmiana* BMI względem wartości początkowych na podstawie badania *PROGRESS*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	LSM (95% CI)	N	IS zmiany**
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]					
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	72 tyg.	PLC → LUM+IWA	0,62 (0,45; 0,79)	176	TAK p<0,0001
	96 tyg.		0,76 (0,56; 0,97)	176	TAK p<0,0001
	72 tyg.	LUM+IWA → LUM+IWA	0,69 (0,56; 0,81)	369	TAK p<0,0001
	96 tyg.		0,96 (0,81; 1,11)	369	TAK p<0,0001

*w przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana względem wartości początkowej badania *PROGRESS*, w przypadku podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA zmiana względem wartości początkowej badań *TRAFFIC* / *TRANSPORT*

**określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

3.11.4. Zaostrzenia objawów płucnych

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania *PROGRESS*, roczny wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych w czasie 96 tygodni badania pozostał niższy w podgrupach LUM+IWA → LUM+IWA oraz PLC → LUM+IWA niż u chorych stosujących PLC w czasie trwania badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych obserwowana podczas długotrwałego leczenia była podobna w obu podgrupach i podobna do częstości obserwowanej w grupie przyjmującej LUM+IWA w trakcie trwania badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*.

Podobnie, w przypadku zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożyłnej antybiotykoterapii, wskaźnik występowania zaostrzeń utrzymywał się na niskim poziomie w trakcie badania *PROGRESS* w porównaniu ze wskaźnikami zaostrzeń u chorych stosujących PLC podczas badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 22.

Częstość występowania* zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *PROGRESS*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Liczba zdarzeń na pacjento-rok (95% CI)**	N
Zaostrzenia objawów płucnych				
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	96 tyg.	PLC → LUM+IWA	0,69 (0,56; 0,85)	176
		LUM+IWA → LUM+IWA	0,65 (0,56; 0,75)	369
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji				
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	96 tyg.	PLC → LUM+IWA	0,30 (0,22; 0,40)	176
		LUM+IWA → LUM+IWA	0,24 (0,19; 0,29)	369
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające podania dożylnych antybiotyków				
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	96 tyg.	PLC → LUM+IWA	0,37 (0,29; 0,49)	176
		LUM+IWA → LUM+IWA	0,32 (0,26; 0,38)	369

*analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz *PROGRESS*), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia

**odsetek/48 tygodni

3.11.5. Wyniki dla porównania względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF

Do analizy zmian (ang. *rate of change analysis*) wykonanej przy użyciu metody PSM włączono 455 chorych otrzymujących LUM+IWA w ramach badania *PROGRESS*, którzy zostali dopasowani w stosunku 1:5 do 1588 chorych z kohorty kontrolnej wyodrębnionej z rejestru amerykańskiego. Grupy były dobrze dopasowane względem pod charakterystyki wyjściowej. Średnia początkowa wartość ppFEV1 wynosiła 59,8 (SD: 13,8) punktów procentowych w grupie LUM+IWA oraz 61,8 (SD: 16,3) w dobranej grupie kontrolnej. Dla chorych z badania *PROGRESS* analizę rozpoczęto od momentu znacznej poprawy wartości ppFEV1 związanej z rozpoczęciem terapii LUM+IWA, przez wykluczenie danych z pierwszych 21 dni aktywnego

leczenia. Oszacowany roczny wskaźnik spadku czynności płuc wyniósł -1,33 punkty procentowe (95% CI: -1,80; -0,85) u chorych leczonych LUM+IWA i był on istotnie statystycznie niższy niż w kohorcie kontrolnej (wynosił -2,29 (95% CI: -2,56; -2,03) punkty procentowe; $p < 0,001$). Odpowiada to 42% redukcji wskaźnika spadku ppFEV1 u chorych leczonych LUM+IWA w porównaniu z kohortą kontrolną (zmiana na korzyść dla grupy LUM+IWA). Podobne wyniki wykazano w analizie wrażliwości. Analiza tempa zmian współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku wykazała wzrost współczynnika *z-score* u chorych leczonych LUM+IWA oraz spadek w kohorcie kontrolnej. W obu grupach zaobserwowano natomiast wzrost szacowanego wskaźnika zmian BMI, jednak u chorych leczonych LUM+IWA był on większy niż w kohorcie kontrolnej.

3.12. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego *Milla 2017*

Ocenę skuteczności LUM+IWA w populacji chorych w wieku 6-11 lat przeprowadzono na podstawie jednoramiennego eksperymentalnego badania *Milla 2017* (wraz z publikacją *EMA 2017a*), względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1 i LCI;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała, BMI i wzrost.

Badanie to składało się z 2 części – w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę LUM+IWA w czasie 14 dni, natomiast w części B, której wyniki przedstawiono w niniejszym rozdziale, analizie poddano skuteczności i bezpieczeństwo terapii LUM+IWA w czasie 24 tyg.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Jakość życia

W badaniu odnotowano istotną statystycznie i klinicznie (MCID=4 punkty) poprawę jakości życia ocenianej na podstawie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R.

Zaobserwowano także pozytywny trend odnośnie oceny satysfakcji chorych z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LSM (95% CI)	N	IS zmiany*	
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych						
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [punkty]	5,4 (1,4; 9,4)	58	TAK p=0,0085	
	26 tyg.**		7,42 (3,5; 10,5)***	58	TAK	
<i>Milla 2017 (EMA 2017a)</i>	24 tyg.	Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM [punkty]	Zadowolenie ogólne	3,6 (b/d)^	58	NIE p=0,2018
			Skuteczność	9,2 (b/d)^	58	TAK p=0,0005
			Zdarzenia niepożądane	-0,3 (b/d)^	58	NIE p=0,5270
			Wygoda stosowania	11,1 (b/d)^	58	TAK p<0,0001

*określone na podstawie LSM (95% CI) lub p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**2 tygodnie po zakończeniu badania, ocena w ramach wizyt ang. *follow-up*

***wartości odczytane z wykresu (średnia (95% CI))

^średnia

3.12.2. Wartość FEV1 i LCI

W czasie 24 tygodni badania *Milla 2017* zaobserwowano wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC i FEV1/FVC. Większość tych zmian utrzymywała się także do 26. tyg. badania. Odnotowano także istotny statystycznie spadek wartości LCI_{2,5}.

W przypadku ppFEV1 zaobserwowano istotną statystycznie redukcję wartości w tygodniu 26. względem 24.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Zmiana wartości FEV1 i LCI względem wartości początkowych na podstawie badania Milla 2017

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LSM (95% CI)	N	IS zmiany*
Zmiany wartości parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]	2,5 (-0,2; 5,2)	58	NIE p=0,0671
	26 tyg.***		-0,03 (-2,6; 2,25)^	58	NIE
	26 tydz.^		-3,2 (-4,8; -1,6)	58	TAK p=0,0003
	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} [l.]	-0,88 (-1,40; -0,37)	30	TAK p=0,0018
	26 tyg.***		-0,77 (-1,50; -0,09)^	58	TAK
	24 tyg.	Zmiana wartości FEV1 [l]	0,13 (0,02)**	58	b/d
	26 tyg.***		0,10 (0,02)**	58	b/d
	24 tyg.	Zmiana wartości FVC [l]	0,16 (0,02)**	58	b/d
	26 tyg.***		0,13 (0,02)**	58	b/d
	24 tyg.	Zmiana wskaźnika FEV1/FVC	0,00 (0,01)**	58	b/d
26 tyg.***	-0,01 (0,01)**		58	b/d	

*określone na podstawie LSM (95% CI) lub p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**średnia (SE)

***2 tygodnie po zakończeniu badania, ocena w ramach wizyt ang. *follow-up*

^wartości odczytane z wykresu (średnia (95% CI))

^^zmiana względem 24. tyg. obserwowana w 26. tyg.

3.12.3. Stężenie chlorków w pocie

3.12.3.1. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych

W czasie 24 tygodni badania *Milla 2017* zaobserwowano istotny statystycznie spadek stężenia chlorków w pocie o 24,8 mmol/l. Jak wskazali autorzy badania, w 26 tygodniu, tj. 2 tygodnie po zakończeniu leczenia, wartość ta powróciła do wartości z początku badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LSM (95% CI)	N	IS zmiany*
Zmiana stężenia chlorków w pocie					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-24,8 (-29,1; -20,5)	51	TAK p<0,0001
<i>Milla 2017</i> (EMA 2017a)	26 tyg. [^]		-3,1 (10,4)**	58	TAK ^{^^}
<i>Milla 2017</i>	26 tydz. ^{***}		21,3 (18,6; 24,0)	58	TAK p<0,0001

*określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**średnia (SD)

***zmiana względem 24. tyg. obserwowana w 26. tyg.

[^]2 tygodnie po zakończeniu badania, ocena w ramach wizyt ang. *follow-up*
^{^^}określono na podstawie przedziału ufności odczytanego z wykresu (-6,21; -0,52)

3.12.3.2. Odpowiedź na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie

Odpowiedź na leczenie definiowaną jako obniżenie stężenia chlorków w pocie >15 mmol/l uzyskało 80,4% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie				
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Obniżenie stężenia chlorków w pocie >15 mmol/l	41 (80,4%)	51

3.12.4. Masa ciała, BMI i wzrost

W czasie 24 tygodni trwania badania *Milla 2017* odnotowano znamienne statystycznie wzrost masy ciała i BMI wyrażonych w postaci kg lub kg/m² oraz współczynników *z-score*, a także wzrostu wyrażonego w cm. Zmiany te utrzymywały się aż do 26. tygodnia badania.

Bezwzględną zmianę BMI wyrażoną w kg/m² można również uznać za istotną klinicznie, gdyż była wyższa od MCID wynoszącej dla tego punktu końcowego 0,3.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Zmiana stężenia masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LSM (95% CI)	N	IS zmiany*
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	2,6 (2,2; 3,0)	58	TAK p<0,0001
	26 tyg.**		2,6 (2,2; 3,0)***	58	TAK
	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]	0,13 (0,07; 0,19)	58	TAK p<0,0001
	26 tyg.**		0,11 (0,05; 0,16)***	58	TAK
Zmiana BMI względem wartości początkowych					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]	0,64 (0,46; 0,83)	58	TAK p<0,0001
<i>Milla 2017 (EMA 2017a)</i>	26 tyg.**		0,58 (0,66) ^{^^}	58	TAK [^]
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]	0,15 (0,08; 0,22)	58	TAK p<0,0001
<i>Milla 2017 (EMA 2017a)</i>	26 tyg.**		0,11 (0,28) ^{^^}	58	TAK ^{^^^}
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]	2,9 (2,6; 3,2)	58	TAK p<0,0001
	26 tyg.**		3,2 (2,9; 3,5)***	58	TAK
	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]	0,03 (-0,02; 0,09)	58	NIE p=0,2249
	26 tyg.**		0,05 (-0,00; 0,10)***	58	NIE

*określone na podstawie LSM (95% CI) lub p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**2 tygodnie po zakończeniu badania, ocena w ramach wizyt ang. *follow-up*

***średnia

[^]wartość określona na podstawie przedziału ufności odczytanego z wykresu (0,40; 0,76)

^{^^}średnia (SD)

^{^^^}wartość określona na podstawie przedziału ufności odczytanego z wykresu (0,04; 0,19)

3.13. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem – populacja chorych w wieku od 2 do 5 lat (eksperymentalne, jednoramienne badanie *McNamara 2019*)

Ocenę skuteczności LUM+IWA w populacji chorych w wieku od 2 do 5 lat przeprowadzono na podstawie jednoramiennego badania eksperymentalnego *McNamara 2019* (publikacja *McNamara 2019* uzupełniona o dane z raportu EMA z 2018 roku), względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ wartość FEV1 i LCI;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała, BMI i wzrost;
- ⊕ parametry oceny funkcjonowania trzustki;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊕ hospitalizacja;
- ⊕ obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;
- ⊕ akceptowalność i smak;
- ⊕ stosowanie się chorych od zaleceń.

W analizie przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie, uzupełnione dla niektórych punktów końcowych o dane z ostatniej wizyty okresu obserwacji, która miała miejsce 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki LUM+IWA (po okresie wymywania leku (ang. *wash-out*)).

Wyniki przedstawiono dla populacji chorych ogółem oraz, dla części punktów końcowych, także w podziale na podgrupy chorych wydzielone ze względu na masę ciała w momencie rozpoczęcia badania (chorzy o początkowej masie ciała <14 kg otrzymywali LUM w dawce 100 mg i IWA w dawce 125 mg co 12 godzin a chorzy o początkowej masie ciała ≥14 kg otrzymywali LUM w dawce 150 mg i IWA w dawce 188 mg co 12 godzin).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Wartość FEV1 i LCI

3.13.1.1. Średnie wartości ppFEV1 i LCI

Po 24 tygodniach trwania badania średnia wartość ppFEV1 wyniosła 86,1%, a średnia wartość LCI_{2,5} 8,31 j.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 28.

Wartości parametrów spirometrycznych ppFEV1 i LCI na podstawie badania *McNamara 2019**

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N
FEV1					
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Ogółem	Wartość ppFEV1 [%]	86,1 (10,1)	12
LCI					
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Ogółem	Wartość LCI _{2,5} [j.]	8,31 (1,52)	21

*wartości ppFEV1 i LCI oceniano u chorych w wieku 3 lat i starszych

3.13.1.2. Zmiana ppFEV i LCI względem wartości początkowych

Wyższa wartość ppFEV1 oraz niższa wartość LCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc.

W czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 średnio o 0,5 punktu procentowego oraz spadek LCI_{2,5} średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej u chorych stosujących terapię LUM+IWA. Według p-wartości przedstawionej przez autorów badania, bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} względem wartości początkowej nie była istotna statystycznie. Należy jednak pamiętać, iż w analizowanej grupie chorych z uwagi na ich wiek, choroba mogła nie być na tyle zaawansowana by możliwe było wykazanie znaczących zmian wartości LCI_{2,5}, pozwalających na odnotowanie istotnej statystycznie różnicy.

W momencie rozpoczęcia badania młodsi chorzy (podgrupa chorych o masie ciała <14 kg) mieli niższą średnią wartość LCI_{2,5} (7,64 (SD=0,94)) niż chorzy starsi, których masa ciała na początku badania była równa lub większa niż 14 kg i dla których średnia wartość LCI_{2,5} (9,29 (SD=1,99)) była poza zakresem wartości prawidłowych. Dla 24 tygodni obserwacji w podgrupie

starszych chorych odnotowano istotny statystycznie (według p-wartości przedstawionej przez autorów badania) spadek wartości $LCI_{2,5}$ względem wartości początkowych.

Jak wskazano w publikacji *McNamara 2019*, 2 tygodnie po zakończeniu badania (okres wymywania leku) zaobserwowano wzrost (zmiana o 0,1 jednostki) i ponowne zbliżenie się wartości średniej $LCI_{2,5}$ do wartości początkowej.

Według danych wskazanych w publikacji *EMA 2018* w badaniu odnotowano również spadek wartości $LCI_{5,0}$ względem wartości początkowej o 0,06 j., ale zaobserwowana zmiana nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Zmiany parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych na podstawie badania *McNamara 2019**

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany**
Zmiany wartości parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych – ppFEV1						
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Ogółem	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]	0,5 (11,6)	12	b/d
Zmiany wartości parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych – LCI						
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Ogółem	Bezwzględna zmiana wartości $LCI_{2,5}$ [j.]	-0,58 (1,16)	17	NIE p=0,06
	24 tyg.	Chorzy o masie ciała <14 kg		0,27 (0,48)	5	b/d
		Chorzy o masie ciała ≥14 kg		-0,76 (1,19)	32	TAK p=0,0322***
	26 tyg.^	Ogółem		0,1 (1,43)^^	15	b/d
<i>McNamara 2019 (EMA 2018)</i>	24 tyg.	Ogółem	Bezwzględna zmiana wartości $LCI_{5,0}$ [j.]	-0,06 (0,66)	17	NIE p=0,7235

*wartości ppFEV1 i LCI oceniano u chorych w wieku 3 lat i starszych

**określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

***p-wartość na podstawie *EMA 2018*

^2 tygodnie po zakończeniu badania (okres wymywania leku (ang. *wash-out*))

^^wartość średniej odczytana z wykresu; SD obliczone samodzielnie na podstawie wartości 95% CI odczytanych z wykresu

3.13.2. Stężenie chlorków w pocie

3.13.2.1. Średnie wartości stężenia chlorków w pocie

W czasie 24 tygodni badania średnie stężenie chlorków w pocie u chorych stosujących terapię LUM+IWA z wartości 105,8 mmol/l uległo redukcji do wartości 74,4 mmol/l. Po 2 tygodniach od zakończenia badania (okres wymywania leku), średnie stężenie chlorków w pocie ponownie zbliżyło się do wartości początkowej i wyniosło 107,5 mmol/l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 30.
Stężenie chlorków w pocie na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N
Stężenie chlorków w pocie				
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	74,4 (15,3)	52
	26 tyg.*		107,5 (8,7)	47

*2 tygodnie po zakończeniu badania (okres wymywania leku (ang. *wash-out*))

3.13.2.2. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych

Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej odnotowana w 24. tygodniu badania *McNamara 2019* wynosiła -31,7 mmol/l. Według p-wartości wskazanej przez autorów badania bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej po 24 tyg. leczenia była istotna statystycznie. Po 2 tygodniach po zakończeniu badania bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie względem 24. tyg. badania wyniosła 33,0 mmol/l i zmiana ta była istotna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Zmiana stężenia chlorków w pocie					

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
McNamara 2019	24 tyg.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej [mmol/l]	-31,7 (14,1)	49	TAK p<0,0001
			0,69 (8,98)**	47	NIE***
	26 tyg. [^]	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie względem 24. tyg. badania [mmol/l]	33,0 (14,33) ^{^^}	47	TAK p<0,0001 ^{^^^}

*określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**wartość średniej odczytana z wykresu; SD obliczone samodzielnie na podstawie wartości 95% CI odczytanych z wykresu

***według danych przedstawionych w publikacji *McNamara 2019*

[^]2 tygodnie po zakończeniu badania (okres wymywania leku (ang. *wash-out*))

^{^^}SD obliczone samodzielnie na podstawie wartości 95% CI przedstawionych przez autorów badania

^{^^^}dane na podstawie dokumentu *EMA 2018*

3.13.2.3. Częstość występowania pośredniego poziomu stężenia chlorków w pocie

Jak wskazano w publikacji *McNamara 2019* wśród 56 chorych, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli podwyższone stężenie chlorków w pocie (≥ 60 mmol/l), 8 (14,3%) chorych w 24. tygodniu uzyskało redukcję do pośredniego poziomu stężenia chlorków w pocie (od ≥ 30 do < 60 mmol/l).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 32.

Częstość występowania pośredniego poziomu stężenia chlorków w pocie po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
McNamara 2019	24 tyg.	Pośrednie stężenie chlorków w pocie u chorych, z podwyższonym stężeniem chlorków w pocie na początku badania	8 (14,3)	56

3.13.3. Masa ciała, BMI i wzrost

3.13.3.1. Średnia masa ciała, BMI i wzrost

Średnia masa ciała w 24. tygodniu badania *McNamara 2019* wyniosła 17,0 kg, średnie BMI 16,26 kg/m², a średni wzrost 102,0 cm. Po 24 tygodniach terapii LUM+IWA otrzymano dodatkowo średnie wartości współczynników z-score dla BMI i masy ciała względem wieku, jedynie wartość współczynnika z-score dla wzrostu była ujemna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Masa ciała, BMI i wzrost na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N
Masa ciała				
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Masa ciała [kg]	17,0 (3,0)	57
		Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]	0,19 (0,78)	57
BMI				
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	BMI [kg/m ²]	16,26 (0,98)	57
		Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]	0,45 (0,76)	57
Wzrost				
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Wzrost [cm]	102,0 (7,9)	57
		Współczynnik z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]	-0,10 (0,92)	57

3.13.3.2. Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych

W czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano wzrost masy ciała średnio o 1,4 kg, wzrost wartości BMI średnio o 0,27 kg/m² i zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm. Wartości współczynników z-score dla stosunków masy ciała, BMI, wzrostu względem wieku wzrosły odpowiednio o 0,26, 0,29 i 0,09 punktu. Wszystkie zaobserwowane zmiany po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych dla parametrów odnoszących się do masy ciała, wzrostu i BMI były istotne statystycznie (według p-wartości wskazanych przez autorów badania). Ponadto bezwzględna zmiana BMI była także istotna klinicznie (MCID=0,3).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych					
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	1,4 (0,9)	57	TAK p<0,0001
		Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]	0,26 (0,44)	57	TAK p<0,0001
Zmiana BMI względem wartości początkowych					

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
McNamara 2019	24 tyg.	Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]	0,27 (0,75)	57	TAK p=0,0091
		Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]	0,29 (0,57)	57	TAK p=0,0003
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych					
McNamara 2019	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]	3,6 (1,2)	57	TAK p<0,0001
		Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]	0,09 (0,25)	57	TAK p=0,0104

*określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

3.13.3.3. Częstość występowania zmiany współczynników z-score

W badaniu *McNamara 2019*, 31 (96,9%) z 32 dzieci, które w momencie rozpoczęcia badania wykazywały wartość współczynników z-score dla BMI i masy ciała równą lub wyższą od 0., utrzymało nieujemne wartości tych współczynników w 24. tygodniu. Spośród dzieci, dla których początkowe wartości współczynników z-score dla BMI i masy ciała były mniejsze niż 0., prawie połowa (12 (48,0%) z 25 chorych) w 24. tygodniu uzyskała dodatni współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku, a 10 (31,3%) z 32 chorych osiągnęło dodatnią wartość współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku (w analizie z dopasowaniem względem wieku i płci).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 35.
Częstość występowania zmiany współczynników z-score na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
McNamara 2019	24 tyg.	Utrzymanie nieujemnej wartości współczynnika z-score dla BMI i masy ciała u dzieci z wartością współczynników z-score dla BMI i masy ciała równą lub wyższą od 0 na początku badania	31 (96,9)	32
		Dodatni współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku, u dzieci, dla których początkowa wartość współczynnika z-score dla BMI była mniejsza niż 0.	12 (48,0)	25
		Dodatnia wartość współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku u dzieci, dla których początkowa wartość współczynnika z-score dla masy ciała była mniejsza niż 0.	10 (31,3)	32

3.13.4. Parametry oceny funkcjonowania trzustki

3.13.4.1. Częstość występowania stężenia elastazy-1 w stolcu >200 µg/g

Dla wszystkich chorych, dla których dokonano pomiaru stężenia elastazy-1 w stolcu, w momencie rozpoczęcia badania stężenie to wynosiło <200 µg/g, co wskazywało na niewydolność trzustki. Troje (6,3%) chorych, którzy w momencie rozpoczęcia badania wykazywali stężenie elastazy-1 w stolcu mniejsze od 100 µg/g, w 24. tygodniu osiągnęło wartości stężenia co najmniej 200 µg/g, będącą dolną granicą normy zakresu prawidłowych wartości dla tego parametru. Ponadto dla jeszcze jednego, chorego w 24. tygodniu zaobserwowano stężenie elastazy-1 ≥200 µg/g (dla tego chorego nie była jednak dostępna wartość parametru na początku badania). Ogółem stężenie elastazy-1 w stolcu ≥200 µg/g po 24 tygodniach terapii LUM+IWA odnotowano u 4 (8,3%) z 48 chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 36.

Częstość występowania stężenia elastazy-1 w stolcu ≥200 µg/g po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Stężenie elastazy-1 w stolcu ≥200 µg/g	4 (8,3)	48

3.13.4.2. Parametry oceny funkcjonowania trzustki

W 24. tygodniu badania średnie stężenie elastazy-1 w kale wyniosło 66,3 µg/g, w porównaniu do początkowej wartości wynoszącej 13,1 µg/g. Średnie stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu po 24 tygodniach badania zredukowało się (co oznacza poprawę) do poziomu 157,8 ng/ml. Po okresie wymywania leku w 26. tygodniu badania nastąpiło odwrócenie trendu spadkowego i u większości dzieci stężenie elastazy-1 w stolcu i stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu we krwi zbliżyło się do wartości odnotowanych na początku badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Parametry oceny funkcjonowania trzustki na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N
Stężenie elastazy-1 w stolcu				
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Stężenie elastazy-1 w stolcu [µg/g]	66,3 (101,2)	42
	26 tyg. [^]		24,4 (61,0)*	41
Stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu				
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu [ng/ml]	157,8 (213,2)	60
	26 tyg. [^]		344,9 (393,5)*	55

*dane odczytane z wykresu

[^]2 tygodnie po zakończeniu badania (okres wymywania leku (ang. *wash-out*))

3.13.4.3. Zmiana parametrów oceny funkcjonowania trzustki względem wartości początkowych

Średnie zmiany zaobserwowane po 24 tygodniach terapii LUM+IWA względem wartości początkowych dla stężenia elastazy-1 w stolcu oraz dla stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu wyniosły odpowiednio 52,6 µg/g i 130,2 ng/ml i były znamienne statystycznie (według p-wartości podanej przez autorów badania). Jak wskazali autorzy publikacji *McNamara 2019*, w badaniu w trakcie terapii LUM+IWA zaobserwowano szybką redukcję stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu, którego podwyższone stężenie wskazuje na stan zapalny lub uraz nerki.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Zmiany parametrów oceny funkcjonowania trzustki względem wartości początkowych na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu względem wartości początkowych					
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu [µg/g]	52,6 (87,8)	35	TAK p=0,0012
<i>McNamara 2019 (EMA 2018)</i>	26 tyg.**		13,5 (b/d)	b/d	NIE p=0,1781
Zmiana stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu względem wartości początkowych					
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu [ng/ml]	-130,2 (229,7)	55	TAK p<0,0001

*określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**2 tygodnie po zakończeniu badania (okres wymywania leku (ang. *wash-out*))

3.13.5. Zaostrzenia objawów płucnych

Zaostrzenia objawów płucnych w czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* zaobserwowano u 18 (30,0%) chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Zaostrzenia objawów płucnych	18 (30,0)*	60

*w publikacji podano również, iż częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych wynosiła 0,90 zdarzeń/pacjento-rok. Według danych przedstawionych w publikacji EMA, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zaostrzenia wynosiło w 24. tyg. of 0,695 (95% CI: 0,561; 0,796)

3.13.6. Hospitalizacja

Częstość przyjęć chorych do szpitala z powodów związanych z mukowiscydozą wynosiła w badaniu *McNamara 2019* 0,20 zdarzeń/pacjento-rok.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe informacje.

Tabela 40.

Częstość hospitalizacji na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/ pacjento-rok	N
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Hospitalizacja	0,20	60

3.13.7. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym

Według danych wskazanych w publikacji *McNamara 2019*, po 24 tyg. leczenia nie odnotowano u chorych istotnych zmian w odniesieniu do oceny mikrobiologicznej. U większości chorych zarówno w chwili rozpoczęcia badania jak i po 24. tyg. leczenia wyniki badań na obecność kultur bakterii były negatywne.

3.13.8. Akceptowalność i smak

W badaniu *McNamara 2019* 10 (17,9%) dzieci spożywających posiłki zawierające LUM+IWA określiło je jako bardzo smaczne, 7 (12,5%) jako w miarę smaczne, a 10 (17,9%) wyraziło brak pewności co do smaku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Ocena akceptowalności i smaku posiłków zawierających LUM+IWA na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Akceptowalność i smak posiłków zawierających LUM+IWA				
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Ocena smaku		
		Bardzo smaczny	10 (17,9)	56
		W miarę smaczny	7 (12,5)	56
		Brak pewności co do smaku	10 (17,9)	56

3.13.9. Stosowanie się chorych od zaleceń

W badaniu *McNamara 2019* 58 (96,7%) z 60 chorych wykazywało stosowanie się do zaleceń odnośnie terapii LUM+IWA na poziomie 80% lub większym.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Częstość stosowania się chorych od zaleceń na poziomie $\geq 80\%$ na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>McNamara 2019</i>	24 tyg.	Stosowanie się chorych do zaleceń na poziomie $\geq 80\%$	58 (96,7)	60

3.14. Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Analizę skuteczności lumakaftoru stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem przeprowadzono na podstawie trzech obserwacyjnych badań jednoramiennych – badania *Jennings 2017*, w którym brali udział chorzy na CF w wieku ≥ 12 lat, a okres obserwacji wynosił maksymalnie około 47 tygodni, badania *Hubert 2017*, dotyczącego populacji chorych dorosłych z FEV1 $< 40\%$ wartości należnej, gdzie wyniki oceniano w czasie ok. 13 tygodni oraz badania *Graeber 2018*, przeprowadzonego w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat, w którym okres obserwacji wynosił od 8 do 16 tygodni.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ BMI.

Poniższe rozdziały przedstawiają szczegółowe wyniki.

3.14.1. Wartość FEV1

3.14.1.1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych

W badaniu *Jennings 2017*, trwającym maksymalnie 47 tyg. odnotowano wzrost średniej wartości ppFEV1 o 0,11%. Nie był on istotny statystycznie.

Z kolei, w badaniu *Graeber 2018* zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę ppFEV1 o 2,27 punkty procentowe. W badaniu tym odnotowano także istotny statystycznie wzrost wartości FEV1 wyrażonej w litrach oraz wartości VC_{max} i FEF₂₅. Znamiennej statystycznie spadek stwierdzono jedynie w przypadku FEV1/ VC_{max} .

W czasie 13 tygodni badania *Hubert 2017* odnotowano znamiennej statystycznie wzrost bezwzględnej wartości ppFEV1 w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych z ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania wynoszącym ≤ 30 punktów procentowych. W podgrupie tej zmiana ta była także istotna klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 43.

Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Podgrupa		Średnia (95% CI)	N	IS zmiany*
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]						
<i>Jennings 2017</i>	do 47 tyg.	Ogółem		0,11 (-39; 20)**	116	NIE p=0,9
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.			2,27 (0,5; 4,0)	52	TAK p=0,011
				3,19 (0,93; 5,45)	37	TAK p=0,009
<i>Hubert 2017</i>	13 tyg.	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	≤30	5,64 (0,54; 10,74)	14	TAK p=0,03
			31-40	1,69 (-0,38; 3,77)	23	NIE p=0,13
Zmiana wartości FEV1 [l]						
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Ogółem		0,11 (-0,34; -0,65)**	52	TAK p<0,001
Zmiana wartości VC_{max} [% wartości należnej]						
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Ogółem		3,9 (-11,4; -17,4)**	52	TAK p<0,001
Zmiana wartości FEV1/VC_{max} [% wartości należnej]						
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Ogółem		-4,2 (-44,0; -39,0)**	52	TAK p=0,044
Zmiana wartości FEF₂₅ [% wartości należnej]						
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Ogółem		1,1 (-55,1; -28,0)**	52	TAK p=0,029

*określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**zakres

3.14.1.2. Odpowiedź na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1

W badaniu *Graeber 2018* najczęściej odnotowano zmianę wartości ppFEV1 od 0 do 5 punktów procentowych (40,4% chorych).

W badaniu *Hubert 2017* u ponad 30% chorych odnotowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmiana wartości ppFEV1 ≥5%. Z kolei, wzrost wartości ppFEV1 ≥10% wystąpił u ok. 14% chorych z populacji ogółem, u ok. 29% chorych z ppFEV1 ≤30 punktów

procentowych oraz ok. 4% chorych z ppFEV1 wynoszącym 31-40 punktów procentowych na początku badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Punkt końcowy (zakres zmian ppFEV1)	Podgrupa	n (%)	N	
Odpowiedź na leczenie						
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Od -20 do -15 punktów procentowych	Ogółem	1 (1,9)*	52	
		Od -15 do -10 punktów procentowych		1 (1,9)*	52	
		Od -10 do -5 punktów procentowych		2 (3,8)*	52	
		Od -5 do 0 punktów procentowych		13 (25,0)*	52	
		Od 0 do 5 punktów procentowych		21 (40,4)*	52	
		Od 5 do 10 punktów procentowych		10 (19,2)*	52	
		Od 10 do 15 punktów procentowych		3 (5,8)*	52	
		Od 15 do 20 punktów procentowych		0 (0,0)*	52	
		Od 20 do 25 punktów procentowych		1 (1,9)*	52	
<i>Hubert 2017</i>	13 tyg.	Zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	≤ 30	5 (35,6)	14
				31-40	7 (30,4)	23
			Ogółem		5 (13,5)	37
<i>Hubert 2017</i>	13 tyg.	Zmiana wartości ppFEV1 $\geq 10\%$	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	≤ 30	4 (28,6)	14
				31-40	1 (4,3)	23
			Ogółem		5 (13,5)	37

*wartości odczytane z wykresu

3.14.2. Stężenie chlorków w pocie

3.14.2.1. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych

W badaniu *Graeber 2018* odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia chlorków w pocie o 17,8 mmol/l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 45.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Podgrupa	Średnia (IQR)	N	IS zmiany*
Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]					
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Ogółem	-17,8 (-25,9; -6,1)	52	TAK p<0,001

*określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

3.14.2.2. Odpowiedź na leczenie w zależności od uzyskanej zmiany stężenia chlorków w pocie

W badaniu *Graeber 2018* u większości chorych zaobserwowano zmiany stężenia chlorków w pocie w zakresach od -20 do -10 mmol/l (30,8% chorych) oraz od -30 do -20 mmol/l (26,9% chorych).

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 46.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej zmiany stężenia chlorków w pocie na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Punkt końcowy (zakres stężeń chlorków w pocie [mmol/l])	n (%)*	N
Odpowiedź na leczenie				
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Od -50 do -40	2 (3,8)	52
		Od -40 do -30	5 (9,6)	52
		Od -30 do -20	14 (26,9)	52
		Od -20 do -10	16 (30,8)	52
		Od -10 do 0	10 (19,2)	52

Badanie	OBS	Punkt końcowy (zakres stężeń chlorków w pocie [mmol/l])	n (%) [*]	N
		Od 0 do 10	3 (5,8)	52
		Od 10 do 20	1 (1,9)	52
		Od 20 do 30	1 (1,9)	52

*wartości odczytane z wykresu

3.14.3. BMI

3.14.3.1. Zmiana BMI względem wartości początkowych

W badaniu *Graeber 2018* odnotowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3) wzrost BMI o 0,3 kg/m².

W badaniu *Hubert 2017* zaobserwowano wzrost BMI, natomiast zmiana ta nie była znamienna statystycznie, ani w populacji ogółem, ani w analizowanych podgrupach.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Podgrupa	Średnia (95% CI)	N	IS zmiany [*]	
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]						
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Ogółem	0,3 (0,11; 0,44)	52	TAK p=0,001	
			0,12 (-0,10; 0,35)	37	NIE p=0,44	
<i>Hubert 2017</i>	13 tyg.	ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania [punkty procentowe]	≤30	0,10 (-0,35; 0,52)	14	NIE p=0,61
			31-40	0,14 (-0,13; 0,43)	23	NIE p=0,55

*określone na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

3.14.3.2. Odpowiedź na leczenie w zależności od uzyskanej zmiany BMI

W badaniu *Graeber 2018* u większości chorych zaobserwowano zmiany BMI z zakresu od 0 do -0,5 kg/m² (36,5% chorych).

Szczegółowe wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 48.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej zmiany BMI na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Punkt końcowy (zakres zmian BMI [kg/m ²])	n (%) [*]	N
Odpowiedź na leczenie				
<i>Graeber 2018</i>	8-16 tyg.	Od -1,5 do -1	1 (1,9)	52
		Od -1 do -0,5	3 (5,8)	52
		Od -0,5 do 0	14 (26,9)	52
		Od 0 do 0,5	19 (36,5)	52
		Od 0,5 do 1	9 (17,3)	52
		Od 1 do 1,5	5 (9,6)	52
		Od 1,5 do 2	1 (1,9)	52

^{*}wartości odczytane z wykresu

3.15. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego

Ocenę bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo w populacji chorych w wieku 6-11 lat przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *Ratjen 2017* wraz z publikacją *EMA 2017* względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.15.1. Zgony

W czasie 24 tygodni trwania badania *Ratjen 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 49.

Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem								
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	0 (0,0)	103	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych								
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>	24 tyg.	0 (0,0)	103	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

3.15.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u podobnego, niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 50.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane								
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	2 (1,9)*	103	3 (3,0)**	101	0,65 (0,11; 3,96)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE

*u 1 (1,0%) chorego wystąpiła interakcja z badanym lekiem, a u kolejnego obturacyjne zaburzenie dróg oddechowych

**u 1 (1,0%) chorego odnotowano zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego, a u 2 (2,0%) chorych zwiększoną aktywność aminotransferaz

3.15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem

Wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako ciężkie zdarzenie niepożądane możliwe związane z badanym lekiem odnotowano jedynie u 2 chorych z grupy placebo. W grupie badanej nie zaobserwowano tego zdarzenia. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 51.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z badanym lekiem na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem									
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>	24 tyg.	Wzrost aktywności aminotransferaz*	0 (0,0)	103	2 (2,0)	101	0,13 (0,01; 2,11)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE

*zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (*EMA 2017*)

3.15.4. Zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem

Wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako zdarzenie niepożądane możliwe związane z badanym lekiem wystąpił u podobnego odsetka chorych (ok. 10%) w obu grupach. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 52.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z badanym lekiem na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem									
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>	24 tyg.	Wzrost aktywności aminotransferaz*	10 (9,7)	103	10 (9,9)	101	0,98 (0,39; 2,46)	-0,002 (-0,08; 0,08)	NIE

*zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (*EMA 2017*)

3.15.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 12,6% chorych z grupy badanej i 10,9% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, zdarzeń związanych z układem oddechowym ogółem oraz wzrostu aktywności aminotransferaz.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 53.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	13 (12,6)	103	11 (10,9)	101	1,18 (0,50; 2,78)	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>		Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	8 (7,8)	103	5 (5,0)	101	1,62 (0,51; 5,12)	0,03 (-0,04; 0,09)	NIE
		Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem*	0 (0,0)	103	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Wzrost aktywności aminotransferaz**	0 (0,0)	103	2 (2,0)	101	0,13 (0,01; 2,11)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE

*zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (*EMA 2017*)

**zdarzenia te miały nasilenie od łagodnego po umiarkowane, uznano je za możliwie związane z leczeniem, a następnie ustąpiły

3.15.6. Zdarzenia niepożądane

Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 95% chorych z grupy badanej i 97% chorych z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania lub zaprzestania stosowania leku także obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Według autorów badania większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne (43%) do umiarkowanego (48%).

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądającym w grupie badanej był kaszel i infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, natomiast w grupie PLC – kaszel i gorączka. Jedynym zdarzeniem niepożądającym, co do którego odnotowano znamienne statystycznie

różnice między grupami był wzrost produkcji plwociny obserwowany częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Jak wskazali autorzy badania, zdarzenia związane z układem oddechowym wystąpiły w ciągu pierwszego tygodnia leczenia u ośmiu chorych z grupy LUM+IWA oraz u sześciu chorych z grupy PLC. Zdarzenia te ustąpiły w ciągu 2 tygodni od wystąpienia u sześciu chorych z grupy badanej i u pięciu chorych z grupy kontrolnej. Ponadto, w 1. dniu badania zaobserwowano krótkotrwały spadek ppFEV1 po podaniu leku u chorych otrzymujących LUM+IWA. Jednakże zazwyczaj spadkowi ppFEV1 nie towarzyszyły objawy w przypadku wystąpienia kilku współistniejących zdarzeń oddechowych. Znacznie mniejsze spadki ppFEV1 obserwowano po podaniu leku w 15. dniu badania, a w 16. tyg. nie obserwowano ich w ogóle. Zdarzenia niepożądane związane z wynikami spirometrii miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żadne z nich nie zostało uznane za ciężkie, ani nie wymagało przerwania lub zaprzestania stosowania leku.

Autorzy badania wskazali także, iż nie odnotowano znaczących zmian w stosunku do oceny parametrów życiowych, w tym. ciśnienia krwi u chorych z grupy LUM+IWA w porównaniu z grupą PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych* na podstawie badania *Ratjen 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	98 (95,1)	103	98 (97,0)	101	0,60 (0,14; 2,58)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku ^{##}	3 (2,9)	103	2 (2,0)	101	1,49 (0,24; 9,08)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku ^{###}	9 (8,7)	103	3 (3,0)	101	3,13 (0,82; 11,91)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (12,6)	103	10 (9,9)	101	1,31 (0,55; 3,15)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Ból głowy	13 (12,6)	103	9 (8,9)	101	1,48 (0,60; 3,63)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem [^]	19 (18,4)**	103	13 (12,9)	101	1,53 (0,71; 3,29)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
		Kaszel	46 (44,7)	103	47 (46,5)	101	0,93 (0,53; 1,61)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
		Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	20 (19,4)	103	18 (17,8)	101	1,11 (0,55; 2,25)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
		Mokry kaszel	18 (17,5)	103	6 (5,9)	101	3,35 (1,27; 8,84)	0,12 (0,03; 0,20)	n/d	TAK
		Niedrożność nosa	17 (16,5)	103	8 (7,9)	101	2,30 (0,94; 5,60)	0,09 (-0,003; 0,17)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	15 (14,6)	103	10 (9,9)	101	1,55 (0,66; 3,64)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Wzrost produkcji płwociny	11 (10,7)	103	2 (2,0)	101	5,92 (1,28; 27,42)	0,09 (0,02; 0,15)	11 (6; 50)	TAK
		Katar	10 (9,7)	103	5 (5,0)	101	2,06 (0,68; 6,27)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Nieprawidłowości w oddychaniu	6 (5,8)**	103	4 (4,0)	101	1,50 (0,41; 5,48)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Duszność	5 (4,9)	103	5 (5,0)	101	0,98 (0,27; 3,49)	-0,001 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Świszczący oddech	5 (4,9)	103	3 (3,0)	101	1,67 (0,39; 7,17)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Astma	4 (3,9)	103	1 (1,0)	101	4,04 (0,44; 36,79)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Dyskomfort w klatce piersiowej	0 (0,0)	103	1 (1,0)	101	0,13 (0,003; 6,69)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Ból w nadbrzuszu	13 (12,6)	103	7 (6,9)	101	1,94 (0,74; 5,08)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
		Ból brzucha	10 (9,7)	103	10 (9,9)	101	0,98 (0,39; 2,46)	-0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Wymioty	10 (9,7)	103	10 (9,9)	101	0,98 (0,39; 2,46)	-0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Nudności	10 (9,7)	103	9 (8,9)	101	1,10 (0,43; 2,83)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
<i>Ratjen 2017 (Dane od Zamawiającego 2017)</i>										
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Ratjen 2017</i>	24 tyg.	Gorączka	15 (14,6)	103	20 (19,8)	101	0,69 (0,33; 1,44)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE
		Zmęczenie	9 (8,7)	103	11 (10,9)	101	0,78 (0,31; 1,98)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>Ratjen 2017 (EMA 2017)</i>	24 tyg.	Wzrost aktywności aminotransferaz^{Λ.Λ.Λ.Λ.#}	10 (9,7) ^{^^}	103	10 (9,9)	101	0,98 (0,39; 2,46)	-0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ratjen 2017		Wzrost aktywności aminotransferaz o ciężkim stopniu nasilenia [^]	1 (1,0)	103	2 (2,0)	101	0,49 (0,04; 5,44)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Aktywność AIAT ⁵² lub AspAT ⁵³ >3 x GGN ^{54***}	13 (12,6)	103	8 (7,9)	101	1,68 (0,66; 4,24)	0,05 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
		Aktywność AIAT lub AspAT >5 x GGN***	5 (4,9)	103	3 (3,0)	101	1,67 (0,39; 7,17)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Aktywność AIAT lub AspAT >8 x GGN***	1 (1,0)	103	2 (2,0)	101	0,49 (0,04; 5,44)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Ratjen 2017 (EMA 2017)		Zdarzenia niepożądane związane ze spadkiem FEV1	5 (4,9)	103	5 (5,0)	101	0,98 (0,27; 3,49)	-0,001 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Spadek wyników w testach czynnościowych płuc	2 (1,9)	103	3 (3,0)	101	0,65 (0,11; 3,96)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

*według danych przedstawionych przez autorów badania były to zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

**u 1 (1,0%) z chorych nieprawidłowości w oddychaniu doprowadziły do przerwania stosowania leku w 6. dniu badania i zaprzestania stosowania leku w dniu 9.

***wszystkim tym zmianom nie towarzyszył jednoczesny wzrost stężenia bilirubiny

[^]zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (EMA 2017)

^{^^}u 3 (2,9%) chorych zdarzenie doprowadziło do przerwania stosowania leku

^{^^^}po 2 chorych z grupy badanej i kontrolnej zaprzestano stosowania leku z powodu wystąpienia zdarzenia

#poza 1 wyjątkiem, zdarzenia miały nasilenie od łagodnego po umiarkowane i wszystkie z nich zostały uznane jako możliwie związane z badanym lekiem, a po czasie ustąpiły

##przyczyną były: wzrost aktywności AIAT, AspAT i wzrost aktywności aminotransferaz (każde zdarzenie wystąpiło u 1 (1,0%) chorego z grupy badanej i u 1 (1,0%) chorego z grupy PLC) oraz nieprawidłowości w oddychaniu (1 (1,0%) chory z grupy badanej)

⁵² aminotransferaza alaninowa

⁵³ aminotransferaza asparaginianowa

⁵⁴ górna granica normy

###przyczyną były: wzrost aktywności AlAT i wysypka (2 (1,9%) chorych z grupy badanej) oraz inne zdarzenia, które odnotowano u pojedynczych chorych
‡zdarzenie występowało przynajmniej u 5% badanych, z przewagą przynajmniej 1% dla grupy LUM+IWA

3.16. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań randomizowanych

Według Cochrane Handbook [14] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocenę bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych – *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, dla których wyniki przedstawiono w publikacji *Wainwright 2015*. Analizę uzupełniono także o dane z publikacji *EMA 2015*.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z *ChPL Orkambi®*, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.16.1. Zgony

W czasie 24 tygodni trwania badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Częstość występowania zgonów na podstawie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem								
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	0 (0,0)	182	0 (0,0)	184	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		0 (0,0)	187	0 (0,0)	186	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)*		0 (0,0)	369	0 (0,0)	370	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych								
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	0 (0,0)	182	0 (0,0)	184	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		0 (0,0)	187	0 (0,0)	186	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (EMA 2015)*		0 (0,0)	369	0 (0,0)	370	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

3.16.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane związane, możliwe związane lub o nieznannej (brakującej) kategorii odnotowano u porównywalnych odsetków chorych w obu badaniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (wynik metaanalizy).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 56.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Badanie (publikacja)	OBS	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem								
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (EMA 2015)*	24 tyg.	14 (3,8)	369	8 (2,2)	370	1,78 (0,74; 4,31)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE

*ze względu na brak danych jednostkowych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* uniemożliwiające wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości n i N dla obu badań łącznie

3.16.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Odnotowano znamiennej statystyczną różnicę wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy) oraz infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych (wynik metaanalizy) w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 57.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	33 (18,1)	182	49 (26,6)	184	0,61 (0,37; 1,01)	-0,08 (-0,17; -0,0001)	13 (6; 10000)	TAK	
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			31 (16,6)	187	57 (30,6)	186	0,45 (0,27; 0,74)	-0,14 (-0,23; -0,06)	8 (5; 17)	TAK	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			64 (17,3)	369	106 (28,6)	370	0,52 (0,37; 0,74)	-0,11 (-0,17; -0,05)	10 (6; 20)	TAK	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)*			Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	41 (11,1)	369	89 (24,1)	370	0,39 (0,26; 0,59)	-0,13 (-0,18; -0,08)	8 (6; 13)	TAK
			Krwioplucie	5 (1,4)	369	3 (0,8)	370	1,68 (0,40; 7,08)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego	2 (0,5)	369	5 (1,4)	370	0,40 (0,08; 2,06)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

*ze względu na brak danych jednostkowych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* uniemożliwiające wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości n i N dla obu badań łącznie

3.16.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu badaniach (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania leku i zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia (wyniki metaanalizy).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku występowały ze zbliżoną częstością w badaniu *TRAFFIC*. W badaniu *TRANSPORT* odnotowano je znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Metaanaliza obu badań nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych oraz zdarzenia należące do kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Jak wskazują autorzy badania, większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA odnotowano w przypadku występowania infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, kaszlu (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy), niedrożności nosa (wynik dla badania *TRAFFIC* i metaanalizy), wzrostu produkcji płwociny (wynik dla badania *TRANSPORT*) i bólu brzucha (wynik dla badania *TRAFFIC*) oraz stężenia bilirubiny wynoszącego $>1,5$ do $\leq 2 \times$ GGN (wynik dla metaanalizy). Z kolei, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych (wyniki dla metaanalizy), duszności (wynik dla badania *TRANSPORT*) oraz nudności (wynik dla badania *TRANSPORT*).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 58.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	174 (95,6)	182	174 (94,6)	184	1,25 (0,48; 3,24)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			177 (94,7)	187	181 (97,3)	186	0,49 (0,16; 1,46)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			351 (95,1)	369	355 (95,9)	370	0,82 (0,41; 1,66)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		6 (3,3)	182	4 (2,2)	184	1,53 (0,43; 5,53)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE	
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		11 (5,9)	187	2 (1,1)	186	5,75 (1,26; 26,31)	0,05 (0,01; 0,08)	NNH=20 (12; 100)	TAK	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		17 (4,6)	369	6 (1,6)	370	2,92 (1,14; 7,49)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (EMA 2015)**		22 (6,0)	369	25 (6,8)	370	0,87 (0,48; 1,58)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	45 (12,2)	369	59 (15,9)	370	0,73 (0,48; 1,11)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	67 (36,8)	182	87 (47,3)	184	0,65 (0,43; 0,99)	-0,10 (-0,21; -0,004)	NNT=10 (5; 250)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	65 (34,8)	187	95 (51,1)	186	0,51 (0,34; 0,77)	-0,16 (-0,26; -0,06)	NNT=7 (4; 17)	TAK
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			132 (35,8)	369	182 (49,2)	370	0,58 (0,43; 0,77)	-0,13 (-0,20; -0,06)	NNT=8 (5; 17)	TAK
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)			17 (9,3)	182	10 (5,4)	184	1,79 (0,80; 4,03)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			20 (10,7)	187	10 (5,4)	186	2,11 (0,96; 4,64)	0,05 (-0,002; 0,11)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			37 (10,0)	369	20 (5,4)	370	1,95 (1,11; 3,43)	0,05 (0,01; 0,08)	NNH=20 (13; 100)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Ból głowy	29 (15,9)	182	25 (13,6)	184	1,21 (0,68; 2,15)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			29 (15,5)	187	33 (17,7)	186	0,85 (0,49; 1,47)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			58 (15,7)	369	58 (15,7)	370	1,00 (0,67; 1,49)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Kaszel	48 (26,4)	182	66 (35,9)	184	0,64 (0,41; 1,00)	-0,09 (-0,19; -0,0006)	NNT=12 (6; 1667)	TAK
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			56 (29,9)	187	82 (44,1)	186	0,54 (0,35; 0,83)	-0,14 (-0,24; -0,04)	NNT=8 (5; 25)	TAK
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			104 (28,2)	369	148 (40,0)	370	0,59 (0,43; 0,80)	-0,12 (-0,19; -0,05)	NNT=9 (6; 20)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Wzrost produkcji płwociny	25 (13,7)	182	23 (12,5)	184	1,11 (0,61; 2,05)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			29 (15,5)	187	47 (25,3)	186	0,54 (0,32; 0,91)	-0,10 (-0,18; -0,02)	NNT=10 (6; 50)	TAK
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			54 (14,6)	369	70 (18,9)	370	0,76 (0,38; 1,54)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Krwioplucie	30 (16,5)	182	24 (13,0)	184	1,32 (0,74; 2,35)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			20 (10,7)	187	26 (14,0)	186	0,74 (0,40; 1,37)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			50 (13,6)	369	50 (13,5)	370	1,00 (0,66; 1,53)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Zapalenie jamy nosowej i gardła	26 (14,3)	182	20 (10,9)	184	1,37 (0,73; 2,55)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			22 (11,8)	187	20 (10,8)	186	1,11 (0,58; 2,10)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			48 (13,0)	369	40 (10,8)	370	1,23 (0,79; 1,93)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Duszność	17 (9,3)	182	14 (7,6)	184	1,25 (0,60; 2,62)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			31 (16,6)	187	15 (8,1)	186	2,27 (1,18; 4,35)	0,09 (0,02; 0,15)	NNH=11 (6; 50)	TAK
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			48 (13,0)	369	29 (7,8)	370	1,76 (1,08; 2,85)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Nieprawidłowości w oddychaniu (ucisk w klatce piersiowej)	14 (7,7)	182	9 (4,9)	184	1,62 (0,68; 3,84)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			18 (9,6)	187	13 (7,0)	186	1,42 (0,67; 2,98)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			32 (8,7)	369	22 (5,9)	370	1,50 (0,85; 2,64)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Niedrożność nosa	11 (6,0)	182	25 (13,6)	184	0,41 (0,19; 0,86)	-0,08 (-0,14; -0,02)	NNT=13 (8; 50)	TAK
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			13 (7,0)	187	19 (10,2)	186	0,66 (0,31; 1,37)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			24 (6,5)	369	44 (11,9)	370	0,52 (0,31; 0,87)	-0,05 (-0,10; -0,01)	NNT=20 (10; 100)	TAK
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Ból jamy ustnej i gardła	11 (6,0)	182	10 (5,4)	184	1,12 (0,46; 2,70)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			13 (7,0)	187	20 (10,8)	186	0,62 (0,30; 1,29)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			24 (6,5)	369	30 (8,1)	370	0,79 (0,45; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Nudności	14 (7,6)	182	11 (6,0)	184	1,31 (0,58; 2,97)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			32 (17,1)	187	17 (9,1)	186	2,05 (1,10; 3,84)	0,08 (0,01; 0,15)	NNH=12 (6; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			46 (12,5)	369	28 (7,6)	370	1,74 (1,06; 2,86)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE	
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)		Biegunka	24 (13,2)	182	13 (7,1)	184	2,00 (0,98; 4,06)	0,06 (-0,0003; 0,12)	n/d	NIE	
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			21 (11,2)	187	18 (9,7)	186	1,18 (0,61; 2,30)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			45 (12,2)	369	31 (8,4)	370	1,52 (0,94; 2,46)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE	
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)			Ból brzucha	23 (12,6)	182	12 (6,5)	184	2,07 (1,00; 4,30)	0,06 (0,001; 0,12)	NNT=17 (9; 1000)	TAK
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		10 (5,3)		187	20 (10,8)	186	0,47 (0,21; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,0009)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)		33 (8,9)		369	32 (8,6)	370	0,99 (0,23; 4,26)	0,00 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)	24 tyg.	Zmęczenie	17 (9,3)	182	19 (10,3)	184	0,89 (0,45; 1,78)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE	
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)				17 (9,1)	187	10 (5,4)	186	1,76 (0,78; 3,95)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)				34 (9,2)	369	29 (7,8)	370	1,20 (0,71; 2,01)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>TRAFFIC</i> (Wainwright 2015)			Gorączka	17 (9,3)	182	12 (6,5)	184	1,48 (0,68; 3,19)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LUM+IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			16 (8,6)	187	22 (11,8)	186	0,70 (0,35; 1,37)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)			33 (8,9)	369	34 (9,2)	370	0,99 (0,48; 2,07)	-0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE	
Badania diagnostyczne											
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (Wainwright 2015)**	24 tyg.	Aktywność AIAT	>3 do ≤5 x GGN	8 (2,2)	369	15 (4,1)	370	0,52 (0,22; 1,25)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
			>5 do ≤8 x GGN	1 (0,3)	369	1 (0,3)	370	1,00 (0,06; 16,09)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			>8 x GGN	1 (0,3)	369	0 (0,0)	370	7,41 (0,15; 373,40)	0,003 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Aktywność AspAT	>3 do ≤5 x GGN	7 (1,9)	369	4 (1,1)	370	1,77 (0,51; 6,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			>5 do ≤8 x GGN	2 (0,5)	369	5 (1,4)	370	0,40 (0,08; 2,06)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			>8 x GGN	2 (0,5)	369	2 (0,5)	370	1,00 (0,14; 7,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Stężenie bilirubiny całkowitej	>1,5 do ≤2 x GGN	0 (0,0)	369	5 (1,4)	370	0,13 (0,02; 0,78)	-0,01 (-0,03; -0,0007)	NNT=100 (34; 1429)	TAK
			>2 x GGN	1 (0,3)	369	1 (0,3)	370	1,00 (0,06; 16,09)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Aktywność AIAT lub AspAT >3 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej >2 x GGN		1 (0,3)***	369	0 (0,0)	370	7,41 (0,15; 373,40)	0,003 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE

*według danych przedstawionych przez autorów publikacji *Wainwright 2015*, wyniki dla pojedynczych badań stanowiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

**ze względu na brak danych jednostkowych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* uniemożliwiający wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości n i N dla obu badań łącznie

***u chorego stwierdzono aktywność AIAT lub AspAT >3 x GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej >2 x GGN, przy czym zwiększone stężenie całkowitej bilirubiny zostało odnotowane jedynie w lokalnym laboratorium, nie zarejestrowanym w klinicznej bazie danych

3.17. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Analizę bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem przeprowadzono na podstawie badania *PROGRESS* (publikacja *Konstan 2017*), stanowiącego fazę przedłużoną badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zmiana ciśnienia krwi.

Chorzy stosujący PLC w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* zostali poddani leczeniu LUM+IWA, podczas gdy chorzy leczeni LUM+IWA w dalszym ciągu go otrzymywali przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia LUM+IWA nie był krótszy niż 96 tygodni u chorych z podgrupy otrzymującej PLC → LUM+IWA oraz nie był krótszy niż 120 tygodni u chorych z podgrupy otrzymującej LUM+IWA → LUM+IWA.

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z *ChPL Orkambi®*, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.

Poniższe rozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.17.1. Zgony

Wśród chorych z grupy LUM+IWA → LUM+IWA zaobserwowano 2 zgony. Według autorów badania żaden z nich nie został uznany za związany z badanym lekiem. U chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 59.
Częstość występowania* zgonów na podstawie badania PROGRESS

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	n (%)	N
Zgony				
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176
		LUM+IWA → LUM+IWA	2 (0,6)**	340

*analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz *PROGRESS*), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia
 **przyczyną zgonu jednego z chorych była niewydolność oddechowa związana z infekcyjnym zaostrzeniem objawów płucnych, natomiast zgon u kolejnego chorego wystąpił z powodu wystąpienia zespołu zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego

3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 96 tygodni badania *PROGRESS* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA. Najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych (łącznie w obu podgrupach u ok. 33% chorych), krwioplucie oraz zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (oba zdarzenia wystąpiły u ok. 3% chorych łącznie w obu podgrupach). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u mniej niż 2% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Częstość występowania* ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PROGRESS

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	PLC → LUM+IWA	89 (50,6)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	143 (42,1)	340
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	PLC → LUM+IWA	59 (33,5)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	111 (32,6)	340
		Grypa	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	6 (1,8)	340
		Zapalenie płuc	PLC → LUM+IWA	1 (0,6)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	5 (1,5)	340
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	96 tyg.	Cukrzyca związana z CF	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>			LUM+IWA → LUM+IWA	3 (0,9)	340
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Krwioplucie	PLC → LUM+IWA	6 (3,4)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	10 (2,9)	340
		Nieprawidłowości w oddychaniu	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
		Samoistna odma opłucnowa	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	3 (0,3)	340
		Niedodma	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego	PLC → LUM+IWA	10 (5,7)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	6 (1,8)	340
		Ból w nadbrzuszu	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
		Niedrożność jelita cienkiego	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
		Niedrożność jelit	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	PLC → LUM+IWA	1 (0,6)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
Badania diagnostyczne					
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Spadek natężonej objętości wydechowej	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340
		Wzrost aktywności AIAT	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340
		Wzrost aktywności AspAT	PLC → LUM+IWA	2 (1,1)	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340

*analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz *PROGRESS*), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia

3.17.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz 97,9% chorych z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *PROGRESS* były infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, kaszel, wzmożona produkcja płwociny i krwioplucie. Jak podali autorzy badania, zdarzenia te wystąpiły łącznie w obu podgrupach odpowiednio u około 65%, 44%, 22% oraz 20% chorych stosujących LUM+IWA.

Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem obserwowano częściej w grupie PLC → LUM+IWA niż LUM+IWA → LUM+IWA.

Jak wskazali autorzy badania *PROGRESS*, obserwowane wzrosty aktywności AlAT lub AspAT były przejściowe i żadnemu z nich nie towarzyszył wzrost stężenia bilirubiny. Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie zmian w przypadku przedłużonej ekspozycji na LUM+IWA w odniesieniu do innych wyników badań laboratoryjnych, elektrokardiograficznych, czy pomiarach czynności życiowych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Konstan 2017*, zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 61.
Częstość występowania* zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *PROGRESS*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N	Liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta ^{**^}
Zdarzenia niepożądane						
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	PLC → LUM+IWA	176 (100,0)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	333 (97,9)	340	b/d
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku	PLC → LUM+IWA	18 (10,2)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	20 (5,9)	340	b/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	PLC → LUM+IWA	335 (64,9)	176	1,035
			LUM+IWA → LUM+IWA		340	0,980
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,131
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,129
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>PROGRESS (Konstan 2017)</i>	96 tyg.	Ból głowy	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,107
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,140

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N	Liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata ^{**^}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
PROGRESS (Konstan 2017)	96 tyg.	Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem [^]	PLC → LUM+IWA	67 (38,1)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	99 (29,1)	340	b/d
		Kaszel	PLC → LUM+IWA	227 (44,0)	176	0,573
			LUM+IWA → LUM+IWA		340	0,510
		Krwioplucie	PLC → LUM+IWA	103 (20,0)	176	0,200
			LUM+IWA → LUM+IWA		340	0,266
		Wzrost produkcji plwociny	PLC → LUM+IWA	113 (21,9)	176	0,207
			LUM+IWA → LUM+IWA		340	0,208
		Zapalenie jamy nosowej i gardła	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,169
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,194
		Duszność [^]	PLC → LUM+IWA	36 (20,5)	176	0,166
			LUM+IWA → LUM+IWA	53 (15,6)	340	0,124
		Nieprawidłowości w oddychaniu [^]	PLC → LUM+IWA	27 (15,3)	176	0,128
			LUM+IWA → LUM+IWA	35 (10,3)	340	0,077
		Astma [^]	PLC → LUM+IWA	5 (2,8)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	16 (4,7)	340	b/d
		Nadreaktywność oskrzeli [^]	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	3 (0,9)	340	b/d
		Skurcz oskrzeli [^]	PLC → LUM+IWA	8 (4,5)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	8 (2,4)	340	b/d
		Dyskomfort w klatce piersiowej [^]	PLC → LUM+IWA	7 (4,0)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	4 (1,2)	340	b/d
		Świszczący oddech [^]	PLC → LUM+IWA	12 (6,8)	176	b/d
			LUM+IWA → LUM+IWA	13 (3,8)	340	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit						
PROGRESS (Konstan 2017)	96 tyg.	Biegunka	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,145
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,093
		Nudności	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,104
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,072
		Ból brzucha	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,066
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,087
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
PROGRESS (Konstan 2017)	96 tyg.	Gorączka	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,152
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,114
		Zmęczenie	PLC → LUM+IWA	b/d (b/d)	176	0,090

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N	Liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata ^{**^}	
			LUM+IWA → LUM+IWA	b/d (b/d)	340	0,084	
Badania diagnostyczne							
PROGRESS (Konstan 2017)	96 tyg.	Aktywność AIAT	>3 do ≤5 x GGN	PLC → LUM+IWA	7 (4,0)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	11 (3,2)	340	b/d
			>5 do ≤8 x GGN	PLC → LUM+IWA	7 (4,0)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	2 (0,6)	340	b/d
			>8 x GGN	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	2 (0,6)	340	b/d
		Aktywność AspAT	>3 do ≤5 x GGN	PLC → LUM+IWA	10 (5,7)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	16 (4,7)	340	b/d
			>5 do ≤8 x GGN	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	4 (1,2)	340	b/d
			>8 x GGN	PLC → LUM+IWA	3 (1,7)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340	b/d
		Stężenie bilirubiny całkowitej	>1,5 do ≤2 x GGN	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	1 (0,3)	340	b/d
			>2 x GGN	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176	b/d
				LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340	b/d
		Aktywność AIAT lub AspAT >3 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej >2 x GGN	PLC → LUM+IWA	0 (0,0)	176	b/d	
			LUM+IWA → LUM+IWA	0 (0,0)	340	b/d	

*analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz *PROGRESS*), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia
 **liczba zdarzeń/całkowita ekspozycja wyrażona w pacjento-latach; 1 pacjento-rok definiowano jako jednego chorego otrzymującego przez 48 tygodni badany lek; czas ekspozycji na LUM+IWA wynosił 96 tyg. w obu grupach; całkowita ekspozycja na lek wynosiła 290 pacjento-lat w grupie PLC → LUM+IWA oraz 570 pacjento-lat w grupie LUM+IWA → LUM+IWA

^według danych przedstawionych przez autorów badania, były to zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

3.17.3.1. Czas do wystąpienia i czas trwania zdarzeń związanych z układem oddechowym

Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem oddechowym wynosił w podgrupie PLC → LUM+IWA średnio 116,0 dni, a w grupie LUM+IWA → LUM+IWA 160,7 dni. Z kolei czas trwania tych zdarzeń wynosił odpowiednio 22,7 i 29,5 dni (średnie).

Jak wskazali autorzy badania *PROGRESS*, zgodnie z obserwacjami z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, zdarzenia związane z układem oddechowym u chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA, najczęściej występowały podczas rozpoczynania leczenia i zwykle ustępowały w ciągu 2 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.

Czas do wystąpienia i czas trwania* zdarzeń związanych z układem oddechowym na podstawie badania *PROGRESS*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SE)	N
Zdarzenia związane z układem oddechowym**					
<i>PROGRESS</i> (Konstan 2017)	96 tyg.	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia [dni]	PLC → LUM+IWA	116,0 (21,4) ^{***}	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	160,7 (17,0) [^]	340
		Czas trwania zdarzeń [dni]	PLC → LUM+IWA	22,7 (3,3) ^{^^}	176
			LUM+IWA → LUM+IWA	29,5 (4,2) ^{^^^}	340

*analiza obejmowała zdarzenia z całego okresu leczenia (łącznie z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz *PROGRESS*), więc chorzy z podgrupy PLC → LUM+IWA otrzymywali do 96 tygodni aktywnego leczenia, a chorzy z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA otrzymywali do 120 tygodni aktywnego leczenia
**według danych przedstawionych przez autorów badania, były to zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

^{***}mediana: 2,0

[^]mediana: 107,0

^{^^}mediana: 14,0

^{^^^}mediana: 13,0

3.17.4. Zmiana ciśnienia krwi

W badaniu *PROGRESS* zaobserwowano wzrost ciśnienia skurczowego krwi o średnio 5,1 mmHg w podgrupie PLC → LUM+IWA oraz o 5,9 mmHg w podgrupie LUM+IWA → LUM+IWA. Odnotowano także wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi w podgrupach PLC → LUM+IWA oraz LUM+IWA → LUM+IWA o odpowiednio 4,1 i 4,4 mmHg (średnie).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 63.

Zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych* na podstawie badania *PROGRESS*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SE)	N
Zmiana ciśnienia krwi					
			PLC → LUM+IWA	5,1 (1,5)	80

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SE)	N
PROGRESS (Konstan 2017)	96 tyg.	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	LUM+IWA → LUM+IWA	5,9 (0,8)	155
		Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	PLC → LUM+IWA	4,1 (1,2)	80
			LUM+IWA → LUM+IWA	4,4 (0,8)	155

*wartość początkową definiowano jako ostatni pomiar wykonany przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku w badaniu *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*

3.18. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

Ocenę skuteczności LUM+IWA w populacji chorych w wieku 6-11 lat przeprowadzono na podstawie jednoramiennego eksperymentalnego badania *Milla 2017* (wraz z publikacją *EMA 2017a*), względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zmiana ciśnienia krwi.

Badanie to składało się z 2 części – w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę LUM+IWA w czasie 14 dni, natomiast w części B, której wyniki przedstawiono w niniejszym rozdziale, analizie poddano skuteczności i bezpieczeństwo terapii LUM+IWA w czasie 24 tyg.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Zgony

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Poniższa tabela zawiera wyniki.

Tabela 64.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zgony				
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Zgony ogółem	0 (0,0)	58

3.18.2. Działania niepożądane

Działania niepożądane tj. wzrost aktywności aminotransferaz i wysypkę odnotowano w czasie 24 tygodni u pojedynczych (1,7%) chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Działania niepożądane				
<i>Milla 2017 (EMA 2017a)</i>	24 tyg.	Działania niepożądane ogółem	2 (3,4)	58
<i>Milla 2017</i>		Wzrost aktywności aminotransferaz**	1 (1,7)*	58
		Wysypka	1 (1,7)*	58

*zdarzenia ustąpiły po zaprzestaniu stosowania badanego leku

**odnotowany u 1 chorego wzrost aktywności AIAT i u kolejnego chorego wzrost aktywności AspAT (liczone łącznie) (*EMA 2017a*)

3.18.3. Zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem

Łącznie w badaniu u 31% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem. Były to kaszel, wzrost produkcji płwociny, wzrost aktywności aminotransferaz oraz zaparcie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 66.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwe związane z badanym lekiem na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem				
<i>Milla 2017</i> (EMA 2017a)	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem ogółem	18 (31,0)	58
		Kaszel	5 (8,6)	58
		Wzrost produkcji płwociny	5 (8,6)	58
		Wzrost aktywności AIAT	4 (6,9)	58
		Wzrost aktywności AspAT	3 (5,2)	58
		Zaparcie	2 (3,4)	58

3.18.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 4 (6,9%) chorych, u 2 (3,4%) chorych były to infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, a u pozostałych chorych odnotowano niedrożność jelit i wzrost aktywności aminotransferaz.

U 2 (3,4%) chorych konieczne było przerwanie stosowania leku aż do czasu ustąpienia objawów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (6,9)	58
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku*	2 (3,4)	58
		Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	2 (3,4)	58
		Niedrożność jelit	1 (1,7)	58
		Wzrost aktywności aminotransferaz	1 (1,7)**	58

*niedrożność jelit w 2. dniu badania i wzrost aktywności aminotransferaz w 26. dniu badania

**zdarzenie uznane za możliwe związane z badanym lekiem (*EMA 2017a*)

3.18.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u ok. 95% chorych. Miały one najczęściej nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zaobserwowano ogółem u 2 (3,4%) chorych, a zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku u 6 (10,3%) chorych.

Najczęściej obserwowano kaszel, niedrożność nosa, infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych i ból głowy.

Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem, które stanowiły w badaniu zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, odnotowano łącznie u 4 (6,9%) chorych. Wszystkie miały łagodny stopień nasilenia.

Według publikacji *EMA 2017a* w trakcie badania nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w odniesieniu do wyników badań chemicznych, hematologicznych i krzepliwości krwi, analizy moczu, pulsoksymetrii, badań elektrokardiograficznych, spirometrycznych, czy badań oftalmologicznych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 68.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	O dowolnym stopniu nasilenia	55 (94,8)	58
			O łagodnym stopniu nasilenia	22 (37,9)	58
			O umiarkowanym stopniu nasilenia	29 (50,0)	58
			O ciężkim stopniu nasilenia	4 (6,9) ^{***}	58
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku		2 (3,4) ^{**}	58	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku		6 (10,3)	58	
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Ból głowy		12 (20,7)	58
Zaburzenia oka					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Zaćma o łagodnym stopniu nasilenia		1 (1,7)	58
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N	
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Kaszel	29 (50,0)	58	
		Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	12 (20,7)	58	
		Niedrożność nosa	12 (20,7)	58	
		Wzrost produkcji plwociny	8 (13,8)	58	
		Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem [^]	4 (6,9)	58	
		Świszczący oddech [^]	2 (3,4)	58	
		Duszność [^]	1 (1,7)	58	
		Nieprawidłowości w oddychaniu [^]	1 (1,7)	58	
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Ból w nadbrzuszu	8 (13,8)	58	
		Ból brzucha	6 (10,3)	58	
		Nudności	6 (10,3)	58	
		Wymioty	6 (10,3)	58	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Gorączka	6 (10,3)	58	
		Zmęczenie	6 (10,3)	58	
Badania diagnostyczne					
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Wzrost aktywności aminotransferaz ^{^^,^^^}	7 (12,1)	58	
		Wzrost aktywności AIAT ^{^^^}	7 (12,1)	58	
		Wzrost aktywności AspAT ^{^^^}	4 (6,9)	58	
		Wzrost aktywności AIAT lub AspAT	>3 x GGN	11 (19,3)	57*
			>5 x GGN	5 (8,8)	57*
			>8 x GGN	3 (5,3)	57*
		Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej >1,5 x GGN	1 (1,8)	57*	
Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej >1,5 x GGN	0 (0,0)	57*			

*liczba chorych, u których nie brakowało co najmniej 1 wyniku pomiaru w czasie od rozpoczęcia badania do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku

**przyczyną był wzrost aktywności aminotransferaz u 1 chorego oraz wysypka u kolejnego chorego; oba te zdarzenia uznano za związane z badanym lekiem i ustąpiły po zaprzestaniu stosowania badanego leku

***w tym: niedrożność jelit, oparzenie słoneczne, wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz ból głowy (każde ze zdarzeń wystąpiło u 1 chorego); zdarzenia te nie były związane z badanym lekiem

[^]zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (wszystkie z nich miały łagodny stopień nasilenia i u 3 chorych ustąpiły bez konieczności przerwania stosowania leku; w przypadku świszczącego oddechu, zdarzenie to nie ustąpiło u 1 chorego, jednak nie zostało ono uznane za związane z badanym lekiem i nie było konieczne przerwanie terapii; większość tych zdarzeń nastąpiła w 4. dniu badania, za wyjątkiem nieprawidłowości w oddychaniu, które odnotowano w dniu 1., a ustąpiły po 1 dniu)

^{^^}leczenie zostało przerwane u 2 chorych z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz, a u trzeciego chorego leczenie przerwano z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz, które

wznowiono po wyzdrowieniu, a następnie trwale przerwano po kolejnym wzroście aktywności aminotransferaz

^^^zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (*EMA 2017a*)

3.18.6. Zmiana ciśnienia krwi

W badaniu odnotowano wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Nie zaobserwowano natomiast zdarzeń niepożądanych związanych ze zmianą ciśnienia krwi lub nadciśnieniem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 69.

Zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych na podstawie badania *Milla 2017*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SE)	N
Zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych				
<i>Milla 2017</i>	24 tyg.	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	3,0 (1,4)	58
		Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	0,8 (1,1)	58

3.19. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem – populacja chorych w wieku od 2 do 5 lat (eksperymentalne, jednoramiennne badanie *McNamara 2019*)

Analizę bezpieczeństwa LUM+IWA w populacji chorych w wieku od 2 do 5 lat przeprowadzono na podstawie jednoramiennego eksperymentalnego badania *McNamara 2019* (publikacja *McNamara 2019*, raport *EMA 2018* oraz dane z *ChPL Orkambi®*), względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;

- ⊗ zdarzenia niepożądane⁵⁵;
- ⊗ stężenie kreatyniny i inne parametry laboratoryjne.

Wyniki przedstawiono dla populacji chorych ogółem oraz w podziale na podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na masę ciała w momencie rozpoczęcia badania gdyż chorzy o początkowej masie ciała <14 kg otrzymywali LUM w dawce 100 mg i IWA w dawce 125 mg co 12 godzin a chorzy o początkowej masie ciała ≥14 kg otrzymywali LUM w dawce 150 mg i IWA w dawce 188 mg co 12 godzin.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.19.1. Zgony

W badaniu *McNamara 2019* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>McNamara 2019</i> (EMA 2018)	26 tyg.	Zgony	0 (0,0)	60
		Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0,0)	60

3.19.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane w czasie 26 tygodni obserwacji wystąpiły u 1 (1,7%) chorego stosującego terapię LUM+IWA w badaniu *McNamara 2019*.

Tabela 71.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane					
	26 tyg.	Ogółem		1 (1,7)	60

⁵⁵ zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
McNamara 2019 (EMA 2018)		Chorzy <14 kg	Ciężkie działania niepożądane*	1 (5,3)	19
		Chorzy ≥14 kg		0 (0,0)	41

*zdarzenia związane i prawdopodobnie związane z lekiem w opinii badacza

3.19.3. Działania niepożądane

W ciągu 26 tygodni okresu obserwacji działania niepożądane wystąpiły u 2 (3,3%) chorych stosujących terapię LUM+IWA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
McNamara 2019 (EMA 2018)	26 tyg.	Ogółem	Działania niepożądane*	2 (3,3)	60
		Chorzy <14 kg		1 (5,3)	19
		Chorzy ≥14 kg		1 (2,4)	41

*zdarzenia niepożądane związane z działaniem leku w opinii badacza

3.19.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano ogółem u 4 (6,7%) chorych stosujących terapię LUM+IWA. Były to zaostrzenia objawów płucnych związane z zakażeniem u 2 (3,3%) chorych i wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz zaparcia (po 1 chorym).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
McNamara 2019	26 tyg.	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (6,7)	60
McNamara 2019 (EMA 2018)		Chorzy <14 kg		2 (10,5) [^]	19
		Chorzy ≥14 kg		2 (4,9) ^{^^}	41

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
McNamara 2019	26 tyg.	Ogółem	Zaostrzenia objawów płucnych związane z zakażeniem	2 (3,3)	60
			Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (1,7)	60
			Zaparcie*	1 (1,7)	60
			Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym	0 (0,0)	60
			Wzrost aktywności aminotransferaz	0 (0,0)	60

*zdarzenie rozważane jako prawdopodobnie związane z działaniem badanego leku

^zapalenie żołądka i jelit i zaparcie

^^zaostrzenie objawów płucnych

3.19.5. Zdarzenia niepożądane

W czasie 26 tygodni badania zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 98,3% chorych. Najczęściej u chorych stosujących terapię LUM+IWA obserwowano kaszel (63% chorych), wymioty i gorączkę (po około 28% chorych).

Wzrost aktywności aminotransferaz u 3 (5%) chorych był przyczyną zaprzestania terapii LUM+IWA. Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian związanych ze stosowaniem LUM+IWA w odniesieniu do innych parametrów chemicznych, hematologicznych, badań krzepnięcia, analizy próbek moczu, oceny parametrów życiowych lub elektrokardiogramu.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym (nieprawidłowości w oddychaniu czy duszność) odnotowano łącznie u 10,0% chorych. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze wzrostem aktywności aminotransferaz zaobserwowano łącznie u 13,3% chorych.

Jak wskazali autorzy publikacji *McNamara 2019* większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 74.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane*					
McNamara 2019	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane ogółem	59 (98,3)	60

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
McNamara 2019 (EMA 2018)		Chorzy <14 kg		19 (100,0)	19
		Chorzy ≥14 kg		40 (97,6)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	29 (48,3)	60
		Chorzy <14 kg		7 (36,8)	19
		Chorzy ≥14 kg		22 (53,7)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	25 (41,7)	60
		Chorzy <14 kg		10 (52,6)	19
		Chorzy ≥14 kg		15 (36,6)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	5 (8,3)	60
		Chorzy <14 kg		2 (10,5)	19
		Chorzy ≥14 kg		3 (7,3)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	0 (0,0)	60
		Chorzy <14 kg		0 (0,0)	19
		Chorzy ≥14 kg		0 (0,0)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia	5 (8,3)	60
		Chorzy <14 kg		2 (10,5)	19
		Chorzy ≥14 kg		3 (7,3)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z działaniem leku	27 (45,0)	60
		Chorzy <14 kg		11 (57,9)	19
		Chorzy ≥14 kg		16 (39,0)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane mało prawdopodobnie związane z działaniem leku	21 (35,0)	60
		Chorzy <14 kg		6 (31,6)	19
		Chorzy ≥14 kg		15 (36,6)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z działaniem leku	9 (15,0)	60
		Chorzy <14 kg		1 (5,3)	19
		Chorzy ≥14 kg		8 (19,5)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku	3 (5,0)	60
		Chorzy <14 kg		0 (0,0)	19
		Chorzy ≥14 kg		3 (7,3)	41
	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwy w stosowaniu leku**	3 (5,0)	60
Chorzy <14 kg		2 (10,5)		19	
Chorzy ≥14 kg		1 (2,4)		41	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
McNamara 2019	26 tyg.	Ogółem	Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (16,7)	60
Zaburzenia w obrębie oka					
McNamara 2019	26 tyg.	Ogółem	Zaćma	0 (0,0)	60

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Zaburzenia ucha i błędnika					
<i>McNamara 2019</i>	26 tyg.	Ogółem	Zakażenie w obrębie ucha	7 (11,7)	60
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>McNamara 2019</i>	26 tyg.	Ogółem	Kaszel	38 (63,3)	60
			Katar	15 (25,0)	60
			Niedrożność nosa	10 (16,7)	60
			Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym****	6 (10,0)	60
			Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym o umiarkowanym nasileniu^	3 (5,0)	60
			Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym o łagodnym nasileniu	3 (5,0)	60
			Duszność	3 (5,0)	60
			Świszczący oddech	3 (5,0)	60
			Nieprawidłowości w oddychaniu	1 (1,7)	60
			Dyskomfort w klatce piersiowej	0 (0,0)	60
			Astma	0 (0,0)	60
			Nadreaktywność oskrzeli	0 (0,0)	60
			Skurcz oskrzeli	0 (0,0)	60
			Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym prowadzące do zaprzestania stosowania leku	0 (0,0)	60
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>McNamara 2019</i>	26 tyg.	Ogółem	Wymioty	17 (28,3)	60
			Zaparcie	7 (11,7)	60
			Biegunka	6 (10,0)	60
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>McNamara 2019</i>	26 tyg.	Ogółem	Gorączka	17 (28,3)	60
Badania diagnostyczne					
<i>McNamara 2019</i>	26 tyg.	Ogółem	Wzrost aktywności aminotransferaz prowadzący do zaprzestania stosowania leku	3 (5,0)	60

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
McNamara 2019 (EMA 2018)	26 tyg.	Ogółem	Wzrost aktywności aminotransferaz prowadzący do przerwy w stosowaniu leku	2 (3,3)	60
McNamara 2019 (EMA 2018)	26 tyg.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem aktywności aminotransferaz o łagodnym nasileniu^^	5 (8,3)	60
			Zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem aktywności aminotransferaz o umiarkowanym nasileniu^^	1 (1,7)	60
			Zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem aktywności aminotransferaz o ciężkim nasileniu	2 (3,3)	60
McNamara 2019	26 tyg.	Ogółem	Wzrost aktywności aminotransferaz^	8 (13,3)	60
			Wzrost aktywności AIAT^^^	8 (13,3)	60
			Wzrost aktywności AspAT^^^	6 (10,0)	60
			Wzrost aktywności AIAT lub AspAT >8 x GGN	5 (8,3)	60
			Wzrost aktywności AIAT i/lub AspAT >3 x GGN	9 (15,0)	60
			Wzrost aktywności AIAT lub AspAT od >3 x GGN do ≤5 x GGN)	2 (3,3)	60
			Wzrost aktywności AIAT lub AspAT od >5 x GGN do ≤8 x GGN)	2 (3,3)	60
			Wzrost aktywności aminotransferaz zagrażający życiu	0 (0,0)	60
McNamara 2019 (EMA 2018)	26 tyg.	Ogółem	Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej	0 (0,0)	60
Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej			0 (0,0)	60	
McNamara 2019 (EMA 2018)	26 tyg.	Ogółem	Wzrost aktywności AIAT lub AspAT >5 x GGN	7 (11,7)	60
McNamara 2019 (ChPL Orkambi®)			Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej >2 x GGN	0 (0,0)	60
McNamara 2019 (EMA 2018)	26 tyg.	Chorzy <14 kg	Pozytywny wynik testu na obecność <i>P. aeruginosa</i>	3 (15,8)	19
		Chorzy ≥14 kg		2 (4,9)	41

*w publikacji McNamara 2019 raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥10% chorych

**u dwóch chorych przyczyną przerwania terapii był wzrost aktywności aminotransferaz, u jednego chorego zaparcie

***żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do przerwania, czy zaprzestania stosowania leku; miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie; mediana czasu do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym wyniosła 9 dni, mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 4,5 dnia

^żadne z tych wydarzeń nie miało ciężkiego nasilenia lub nie zagrażało życiu chorego

^^zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze wzrostem aktywności aminotransferaz; mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wynosiła 29 dni, a średni czas trwania zdarzenia 39,2 (SD=40,6) dni

^^jakikolwiek wzrost aktywności ponad górną granicę normy

#według danych z publikacji EMA zdarzenie wystąpiło u 3 (5,0%) chorych

3.19.6. Stężenie kreatyniny i inne parametry laboratoryjne

W 26. tygodniu badania zaobserwowano $\geq 30\%$ zmianę stężenia kreatyniny u 30,0% chorych stosujących LUM+IWA. Co najmniej 100% zmianę stężenia kreatyniny odnotowano zaś u jednego chorego.

Jak wskazują autorzy badania *McNamara 2019* w trakcie terapii LUM+IWA nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian żadnych innych parametrów biochemicznych, hematologicznych czy w wyniku badań moczu, pulsoksymetrii, parametrów życiowych, czy też elektrokardiogramu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.

Częstość występowania zmian stężenia kreatyniny względem wartości początkowych badania *McNamara 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zmiana stężenia kreatyniny względem wartości początkowych				
<i>McNamara 2019 (EMA 2018)</i>	26 tyg.	$\geq 30\%$ zmiana stężenia kreatyniny	18 (30,0)	60
		$\geq 100\%$ zmiana stężenia kreatyniny	1 (1,7)	60

3.20. Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Ocenę bezpieczeństwa lumakaftoru stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem przeprowadzono na podstawie dwóch obserwacyjnych badań jednoramiennych – badania *Jennings 2017*, w którym brali udział chorzy na CF w wieku ≥ 12 lat, a okres obserwacji wynosił maksymalnie około 47 tygodni oraz badania *Hubert 2017*, dotyczącego populacji chorych dorosłych z FEV1 $< 40\%$ wartości należącej, gdzie wyniki oceniano w czasie ok. 13 tygodni.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgony;
- ⊗ przeszczepienie płuc;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Poniższe rozdziały przedstawiają szczegółowe wyniki.

3.20.1. Zgony

W badaniu *Hubert 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 76.
Częstość występowania zgonów na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zgony				
<i>Hubert 2017</i>	13 tyg.	Zgony ogółem	0 (0,0)	53

3.20.2. Przeszczepienie płuc

W czasie 13 tygodni badania *Hubert 2017* nie odnotowano żadnego przypadku przeszczepienia płuc.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 77.
Częstość występowania wykonywania przeszczepienia płuc na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Przeszczep płuc				
<i>Hubert 2017</i>	13 tyg.	Przeszczepienie płuc ogółem	0 (0,0)	53

3.20.3. Działania niepożądane

W badaniu *Jennings 2017* działania niepożądane odnotowano łącznie u 39,7% chorych. Jak wskazują autorzy badania, 82,2% spośród tych działań było związanych z układem oddechowym.

Do najczęściej obserwowanych działań związanych z układem oddechowym, które odnotowano u 38,8% chorych zaliczono: ucisk lub dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, czy wzmożony kaszel.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 78.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Działania niepożądane				
<i>Jennings 2017</i>	do 47 tyg.	Działania niepożądane ogółem	46 (39,7)	116
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Jennings 2017</i>	do 47 tyg.	Spadek apetytu	2 (1,7)	116
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Jennings 2017</i>	do 47 tyg.	Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem*	45 (38,8)	116
		Ucisk / dyskomfort w klatce piersiowej	23 (19,8)	116
		Duszność	12 (10,3)	116
		Wzmożony kaszel	10 (8,6)	116
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Jennings 2017</i>	do 47 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	11 (9,5)	116
		Biegunka	5 (4,3)	116
		Nudności	3 (2,6)	116
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Jennings 2017</i>	do 47 tyg.	Wysypka	2 (1,7)	116

*ucisk w klatce piersiowej, duszność, kaszel

3.20.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Hubert 2017* zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 64,2% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku odnotowano u 28,3% chorych.

W badaniu *Hubert 2017* najczęściej obserwowano zdarzenia związane z układem oddechowym (50,9% chorych), tj. nieprawidłowości w oddychaniu, duszność, czy wzmożony kaszel.

Jak wskazują autorzy badania, większość zdarzeń związanych z układem oddechowym pojawiła się w trakcie pierwszych 2 dni leczenia i ustąpiła lub uległa redukcji w ciągu kilku dni do miesiąca.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 79.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych


Badanie	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
Hubert 2017	13 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	34 (64,2)	53
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku	15 (28,3)**	53
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Hubert 2017	13 tyg.	Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem***	27 (50,9)	53
		Nieprawidłowości w oddychaniu	13 (24,5)	53
		Duszność	11 (20,8)	53
		Wzmoczony kaszel	3 (5,7)	53
Zaburzenia żołądka i jelit				
Hubert 2017	13 tyg.	Objawy ze strony żołądka i jelit*	9 (17,0)	53
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Hubert 2017	13 tyg.	Wysypka	1 (1,9)	53
		Świąd	1 (1,9)	53
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Hubert 2017	13 tyg.	Tkliwość piersi	1 (1,9)	53
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Hubert 2017	13 tyg.	Zmęczenie	2 (3,8)	53







*ból brzucha, biegunka, nudności
















**przyczyną były zaburzenia ze strony układu oddechowego u 13 (24,5%) chorych (w tym 5 (9,4%) chorych zaprzestało terapii w ciągu pierwszego tygodnia leczenia), wymioty u 1 (1,9%) chorego oraz zmęczenie u 1 (1,9%) chorego

***nieprawidłowości w oddychaniu, duszność, wzmożony kaszel

3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W poniższym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (Orkambi®) uzyskane z dokumentu PSUR. 




[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ FDA 2018 [45];
- ⊕ Charakterystyka Produktu Leczniczego Orkambi® [37];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [36];
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC [55].

3.22.1. FDA 2018

W dokumencie wydanym dla produktu leczniczego Orkambi® przez FDA, zaktualizowanym w sierpniu 2018 roku, wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orkambi®:

Stosowanie u chorych w zaawansowanym stadium choroby wątroby

U chorych z CF oraz zaawansowaną chorobą wątroby zgłaszano pogorszenie czynności wątroby, w tym encefalopatię. U chorych z CF i istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano dekompensację czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy ostrożnie stosować u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby, i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jeżeli lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem stosowany jest u takich chorych, należy ich poddać ścisłej obserwacji po rozpoczęciu leczenia, a dawkę należy zmniejszyć.

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

U chorych z CF otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podwyższoną aktywnością aminotransferaz. W niektórych przypadkach wzrost aktywności aminotransferaz związany był z jednoczesnym wzrostem całkowitego stężenia bilirubiny w osoczu. Zaleca się przeprowadzenie oceny wyników testów czynnościowych wątroby (AIAT, AspAT i bilirubina) przed rozpoczęciem stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia,

a w trakcie dalszego leczenia raz na rok. U chorych z podwyższoną aktywnością AIAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny w wywiadzie, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby. Chorych z podwyższoną aktywnością AIAT i AspAT lub stężeniem bilirubiny w osoczu, należy ściśle kontrolować do momentu ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku znacznego wzrostu aktywności AIAT lub AspAT, niezależnie od stwierdzenia podwyższonego stężenia bilirubiny (AIAT lub AspAT $>5 \times$ GGN (górną granicę normy), lub AIAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN), należy przerwać leczenie i przeprowadzać częste badania laboratoryjne aż do normalizacji wyników. Po normalizacji aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją.

Objawy ze strony układu oddechowego

Objawy ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem niż u chorych stosujących PLC. Zdarzenia te prowadziły do przerwania leczenia i mogą być uznane za ciężkie, zwłaszcza u chorych w zaawansowanym stadium choroby płuc. Doświadczenie kliniczne u chorych z ppFEV1 <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich chorych w czasie rozpoczynania terapii.

Wpływ na ciśnienie krwi

U niektórych chorych leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano podwyższone ciśnienie krwi. Podczas leczenia produktem leczniczym Orkambi® u wszystkich chorych należy okresowo badać ciśnienie krwi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty CYP3A⁵⁶

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Stosowanie produktu leczniczego Orkambi® może powodować zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji produktów leczniczych będących substratami CYP3A, co może doprowadzić do zmniejszenia efektu terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z czułymi substratami CYP3A lub substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym. Lek Orkambi® może zmniejszać ekspozycję na hormonalne

⁵⁶ CYP – cytochrom P450

środki antykoncepcyjne i redukować ich skuteczność oraz zwiększać częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z miesiączką, np. brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, krwotoki miesiączkowe, nieregularne miesiączkowanie (27% u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne w porównaniu z 3% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych). Hormonalne środki antykoncepcyjne w tym środki podawane doustnie, w postaci iniekcji, przez skórę i w postaci implantów, w razie jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Orkambi®, nie są uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Silne induktory CYP3A

Iwakaftor jest substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orkambi® z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), jako że stosowanie ich razem może powodować znaczący spadek efektu terapeutycznego badanego produktu leczniczego.

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftorem w monoterapii. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia związanego ze stosowaniem iwakaftoru. U dzieci, u których rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się przeprowadzanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w 2 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, 24-tygodniowych badaniach klinicznych III fazy u chorych na CF. W badaniach tych uczestniczyło łącznie 1 108 chorych od 12 r.ż., z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Dodatkowo przeprowadzono także następujące badania kliniczne:

- ⊗ 24-tygodniowe badanie otwarte, w którym uczestniczyło 58 chorych na CF, w wieku od 6 do 11 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;

- ⊗ 24-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie, w którym uczestniczyło 204 chorych na CF, w wieku od 6 do 11 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- ⊗ 24-tygodniowe badanie otwarte, w którym uczestniczyło 46 chorych na CF, w wieku od 12 i starszych, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR oraz zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV1 <40);
- ⊗ 24-tygodniowe badanie otwarte, w którym uczestniczyło 60 chorych na CF, w wieku od 2 do 5 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

W tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych stosujących IWA, których częstość występowania była wyższa niż w grupie stosującej PLC.

Tabela 80.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych stosujących lek Orkambi® w 2 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, 24-tygodniowych badaniach klinicznych (działania występujące u $\geq 5\%$ chorych stosujących LUM+IWA, których częstość występowania była wyższa niż w grupie stosującej PLC)

Działanie niepożądane	IWA N=369	PLC N=370
Duszności, n (%)	48 (13,0)	29 (7,8)
Zapalenie jamy ustnej i gardła, n (%)	48 (13,0)	40 (10,8)
Nudności, n (%)	46 (12,5)	28 (7,6)
Biegunka, n (%)	45 (12,2)	31 (8,4)
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	37 (10,0)	20 (5,4)
Zmęczenie, n (%)	34 (9,2)	29 (7,8)
Nieprawidłowe czynności oddechowe, n (%)	32 (8,7)	22 (5,9)
Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej, n (%)	27 (7,3)	20 (5,4)
Wysypka, n (%)	25 (6,8)	7 (1,9)
Wzdęcia, n (%)	24 (6,5)	11 (3,0)
Katar, n (%)	21 (5,7)	15 (4,1)
Grypa, n (%)	19 (5,1)	8 (2,2)

Z wszystkich 1 108 chorych biorących udział w zbiorowej analizie, 49% stanowiły kobiety, a 99% chorych było rasy białej. 369 chorych otrzymywało produkt leczniczy Orkambi® co 12 godzin, a 370 chorych otrzymywało PLC.

Odsetek chorych, którzy przedwcześnie zaprzestali stosowania badanego produktu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosił 5% wśród chorych stosujących LUM+IWA i 2% dla chorych przyjmujących PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym te, które w opinii badacza były związane z leczeniem lub nie), które wystąpiły częściej wśród chorych stosujących LUM+IWA obejmowały zapalenie płuc, krwioplucie, kaszel, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły nie częściej niż u 1% chorych.

Profil bezpieczeństwa LUM+IWA uzyskany na podstawie wyników 2 badań klinicznych kontrolowanych PLC u chorych w wieku od 6 do 11 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, był spójny z profilem bezpieczeństwa uzyskanym w pozostałych badaniach klinicznych, dla chorych od 12 r.ż..

Zdarzenia niepożądane które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych stosujących LUM+IWA i z częstością $\geq 3\%$ wyższą niż w grupie PLC obejmowały: kaszel z wydzieliną (17,5% vs 5,9%), niedrożność nosa (16,5% vs 7,9%), ból głowy (12,6% vs 8,9%), ból nadbrzusza (12,6% vs 6,9%), wzrost wydzielania płwociny (10,7% vs 2,0%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AIAT lub AspAT) >8 , >5 , i >3 x GGN była zbliżona w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z pracą wątroby wystąpiły u 3 chorych stosujących LUM+IWA (w tym u 1 chorego wzrost aminotransferaz (>3 x GGN) związany z podwyższeniem stężenia bilirubiny >2 x GGN), oraz nie wystąpiły u żadnego chorego w grupie PLC. Po przerwaniu stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem parametry czynnościowe wątroby u wszystkich chorych powróciły do wartości <3 GGN.

Spośród 6 chorych z marskością wątroby w chwili rozpoczęcia leczenia i (lub) nadciśnieniem wrotnym, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, pogorszenie czynności wątroby, któremu towarzyszył wzrost aktywności AIAT, AspAT, wzrost stężenia bilirubiny oraz encefalopatia wątrobową obserwowano u jednego chorego. Zdarzenie to wystąpiło w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania leku i ustąpiło po przerwaniu podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

W czasie trwającego 24 tygodnie, otwartego badania klinicznego III fazy u 58 chorych w wieku 6-11 lat (badanie *Milla 2017*), częstość występowania maksymalnego stężenia AIAT lub AspAT >8 , >5 , i >3 x GGN wynosiła 5%, 9% i 19%. U żadnego chorego całkowite stężenie

bilirubiny nie wynosiło $>2 \times$ GGN. Dawkowanie LUM+IWA było utrzymane lub przywrócone po przerwaniu stosowania u wszystkich chorych, u których odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, z wyjątkiem 1 chorego u którego trwale przerwano stosowanie leku.

W czasie trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, u 204 chorych w wieku 6-11 lat (badanie *Ratjen 2017*), częstość występowania maksymalnego stężenia AIAT lub AspAT >8 , >5 , and $>3 \times$ GGN wynosiła 1%, 5% i 13% w grupie LUM+IWA i 2%, 3% oraz 8% w grupie PLC. U żadnego chorego nie odnotowano bilirubiny $>2 \times$ GGN. Z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz leczenie przerwało po 2 chorych w grupie badanej i kontrolnej.

W czasie trwającego 24 tygodnie, otwartego badania klinicznego III fazy, u 60 chorych w wieku 2-5 lat (badanie *McNamara 2019*), częstość występowania maksymalnego stężenia AIAT lub AspAT >8 , >5 , and $>3 \times$ GGN wynosiła 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) i 15% (9/60). U żadnego chorego nie odnotowano stężenia bilirubiny $>2 \times$ GGN. Z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz leczenie przerwało 3 chorych.

Objawy ze strony układu oddechowego

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności, i nieprawidłowego oddychania) wynosiła 22% w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu do 14% u chorych otrzymujących placebo. Częstość występowania tych zdarzeń była większa u chorych, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli niższą FEV1. U chorych leczonych LUM+IWA, większość tych zdarzeń wystąpiła w pierwszym tygodniu leczenia.

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy IIIb (badanie *Taylor-Cousar 2018*) w grupie chorych w wieku 12 lat i starszych z zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV1 <40) (średnia wartość ppFEV1 na początku badania 29,1 (zakres od 18,3 do 42,0)), częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego wynosiła 65%.

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III (badanie *Milla 2017*) u 58 chorych w wieku 6-11 lat, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym wynosiła 3%.

W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego PLC badania klinicznego fazy III (badanie *Ratjen 2017*) u chorych w wieku 6-11 lat (średnia wartość ppFEV1 na początku badania wynosiła

89,8% (zakres od 48,6 do 119,6%)), częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym wynosiła 11% w grupie badanej i 9% w grupie PLC. Spadek wartości ppFEV1 na początku terapii został zaobserwowany podczas seryjnej oceny spirometrii po podaniu dawki. Absolutna zmiana względem wartości przed podaniem leku i po 4-6 godzinach po podaniu dawki leku wynosiła -7,7 w 1. dniu badania oraz -1,3 w 15. dniu badania wśród chorych przyjmujących LUM+IWA.

Zaburzenia miesiączkowania

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* częstość występowania złożonych zaburzeń miesiączkowania (brak miesiączki, bóle menstruacyjne, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, krwotok maciczny, rzadko występujące krwawienia miesiączkowe oraz krwawienia występujące częściej niż fizjologicznie) wynosiła 10% w grupie chorych otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 2% u kobiet otrzymujących placebo. Te zaburzenia miesiączkowania występowały częściej w grupie chorych przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne (27%) w porównaniu do chorych niestosujących antykoncepcji hormonalnej (3%).

Podwyższone ciśnienie krwi

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* działania niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem krwi (np. nadciśnienie tętnicze, podwyższone ciśnienie krwi) były obserwowane u 1,1% (4/369) chorych leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem. Takich działań niepożądanych nie odnotowano w grupie placebo. Odsetek chorych, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość ciśnienia skurczowego >140 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego >90 mmHg wynosił odpowiednio 3,6% oraz 2,2% w grupie leczonej iwakaftorem w skojarzeniu z lumakaftorem, w porównaniu do 1,6% oraz 0,5% w grupie placebo.

3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.22.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Chorzy na CF z heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

LUM+IWA nie jest skuteczny u chorych na CF z mutacją F508del na jednym allelu oraz z mutacją na drugim allelu, która może prowadzić do braku wytwarzania CFTR lub która *in vitro* prowadzi do braku odpowiedzi na podawanie iwakaftoru.

Chorzy na CF z mutacją genu CFTR powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III)

Nie przeprowadzono badań LUM+IWA u chorych na CF z mutacją genu CFTR na jednym allelu, powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III), niezależnie od obecności mutacji F508del na drugim allelu. Ponieważ ekspozycja na iwakaftor jest znacząco niższa w przypadku leczenia skojarzonego z lumakaftorem, LUM+IWA nie należy stosować u tych chorych.

Objawy ze strony układu oddechowego

Objawy ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania LUM+IWA. Poważne objawy ze strony układu oddechowego częściej występowały u chorych z FEV1 wyrażoną jako procent wartości należnej <40 i mogły prowadzić do przerwania leczenia. Doświadczenie kliniczne u chorych z FEV1 <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich chorych podczas rozpoczynania leczenia. U niektórych chorych po rozpoczęciu leczenia LUM+IWA obserwowano także przejściowy spadek wartości FEV1. Brak doświadczenia we wdrażaniu leczenia LUM+IWA u chorych z zaostrzeniem objawów ze strony płuc i nie zaleca się rozpoczynania leczenia u chorych z zaostrzeniem objawów ze strony płuc.

Wpływ na ciśnienie krwi

U niektórych chorych leczonych LUM+IWA obserwowano podwyższone ciśnienie krwi. Podczas leczenia wszystkich chorych należy okresowo badać ciśnienie krwi.

Chorzy z zaawansowanym stadium choroby wątroby

U chorych na CF mogą występować nieprawidłowości w czynności wątroby, w tym zaawansowana choroba wątroby. U chorych na CF oraz zaawansowaną chorobą wątroby zgłaszano pogorszenie czynności wątroby. U chorych na CF i istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących LUM+IWA zgłaszano dekompensację czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. LUM+IWA należy ostrożnie stosować u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby, i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jeżeli LUM+IWA stosowany jest u takich chorych, należy ich poddać ścisłej obserwacji po rozpoczęciu leczenia, a dawkę należy zmniejszyć.

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

U chorych na CF otrzymujących LUM+IWA zgłaszano podwyższoną aktywność aminotransferaz. W niektórych przypadkach wzrost aktywności aminotransferaz związany był z jednoczesnym wzrostem całkowitego stężenia bilirubiny w osoczu. Podwyższoną aktywność aminotransferaz obserwowano częściej u dzieci niż u dorosłych chorych.

Ponieważ nie można wykluczyć związku z uszkodzeniem wątroby, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników testów czynnościowych wątroby (AIAT, AspAT i bilirubina) przed rozpoczęciem stosowania LUM+IWA, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia, a w trakcie dalszego leczenia raz na rok. U chorych z podwyższoną aktywnością AIAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny w wywiadzie, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby.

W przypadku znacznego wzrostu aktywności AIAT lub AspAT, niezależnie od stwierdzenia podwyższonego stężenia bilirubiny (AIAT lub AspAT >5 x GGN (górną granicę normy), lub AIAT lub AspAT >3 x GGN przy stężeniu bilirubiny >2 x GGN), należy przerwać leczenie i przeprowadzać częste badania laboratoryjne aż do normalizacji wyników. Po normalizacji aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

⊕ substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z czułymi substratami CYP3A lub substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym.

Hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym środki podawane doustnie, w postaci iniekcji, przez skórę i w postaci implantów, w razie jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Orkambi®, nie są uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

⊕ silne induktory CYP3A

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orkambi® z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności, stosując LUM+IWA u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftorem w monoterapii. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia związanego ze stosowaniem iwakaftoru. U dzieci, u których rozpoczyna się stosowanie LUM+IWA zaleca się przeprowadzanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Chorzy po przeszczepieniu narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru u chorych na CF po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie u chorych po przeszczepie narządu nie jest zalecane.

Sód

Jedna dawka produktu zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3.22.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Według danych zebranych z kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych u chorych w wieku 12 lat i starszych, otrzymujących LUM+IWA należały: duszność (14,0% w porównaniu do 7,8% w grupie PLC), biegunka (11,0% w porównaniu do 8,4% w grupie PLC) oraz nudności (10,2% w porównaniu do 7,6% w grupie PLC).

Ciężkie działania niepożądane występujące u co najmniej 0,5% chorych obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych, np. zwiększoną aktywność aminotransferaz, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz encefalopatię wątrobową.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie 24 tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy III (badania *TRAFFIC*

i *TRANSPORT*) z udziałem chorych w wieku 12 lat i starszych oraz w trakcie 24 tygodniowego, kontrolowanego placebo badania z udziałem chorych w wieku 6-11 lat (badanie *Ratjen 2017*), z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. W tabeli wymieniono także działania niepożądane obserwowane podczas leczenia wyłącznie iwakaftorem. Działania niepożądane określono jako występujące bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kody według klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 81.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych LUM+IWA

	LUM +IWA	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowej i gardła* (ICD-10: J31.1)	Bardzo często
	Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* (ICD-10: R51) Zawroty głowy* (ICD-10: R42)	Bardzo często
	Encefalopatia wątrobowa**	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha* Uczucie dyskomfortu w uchu* Szumy w uszach* Przekrwienie błony bębenkowej* Zaburzenia czynności układu przedsionkowego*	Często
	Niedrożność przewodu słuchowego*	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedrożność nosa (ICD-10: J00) Duszność (ICD-10: R06.0) Mokry kaszel (ICD-10: R05) Wzmoczone wydzielanie płwociny (ICD-10: R09.3)	Bardzo często
	Nieprawidłowe oddychanie Ból jamy ustnej i gardła Niedrożność zatok* Wyciek wodnisty z nosa Zaczerwienienie gardła*	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha* (ICD-10: R10.4) Ból w nadbrzuszu (ICD-10: R10.1) Biegunka (ICD-10: K52.9) Nudności (ICD-10: R11)	Bardzo często
	Wzdęcia Wymioty	Często

	LUM +IWA	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych	Często
	Cholestatyczne zapalenie wątroby***	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne krwawienia miesiączkowe Bóle menstruacyjne Krwotok maciczny Guzy piersi*	Często
	Obfite krwawienie miesiączkowe Brak miesiączki Krwawienia miesięczne występujące częściej niż fizjologicznie Zapalenie piersi* Ginekomastia* Zaburzenia brodawek sutkowych* Ból brodawki sutkowej* Rzadko występujące krwawienia miesięczne	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Bakterie w płwocinie* (ICD-10: R84)	Bardzo często
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi	Często
	Podwyższone ciśnienie krwi	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Orkambi®*

*działania niepożądane oraz częstości obserwowane u chorych w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii (składnik produktu leczniczego Orkambi®)

**1 (0,1%) chory z 738

***2 (0,3%) chorych z 738

Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące od 1029 chorych w wieku 12 lat i starszych, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem dodatkowo przez okres do 96 tygodni w ramach długoterminowego badania bezpieczeństwa i skuteczności leku, będącego kontynuacją poprzednich badań klinicznych (badanie *PROGRESS*) były podobne jak w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych PLC.

3.22.2.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AIAT lub AspAT) >8, >5, i >3 x GGN wynosiła 0,8%, 2,0%, i 5,2% oraz 0,5%, 1,9%, i 5,1% odpowiednio w grupie otrzymującej LUM+IWA oraz w grupie PLC. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z aktywnością aminotransferaz wynosiła 5,1% i 4,6% odpowiednio w grupie otrzymującej LUM+IWA i u chorych otrzymujących PLC.

U siedmiu chorych otrzymujących LUM+IWA wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby, którym towarzyszył wzrost aktywności aminotransferaz, z czego w 3 przypadkach obserwowano jednoczesny wzrost całkowitego stężenia bilirubiny. Po przerwaniu stosowania LUM+IWA parametry czynnościowe wątroby u wszystkich chorych powróciły do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia lub uległy znaczącej poprawie.

Spośród 7 chorych z marskością wątroby w chwili rozpoczęcia leczenia i (lub) nadciśnieniem wrotnym, którzy otrzymywali LUM+IWA w ramach badań fazy III kontrolowanych placebo, pogorszenie czynności wątroby, któremu towarzyszył wzrost aktywności AlAT, AspAT, wzrost stężenia bilirubiny oraz encefalopatia wątrobową obserwowano u jednego chorego. Zdarzenie to wystąpiło w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania leku i ustąpiło po przerwaniu podawania LUM+IWA.

U chorych na CF z istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących LUM+IWA, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki dekompensacji czynności wątroby w tym niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu.

Objawy ze strony układu oddechowego

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności, i nieprawidłowego oddychania) wynosiła 26,3% w grupie otrzymującej LUM+IWA w porównaniu do 17,0% u chorych otrzymujących PLC. Częstość występowania tych zdarzeń była większa u chorych, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli niższą FEV1. W przybliżeniu 3/4 tych zdarzeń rozpoczynało się w trakcie pierwszego tygodnia leczenia i u większości chorych objawy ustąpiły bez konieczności przerywania stosowania leku. W większości były to zdarzenia łagodne lub umiarkowane, nie ciężkie i nie spowodowały przerwania leczenia.

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy IIIb (badanie *Taylor-Cousar 2018*) w grupie 46 chorych w wieku 12 lat i starszych z zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV1 <40; średnia wartość ppFEV1 na początku badania 29,1 (zakres od 18,3 do 42,0)), częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego wynosiła 65,2%. W podgrupie 28 chorych, którzy rozpoczęli leczenie od pełnej dawki LUM+IWA (2 tabletki co 12 godzin) częstość występowania objawów wynosiła 71,4%, natomiast u 18 chorych, którzy rozpoczęli leczenie od zmniejszonej dawki LUM+IWA (1 tabletki co 12 godzin w okresie do 2 tygodni, następnie zwiększenie do pełnej dawki), częstość występowania objawów wynosiła 55,6%. Spośród chorych, którzy rozpoczęli leczenie od pełnej dawki LUM+IWA, u jednego chorego

wystąpiło ciężkie działanie niepożądane ze strony układu oddechowego, u trzech chorych dawka została zmniejszona, a u trzech chorych przerwano leczenie. U chorych, którzy rozpoczęli leczenie od połowy dawki, nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, nie zmniejszono dawki ani nie przerwano leczenia.

Zaburzenia miesiączkowania

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* częstość występowania złożonych zaburzeń miesiączkowania (brak miesiączki, bóle menstruacyjne, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, krwotok maciczny, rzadko występujące krwawienia miesiączkowe oraz krwawienia występujące częściej niż fizjologicznie) wynosiła 9,9% w grupie chorych otrzymujących LUM+IWA oraz 1,7% u kobiet otrzymujących PLC. Te zaburzenia miesiączkowania występowały częściej w grupie chorych przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne (25%) w porównaniu do chorych nie stosujących antykoncepcji hormonalnej (3,5%). Działania te w większości były łagodne lub umiarkowane i nie ciężkie. U chorych otrzymujących LUM+IWA, 2/3 tych zdarzeń ustąpiły, a mediana czasu ich trwania wynosiła 10 dni.

Podwyższone ciśnienie krwi

W trakcie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* działania niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem krwi (np. nadciśnienie tętnicze, podwyższone ciśnienie krwi) były obserwowane u 0,9% (7/738) chorych leczonych LUM+IWA. Takich działań niepożądanych nie odnotowano w grupie PLC.

U chorych leczonych LUM+IWA (średnie wartości ciśnienia na początku badania: 114 mmHg ciśnienie skurczowe oraz 69 mmHg ciśnienie rozkurczowe), maksymalny wzrost ciśnienia w porównaniu do wartości na początku badania wynosił 3,1 mmHg oraz 1,8 mmHg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. U chorych otrzymujących PLC (średnie wartości ciśnienia na początku badania: 114 mmHg ciśnienie skurczowe oraz 69 mmHg ciśnienie rozkurczowe), maksymalny wzrost ciśnienia w porównaniu do wartości na początku badania wynosił 0,9 mmHg oraz 0,9 mmHg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Odsetek chorych, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość ciśnienia skurczowego >140 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego >90 mmHg wynosił

odpowiednio 3,4% oraz 1,5% w grupie leczonej LUM+IWA, w porównaniu do 1,6% oraz 0,5% w grupie PLC.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniano u 60 chorych pediatrycznych z CF w wieku od 2 do 5 lat, 161 chorych pediatrycznych z CF w wieku od 6 do 11 lat (badania *Milla 2017*, *Ratjen 2017* i *McNamara 2019*) oraz u 194 chorych w wieku od 12 do 17 lat, z homozygotyczną mutacją F508del, którzy otrzymywali LUM+IWA w ramach badań klinicznych. Chorzy w wieku od 12 do 17 lat wzięli udział w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży na ogół pokrywa się z profilem bezpieczeństwa u dorosłych chorych. Dodatkowe działania niepożądane zidentyfikowane podczas badania *Milla 2017* przedstawione są w tabeli powyżej.

Opis wybranych działań niepożądanych u chorych w wieku od 2 do 11 lat

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III z udziałem 58 chorych w wieku od 6 do 11 lat (badanie *Milla 2017*) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AIAT lub AspAT) >8 , >5 , i >3 x GGN wynosiła 5,3%, 8,8%, i 19,3%. U żadnego chorego nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny >2 x GGN. Poza jednym chorym, u którego trwale przerwano stosowanie leku, u wszystkich chorych z podwyższoną aktywnością aminotransferaz dawkowanie LUM+IWA kontynuowano lub z powodzeniem wznowiono po przerwaniu.

W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III z udziałem 204 chorych w wieku od 6 do 11 lat (badanie *Ratjen 2017*) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AIAT lub AspAT) >8 , >5 , i >3 x GGN wynosiła 1,0%, 4,9%, i 12,6% u chorych otrzymujących LUM+IWA oraz 2,0%, 3,0% i 7,9% u chorych otrzymujących PLC. U żadnego chorego nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny >2 x GGN. Dwóch chorych z grupy otrzymującej LUM+IWA oraz u dwóch chorych z grupy otrzymującej PLC trwale przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz.

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III z udziałem 60 chorych w wieku od 2 do 5 lat (badanie *McNamara 2019*) częstość występowania maksymalnej

aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 , i >3 x GGN wynosiła 8,3% (5/60), 11,7% (7/60), i 15,0% (9/60). U żadnego chorego nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny > 2 x GGN. U trzech chorych trwale przerwano leczenie lumakافتorem w skojarzeniu z iwakافتorem z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz.

Objawy ze strony układu oddechowego

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III (badanie *Milla 2017*) z udziałem 58 chorych w wieku od 6 do 11 lat (średnia wartość ppFEV1 na początku badania 91,4) częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego wynosiła 6,9% (4/58).

W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego PLC badania klinicznego fazy III (badanie *Ratjen 2017*) z udziałem chorych w wieku 6 do 11 lat (średnia wartość ppFEV1 na początku badania 89,8) częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego wynosiła 18,4% u chorych otrzymujących LUM+IWA oraz 12,9% u chorych otrzymujących PLC. Podczas kolejnych badań spirometrycznych wykonywanych po rozpoczęciu leczenia zaobserwowano spadek wartości ppFEV1 po rozpoczęciu leczenia. Bezwzględna zmiana wartości po upływie 4-6 godzin po podaniu leku w stosunku do stanu przed podaniem wynosiła -7,7 w dniu 1. i -1,3 w dniu 15. u chorych otrzymujących LUM+IWA. W 16 tygodniu wartość ppFEV1 przestała spadać po podaniu leku.

3.22.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orkambi® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do lutego 2019 r.

Tabela 82.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Orkambi®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	912
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4
Zaburzenia układu immunologicznego	17
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	44
Zaburzenia psychiczne	62
Zaburzenia układu nerwowego	73
Zaburzenia w obrębie oka	17
Zaburzenia ucha i błędnika	7
Zaburzenia serca	27
Zaburzenia naczyniowe	31
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	374
Zaburzenia żołądka i jelit	182
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	43
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	84
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	40
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	22
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	26
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	132
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	305
Badania diagnostyczne	309
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	57
Uwarunkowania społeczne	6
Procedury medyczne i chirurgiczne	464
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	8

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orkambi®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 83.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Orkambi®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 366
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	11
Zaburzenia układu immunologicznego	37
Zaburzenia endokrynologiczne	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	152
Zaburzenia psychiczne	271
Zaburzenia układu nerwowego	283
Zaburzenia w obrębie oka	83
Zaburzenia ucha i błędnika	27
Zaburzenia serca	50
Zaburzenia naczyniowe	67
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 411
Zaburzenia żołądka i jelit	760
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	65
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	281
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	109
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	47
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	95

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	173
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 131
Badania diagnostyczne	834
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	210
Uwarunkowania społeczne	22
Procedury medyczne i chirurgiczne	724
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	13

U chorych leczonych produktem leczniczym Orkambi® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących LUM+IWA względem analizowanego komparatora;
- ⊕ w odnalezionych w czasie przeglądu badaniach pierwotnych, na podstawie których możliwa była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA względem wybranego komparatora uczestniczyli jedynie chorzy od 6 r.ż. Dla pozostałych chorych z populacji docelowej (tj. chorych w wieku 2-5 lat) odnaleziono jedynie otwarte badanie jednoramienne, na podstawie którego porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA względem wybranego komparatora nie była możliwa (w raporcie dla tej grupy wiekowej przedstawiono jedynie wyniki dla badanej interwencji);
- ⊕ w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* brali udział chorzy, u których m.in. wskaźnik ppFEV1 wynosił ≥ 40 i $\leq 90\%$ oraz u których nie wystąpiło zaostrzenie objawów płucnych w czasie ostatnich 4 tygodni, a więc populacja węższa niż wnioskowana. Należy mieć jednak na uwadze, iż do analizy włączono najlepsze dostępne dane dotyczące chorych na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- ⊕ w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* pierwszorzędowy punkt końcowy (bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni), był

mierzony poprzez uśrednienie wartości uzyskanych po 16 i 24 tygodniach terapii. Nie przedstawiono odrębnych wartości odnotowanych w tych punktach czasowych. Jednakże, jak podali autorzy badania, podejście takie zastosowano, ze względu na spodziewane ograniczenie zmienności wyników w porównaniu z wynikami uzyskanymi tylko w czasie 24 tygodni badania;

- ⊕ w badaniach *Ratjen 2017*, *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz *PROGRESS* ocena jakości życia została przedstawiona jedynie dla domeny dot. objawów ze strony układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R. Jak wskazują autorzy publikacji *Wainwright 2015*, kwestionariusz ten zawiera także inne domeny oceniające jakość życia chorych. Nie zostały one jednak przedstawione w badaniach. Należy mieć jednak na uwadze, iż objawy ze strony układu oddechowego są jednymi z głównych czynników wpływających na obniżenie jakości życia chorych na mukowiscydozę;
- ⊕ w badaniu *McNamara 2019* przeprowadzonym w populacji chorych na CF w wieku od 2 do 5 lat nie przedstawiono analizy dotyczącej oceny jakości życia chorych;
- ⊕ dla części punktów końcowych (w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego) w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* zastosowano metodę testowania hierarchicznego. Jak wskazano w dokumencie *CADTH 2018* [4] niepowodzenie w wykazaniu istotnych statystycznie różnic między grupami doprowadziło do zaprzestania testowania hierarchicznego w przypadku BMI w badaniu *TRAFFIC* oraz domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R w badaniu *TRANSPORT*. W związku z powyższym niemożliwe było określenie istotności statystycznej różnic między grupami odnośnie wyników dla kolejnych punktów końcowych, takich jak liczba zaostrzeń objawów płucnych u chorych ogółem, czy zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ u chorych ogółem (opatrzone gwiazdką w odpowiednich tabelach z wynikami);
- ⊕ jak wskazują autorzy badania *PROGRESS*, między 72. a 96. tygodniem badania, zaobserwowano wzrost liczby chorych, którzy zaprzestali udziału w badaniu, w większości z powodu komercyjnej dostępności LUM+IWA, przez co analiza skuteczności została skrócona do 72 tygodni. Z kolei, wyniki analizy wrażliwości uwzględniające okres między 84 a 96 tygodniem należy interpretować z ostrożnością;
- ⊕ w badaniu *Ratjen 2017* autorzy wskazują, iż jako pierwszorzędowy punkt końcowy po raz pierwszy w wieloośrodkowym badaniu klinicznym obrano pomiar LCI_{2,5}. Jak wskazano w Analizie problemu decyzyjnego, u chorych z populacji pediatrycznej parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV1 czy pomiary oporu dróg oddechowych jest właśnie LCI. Wartości referencyjne LCI u zdrowych dzieci mieszczą się w wąskim przedziale i nie różnią się znacząco w poszczególnych grupach

wiekowych, nie zależą od wzrostu ani od masy ciała, co jest bardzo korzystne w długofalowej ocenie funkcji płuc u poszczególnych chorych;

- ⊕ w części badań wyniki analizowane w podgrupach chorych podano dla niewielkiej liczby uczestników badania, co wiąże się z niską wiarygodnością przedstawionych danych. Należy jednak podkreślić, że wyniki dla większości podgrup przedstawiono w ramach uzupełnienia analizy o dodatkowe dane. Ponadto, CF jest chorobą rzadką, dlatego możliwość wyodrębnienia specyficznych podgrup chorych dla tak rzadkiej choroby jest ograniczona;
- ⊕ część wyników nie została opublikowana w pełnym tekście i z tego powodu przedstawiono dane z publikacji EMA (w tym ChPL). Należy mieć jednak na uwadze, iż są to dane wysokiej jakości i z tego powodu, dane te nie zostały uznane za mniej wiarygodne;
- ⊕ w publikacji *Wainwright 2015*, w przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1, liczbę chorych w grupie obliczono na podstawie odsetków chorych podanych w publikacji *Wainwright 2015*. Ponieważ w publikacji nie przedstawiono dokładnych wartości procentowych (bez wartości po przecinku), możliwa jest nieznaczna rozbieżność między obliczoną, a rzeczywistą liczbą chorych, u których wystąpiło zdarzenie;
- ⊕ w przypadku części ocenianych punktów końcowych, ze względu na brak danych jednostkowych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* uniemożliwiający wykonanie metaanalizy, w programie RevMan manualnie wprowadzono wartości n i N dla obu badań łącznie. Należy mieć jednak na uwadze, iż np. w przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1, istotność statystyczna uzyskanych wyników była zgodna z tą podaną przez autorów badania;
- ⊕ w badaniu *PROGRESS* przedstawiono dodatkowe wyniki dla przeprowadzonej w ramach badania analizy PSM. Jej celem była ocena wpływu LUM+IWA na czynność płuc i stan odżywienia u chorych z badania *PROGRESS* w porównaniu z kohortą kontrolną, wyodrębnioną przy zastosowaniu metody PSM spośród chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, zarejestrowanych w latach 2012-2014 w rejestrze fundacji zajmującej się terapią chorych na CF w Stanach Zjednoczonych – należy mieć na uwadze, że porównanie względem historycznej grupy kontrolnej cechuje się ograniczoną wiarygodnością, jednakże porównanie to przedstawiono jedynie dodatkowo. Należy także zauważyć, iż do analizy zmian wykonanej przy użyciu metody PSM włączono chorych otrzymujących

LUM+IWA w ramach badania *PROGRESS*, którzy zostali dopasowani do chorych z kohorty kontrolnej wyodrębnionej z rejestru amerykańskiego. Grupy były dobrze dopasowane względem pod charakterystyki wyjściowej;

- ⊕ część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
- ⊕ w badaniach *Jennings 2017* i *Hubert 2017* nie przedstawiono informacji na temat postaci i schematu dawkowania LUM+IWA, jednakże biorąc pod uwagę, iż są to badania obserwacyjne, można wnioskować o stosowaniu leku zgodnie z *ChPL Orkambi®*;
- ⊕ badanie *Jennings 2017* było badaniem jednośrodkowym, dane zbierano na podstawie dokumentacji medycznej. Jak wskazali autorzy badania, w badaniu nie zaobserwowano jednoznacznego związku między wycofaniem chorych z badania a raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi. Według autorów publikacji możliwe, że wystąpiły inne powody zaprzestania udziału chorych w badaniu, np. odczuwany brak skuteczności terapii, wysokie koszty leczenia, problemy z ubezpieczeniem lub trudności z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych;
- ⊕ w badaniu *Jennings 2017*, u 10 (8,6%) chorych obniżono dawkę leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z *ChPL Orkambi®*, zmniejszenie dawki dozwolone jest w przypadku zaburzeń czynności wątroby, czy interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A. W badaniu *Jennings 2017* nie podano natomiast jakie zdarzenie niepożądane było przyczyną redukcji dawki. Należy mieć jednak na uwadze, iż odsetek chorych, u których dokonano zmiany dawkowania LUM+IWA był stosunkowo niski.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego

W czasie 24 tygodni trwania badania *Ratjen 2017* w grupie LUM+IWA oraz PLC odnotowano znamiennej statystycznie wzrost jakości życia ocenianej na podstawie oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R. Co istotne, biorąc pod uwagę, iż MCID dla tej wartości wynosi 4 punkty, w grupie chorych stosujących LUM+IWA zmianę tą należy także uznać za istotną klinicznie. Różnice między grupami nie były natomiast istotne statystycznie.

Zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do bezwzględnych zmian wartości LCI_{2,5}, LCI_{5,0} oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1. Ponadto, bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} oraz względna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych były także znamienne statystycznie w grupie badanej (na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania).

W grupie LUM+IWA zaobserwowano znamienne statystycznie zmiany względem wartości początkowych (ocenione na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania) w odniesieniu do średniej zmiany stężenia chlorków w pocie w dniu 15. i 24. tyg. Ponadto, istotne statystycznie były także różnice między grupą badaną a kontrolną, wskazując na korzyść terapii LUM+IWA.

W badaniu *Ratjen 2017* odnotowano istotny statystycznie wzrost BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. badania w grupie chorych stosujących LUM+IWA oraz w grupie PLC. Zmiany te były także istotne klinicznie (MCID=0,3). W grupie badanej znamienne statystycznie była także zmiana współczynnika *z-score* dla stosunku BMI i wieku. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między analizowanymi grupami.

W czasie 24 tygodni badania zaostrzenia objawów płucnych odnotowano u podobnego odsetkach chorych w obu grupach. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

W czasie 24 tygodni badania w grupie LUM+IWA stwierdzono znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu ≥ 15 $\mu\text{g/g}$ w podgrupie chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu < 15 $\mu\text{g/g}$ na początku badania niż w grupie PLC.

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań randomizowanych⁵⁷

W badaniu *TRANSPORT* i metaanalizie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, w grupie LUM+IWA, odnotowano istotne klinicznie zmiany w ocenie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych (MCID=4 punkty). Wykazano także istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść terapii LUM+IWA w odniesieniu do oceny jakości życia ocenianej na podstawie domeny oddechowej

⁵⁷ w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z *ChPL Orkambi*®, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin

kwestionariusza CFQ-R w podgrupie chorych z ppFEV1 ≥ 40 punktów procentowych w chwili rozpoczęcia badania (wynik metaanalizy).

Zarówno w populacji ogółem, jak i dla większości analizowanych podgrup odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazując na przewagę grupy badanej, w odniesieniu do bezwzględnej i względnej zmiany wartości ppFEV1. Wyniki te uzyskano w pojedynczych badaniach, jak i w przypadku ich metaanalizy. Ponadto, stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$, w grupie LUM+IWA w populacji ogółem⁵⁸. W przypadku analizowanych podgrup, wzrost ppFEV1 $\geq 5\%$ obserwowano u większości chorych, za wyjątkiem podgrupy z ppFEV1 < 40 punktów procentowych w chwili rozpoczęcia badania.

Ponadto, w czasie 24 tygodni trwania badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* obserwowano stabilny wzrost BMI, dla którego różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA wykazano w badaniu *TRANSPORT* oraz w metaanalizie obu badań. Podobne wyniki obserwowano dla większości analizowanych podgrup chorych (wyniki metaanalizy).

Według *ChPL Orkambi®* w 24. tygodniu odsetek chorych, u których wystąpiły zaostrzenia objawów ze strony układu oddechowego był znacząco niższy u chorych otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, w porównaniu do grupy placebo. Według autorów publikacji *Wainwright 2015*, w przypadku badań *TRAFFIC*, *TRANSPORT* oraz ich metaanalizy obserwowano klinicznie i statystycznie istotną redukcję zaostrzeń objawów płucnych definiowanych zgodnie z protokołem badań, wskazującą na korzyść grupy badanej⁵⁹. Podobne wyniki uzyskano także dla większości analizowanych podgrup. Metaanaliza wykazała, iż wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych był niższy w grupie LUM+IWA niż w grupie PLC o 39%. Ponadto, metaanaliza wykazała istotną statystycznie

⁵⁸ według autorów publikacji *Wainwright 2015*, wyniki dot. zmiany wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* nie zostały uznane za statystycznie istotne według analizy hierarchicznej dla pojedynczych badań

⁵⁹ według autorów publikacji *Wainwright 2015*, wyniki dot. zaostrzeń objawów płucnych w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* nie zostały uznane za statystycznie istotne według analizy hierarchicznej dla pojedynczych badań

różnicę między grupami, wskazującą na przewagę LUM+IWA w odniesieniu do występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji (zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 61% w porównaniu do placebo), dożyłnej antybiotykoterapii (zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 56% w porównaniu do placebo)

Według publikacji *EMA 2015*, w obu badaniach, w czasie 24 tyg. zaobserwowano zarówno redukcję liczby i ryzyka wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych (w tym wymagających hospitalizacji lub dożyłnej antybiotykoterapii), jak również redukcję czasu ich trwania.

Długoterminowa ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *TRAFFIC* i *TRANSPORT*⁶⁰

Znamienną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano w analizie dla 72 tyg. badania u chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA oraz LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA. Średni wynik dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R utrzymywał się powyżej wartości początkowej wykazanej przed rozpoczęciem leczenia w obu grupach aż do tygodnia 96. badania *PROGRESS*. Zmiana w stosunku do wartości początkowych nie była statystycznie istotna u chorych z podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA. Należy podkreślić, iż w podgrupie LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA w czasie 72 tyg. badania uzyskano wynik istotny klinicznie (MCID=4 punkty).

W czasie 72 tyg. badania *PROGRESS* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w obu analizowanych podgrupach. W przypadku podgrupy PLC \rightarrow LUM+IWA zmiana ta była istotna statystycznie. Wzrost tych wartości wykazano także w analizie wrażliwości dla 96 tyg. badania. Nie były one jednak znamienne statystycznie.

Zarówno w pierwszorzędowej analizie skuteczności (72 tyg. badania), jak i w analizie wrażliwości (96 tyg. badania) odnotowano znamienne statystycznie i klinicznie (MCID=0,3), postępujący wzrost BMI względem wartości początkowych. Jak wskazali autorzy badania,

⁶⁰ podstawowa analiza skuteczności badania *PROGRESS* objęła dane uzyskane do 72. tygodnia badania, natomiast analiza wrażliwości została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych do 96. tygodnia badania. Chorzy stosujący PLC w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* zostali poddani leczeniu LUM+IWA, podczas gdy chorzy leczeni LUM+IWA kontynuowali jego stosowanie przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia LUM+IWA nie był krótszy niż 96 tygodni u chorych z podgrupy otrzymującej PLC \rightarrow LUM+IWA oraz nie był krótszy niż 120 tygodni u chorych z podgrupy otrzymującej LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA; w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z *ChPL Orkambi*[®], tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.

podobne wyniki zaobserwowano w przypadku analizy zmian BMI wyrażonych jako *z-score* w podgrupie chorych w wieku <20 lat.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania *PROGRESS*, roczny wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych w czasie 96 tygodni badania pozostał niższy w podgrupach LUM+IWA → LUM+IWA oraz PLC → LUM+IWA niż u chorych stosujących PLC w czasie trwania badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych obserwowana podczas długotrwałego leczenia była podobna w obu podgrupach i podobna do częstości obserwowanej w grupie przyjmującej LUM+IWA w trakcie trwania badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*. Podobnie, w przypadku zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii, wskaźnik występowania zaostrzeń utrzymywał się na niskim poziomie w trakcie badania *PROGRESS* w porównaniu ze wskaźnikami zaostrzeń u chorych stosujących PLC podczas badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Wyniki dla porównania względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF

Do analizy zmian (ang. *rate of change analysis*) wykonanej przy użyciu metody PSM włączono 455 chorych otrzymujących LUM+IWA w ramach badania *PROGRESS*, którzy zostali dopasowani w stosunku 1:5 do 1588 chorych z kohorty kontrolnej wyodrębnionej z rejestru amerykańskiego. Grupy były dobrze dopasowane względem pod charakterystyki wyjściowej. Średnia początkowa wartość ppFEV1 wynosiła 59,8 (SD: 13,8) punktów procentowych w grupie LUM+IWA oraz 61,8 (SD: 16,3) w dobranej grupie kontrolnej. Dla chorych z badania *PROGRESS* analizę rozpoczęto od momentu znacznej poprawy wartości ppFEV1 związanej z rozpoczęciem terapii LUM+IWA, przez wykluczenie danych z pierwszych 21 dni aktywnego leczenia. Oszacowany roczny wskaźnik spadku czynności płuc wyniósł -1,33 punkty procentowe (95% CI: -1,80; -0,85) u chorych leczonych LUM+IWA i był on istotnie statystycznie niższy niż w kohorcie kontrolnej (-2,29 (95% CI: -2,56; -2,03) punkty procentowe; $p < 0,001$). Odpowiada to 42% redukcji wskaźnika spadku ppFEV1 u chorych leczonych LUM+IWA w porównaniu z kohortą kontrolną (zmiana na korzyść dla grupy LUM+IWA). Podobne wyniki wykazano w analizie wrażliwości. Analiza tempa zmian współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku wykazała wzrost współczynnika *z-score* u chorych leczonych LUM+IWA oraz spadek w kohorcie kontrolnej. W obu grupach zaobserwowano natomiast wzrost szacowanego wskaźnika zmian BMI, jednak u chorych leczonych LUM+IWA był on większy niż w kohorcie kontrolnej.

Ocena skuteczności lumakافتoru w skojarzeniu z iwakaافتorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W badaniu *Milla 2017* odnotowano istotną statystycznie i klinicznie (MCID=4 punkty) poprawę jakości życia ocenianej na podstawie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R. Zaobserwowano także pozytywny trend odnośnie oceny satysfakcji chorych z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM.

W czasie 24 tygodni badania *Milla 2017* zaobserwowano wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC i FEV1/FVC. Większość tych zmian utrzymywała się także do 26. tyg. badania. Odnotowano także istotny statystycznie spadek wartości LCI_{2,5}. W przypadku ppFEV1 zaobserwowano istotną statystycznie redukcję wartości w tygodniu 26. względem tygodnia 24.

W czasie 24 tygodni badania zaobserwowano istotny statystycznie spadek stężenia chlorków w pocie o 24,8 mmol/l. Jak wskazali autorzy badania, w 26 tygodniu, 2 tygodnie po zakończeniu leczenia, wartość ta powróciła do wartości z początku badania. Odpowiedź na leczenie definiowaną jako obniżenie stężenia chlorków w pocie >15 mmol/l uzyskało 80,4% chorych.

W czasie 24 tygodni trwania badania odnotowano znamienne statystycznie wzrost masy ciała i BMI wyrażonych w postaci kg lub kg/m² oraz współczynników *z-score*, a także wzrostu wyrażonego w cm. Zmiany te utrzymywały się aż do 26. tygodnia badania. Bezwzględna zmianę BMI wyrażoną w kg/m² można również uznać za istotną klinicznie, gdyż MCID dla tego punktu końcowego wynosi 0,3.

Ocena skuteczności lumakافتoru w skojarzeniu z iwakaافتorem u chorych w wieku 2-5 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W czasie 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano u chorych stosujących terapię LUM+IWA wzrost wartości ppFEV1 średnio o 0,5 punktu procentowego oraz spadek LCI_{2,5} średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej. Wyższa wartość ppFEV1 oraz niższa wartość LCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc. Według p-wartości przedstawionej przez autorów badania, bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} względem wartości początkowej nie była jednak istotna statystycznie.

W ciągu 24 tygodni badania *McNamara 2019* średnie stężenie chlorków w pocie u chorych stosujących terapię LUM+IWA z wartości 105,8 mmol/l uległo redukcji do wartości 74,4 mmol/l. Spośród 56 chorych, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli podwyższone stężenie

chlorków w pocie (≥ 60 mmol/l), u 14,3% chorych w 24. tygodniu uzyskano redukcję do pośredniego poziomu stężenia chlorków w pocie (od ≥ 30 do < 60 mmol/l). Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej odnotowana w 24. tygodniu badania *McNamara 2019* wynosiła -31,7 mmol/l. Według p-wartości wskazanej przez autorów badania bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej po 24 tyg. leczenia była istotna statystycznie.

W ciągu 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano wzrost masy ciała średnio o 1,4 kg, wzrost wartości BMI średnio o 0,27 kg/m² i zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm. Wartości współczynników *z-score* dla stosunków masy ciała, BMI, wzrostu względem wieku wzrosły odpowiednio o 0,26, 0,29 i 0,09 punktów. Wszystkie zaobserwowane zmiany po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych dla parametrów odnoszących się do masy ciała, wzrostu i BMI były istotne statystycznie (według p-wartości wskazanych przez autorów badania). Ponadto, bezwzględna zmiana BMI była także istotna klinicznie (MCID=0,3).

W ciągu 24 tygodni badania *McNamara 2019* odnotowano także znamienne statystycznie (według p-wartości podanej przez autorów badania) zmianę parametrów funkcjonowania trzustki tj. stężenia elastazy-1 w stolcu i stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu.

Zaostrzenia objawów płucnych w ciągu 24 tygodni badania *McNamara 2019* zaobserwowano u 18 (30%) chorych.

Jak wskazali autorzy badania *McNamara 2019*, 10 (17,9%) dzieci spożywających posiłki zawierające LUM+IWA określiło je jako bardzo smaczne, 7 (12,5%) jako w miarę smaczne, a 10 (17,9%) wyraziło brak pewności co do smaku. W badaniu 58 (96,7%) z 60 chorych wykazywało stosowanie się do zaleceń odnośnie terapii LUM+IWA na poziomie 80% i większym.

Ocena skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

W badaniu *Jennings 2017*, trwającym maksymalnie 47 tyg. odnotowano wzrost średniej wartości ppFEV1 o 0,11%. Nie był on istotny statystycznie. Z kolei, w badaniu *Graeber 2018* zaobserwowano znamienne statystycznie poprawę ppFEV1 o 2,27 punkty procentowe. W badaniu tym odnotowano także istotny statystycznie wzrost wartości FEV1 wyrażonej w litrach oraz wartości VC_{max} i FEF₂₅. Znamienne statystycznie spadek stwierdzono jedynie w przypadku FEV1/VC_{max}. W czasie 13 tygodni badania *Hubert 2017* odnotowano znamienne

statystycznie wzrost bezwzględnej wartości ppFEV1 w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych z ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania wynoszącym ≤ 30 punktów procentowych. W podgrupie tej zmiana ta była także istotna klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych).

W badaniu *Graeber 2018* u większości chorych (40,4% chorych) odnotowano zmianę wartości ppFEV1 od 0 do 5 punktów procentowych (zdarzenie korzystne). W badaniu *Hubert 2017* u ponad 30% chorych odnotowano odpowieź na leczenie definiowaną jako zmianę wartości ppFEV1 $\geq 5\%$. Z kolei, wzrost wartości ppFEV1 $\geq 10\%$ wystąpił u ok. 14% chorych z populacji ogółem, u ok. 29% chorych z ppFEV1 ≤ 30 punktów procentowych oraz ok. 4% chorych z ppFEV1 wynoszącym 31-40 punktów procentowych na początku badania.

W badaniu *Graeber 2018* odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia chlorków w pocie o 17,8 mmol/l. W tym samym badaniu u większości chorych zaobserwowano zmiany stężenia chlorków w pocie w zakresach od -20 do -10 mmol/l (30,8% chorych) oraz od -30 do -20 mmol/l (26,9% chorych).

W badaniu *Graeber 2018* odnotowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID=0,3) wzrost BMI o 0,3 kg/m². W badaniu *Hubert 2017* zaobserwowano wzrost BMI, natomiast zmiana ta nie była znamienna statystycznie, ani w populacji ogółem, ani w analizowanych podgrupach. W badaniu *Graeber 2018* u większości chorych zaobserwowano zmiany BMI z zakresu od 0 do -0,5 kg/m² (36,5% chorych).

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie badania randomizowanego

W czasie 24 tygodni trwania badania *Ratjen 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych).

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u podobnego, niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie.

Wzrost aktywności aminotransferaz klasyfikowany jako ciężkie zdarzenie niepożądane możliwie związane z badanym lekiem odnotowano u 2 (2,0%) chorych z grupy placebo i żadnego z chorych z grupy badanej. Z kolei wzrost aktywności aminotransferaz zaliczany do kategorii zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem zaobserwowano u ok. 10% chorych z grupy badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 12,6% chorych z grupy badanej i 10,9% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, zdarzeń związanych z układem oddechowym ogółem oraz wzrostu aktywności aminotransferaz.

Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 95% chorych z grupy badanej i 97% chorych z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania lub zaprzestania stosowania leku także obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Według autorów badania większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne (43%) do umiarkowanego (48%). Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany w grupie badanej był kaszel i infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, natomiast w grupie PLC kaszel i gorączka. Jedynym zdarzeniem niepożądany, co do którego odnotowano znamienne statystycznie różnicę między grupami był wzrost produkcji plwociny obserwowany częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Autorzy badania wskazali, iż nie odnotowano znaczących zmian w stosunku do oceny parametrów życiowych, w tym. ciśnienia krwi u chorych z grupy LUM+IWA w porównaniu z grupą PLC.

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie badań randomizowanych

W czasie 24 tygodni trwania badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane związane, możliwe związane lub o nieznannej (brakującej) kategorii odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu badaniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (wynik metaanalizy).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych występowały znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie PLC (odpowiednio: wyniki dla poszczególnych badań i dla metaanalizy oraz wynik metaanalizy).

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu badaniach (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania leku i zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia (wyniki metaanalizy). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania

stosowania leku występowały ze zbliżoną częstością w badaniu *TRAFFIC*. W badaniu *TRANSPORT* odnotowano je znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Metaanaliza obu badań nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic między grupami. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych oraz zdarzenia należące do kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Jak wskazują autorzy badania, większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA odnotowano w przypadku występowania infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, kaszlu (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy), niedrożności nosa (wynik dla badania *TRAFFIC* i metaanalizy), wzrostu produkcji płwociny (wynik dla badania *TRANSPORT*), bólu brzucha (wynik dla badania *TRAFFIC*) oraz stężenia bilirubiny wynoszącego $>1,5$ do $\leq 2 \times$ GGN (wynik dla metaanalizy). Z kolei, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych (wyniki dla metaanalizy), duszności (wynik dla badania *TRANSPORT*) oraz nudności (wynik dla badania *TRANSPORT*).

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku ≥ 12 lat na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *TRAFFIC* i *TRANSPORT*

Wśród chorych z grupy LUM+IWA → LUM+IWA zaobserwowano 2 zgony. Według autorów badania żaden z nich nie został uznany za związany z badanym lekiem. U chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W czasie 96 tygodni badania *PROGRESS* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA. Najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych (łącznie w obu podgrupach u ok. 33% chorych), krwioplucie oraz zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (oba zdarzenia wystąpiły u ok. 3% chorych łącznie w obu podgrupach). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano z częstością mniejszą niż 2% chorych.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u wszystkich chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz 97,9% chorych z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *PROGRESS* były infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, kaszel, wzrost produkcji płwociny i krwioplucie. Jak podali

autorzy badania, zdarzenia te wystąpiły łącznie w obu podgrupach odpowiednio u około 65%, 44%, 22% oraz 20% chorych stosujących LUM+IWA. Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem obserwowano częściej w grupie PLC → LUM+IWA niż LUM+IWA → LUM+IWA. Jak wskazali autorzy badania *PROGRESS*, obserwowane wzrosty aktywności AIAT lub AspAT były przejściowe i żadnemu z nich nie towarzyszył wzrost stężenia bilirubiny. Nie odnotowano natomiast żadnych istotnych klinicznie zmian w przypadku przedłużonej ekspozycji na LUM+IWA w odniesieniu do innych wyników badań laboratoryjnych, elektrokardiograficznych, czy pomiarach czynności życiowych. Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania, zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem oddechowym wynosił w podgrupie PLC → LUM+IWA średnio 116,0 dni, a w grupie LUM+IWA → LUM+IWA 160,7 dni. Z kolei czas trwania tych zdarzeń wynosił odpowiednio 22,7 i 29,5 dni (średnie). Jak wskazali autorzy badania *PROGRESS*, zgodnie z obserwacjami z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*, zdarzenia związane z układem oddechowym u chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA, najczęściej występowały podczas rozpoczynania leczenia i zwykle ustępowały w ciągu 2 tygodni.

W badaniu *PROGRESS* zaobserwowano wzrost ciśnienia skurczowego krwi o średnio 5,1 mmHg w podgrupie PLC → LUM+IWA oraz 5,9 mmHg w podgrupie LUM+IWA → LUM+IWA. Odnotowano także wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi w podgrupach PLC → LUM+IWA oraz LUM+IWA → LUM+IWA o odpowiednio 4,1 i 4,4 mmHg (średnie).

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 6-11 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W badaniu *Milla 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Działania niepożądane tj. wzrost aktywności aminotransferaz i wysypkę odnotowano u pojedynczych (1,7%) chorych w badaniu.

Łącznie w badaniu u 31% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem. Były to kaszel, wzrost produkcji płwociny, wzrost aktywności aminotransferaz oraz zaparcie.

Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 4 (6,9%) chorych, u 2 (3,4%) chorych były to infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych, a u pozostałych chorych

odnotowano niedrożność jelit i wzrost aktywności aminotransferaz. U 2 (3,4%) chorych konieczne było przerwanie stosowania leku aż do czasu ustąpienia objawów.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 95% chorych. Miały one najczęściej nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zaobserwowano ogółem u 2 (3,4%) chorych, a zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku u 6 (10,3%) chorych. Najczęściej obserwowano kaszel, niedrożność nosa, infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych i ból głowy. Zdarzenia związane z układem oddechowym ogółem, które stanowiły w badaniu zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, odnotowano łącznie u 4 (6,9%) chorych. Wszystkie z nich miały łagodny stopień nasilenia. Według publikacji *EMA 2017a* w trakcie badania nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w odniesieniu do wyników badań chemicznych, hematologicznych i krzepliwości krwi, analizy moczu, pulsoksymetrii, badań elektrokardiograficznych, spirometrycznych, czy badań oftalmologicznych.

W badaniu odnotowano wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Nie zaobserwowano natomiast zdarzeń niepożądanych związanych ze zmianą ciśnienia krwi lub nadciśnieniem.

Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 2-5 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

W badaniu *McNamara 2019* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie działania niepożądane w czasie 26 tygodni obserwacji wystąpiły u 1 (1,7%) chorego stosującego terapię LUM+IWA w badaniu *McNamara 2019*. Działania niepożądane wystąpiły zaś u 3,3% chorych stosujących terapię LUM+IWA.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano ogółem u 4 chorych stosujących terapię LUM+IWA. Były to zaostrzenia objawów płucnych związane z zakażeniem u 2 (3,3%) chorych i wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz zaparcia (po 1 chorym).

Zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 98,3% chorych. Najczęściej u chorych stosujących terapię LUM+IWA obserwowano kaszel (63% chorych), wymioty i gorączkę (po około 28% chorych). Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem oddechowym (nieprawidłowości w oddychaniu, czy duszność) odnotowano łącznie u 10,0% chorych, a zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze

wzrostem aktywności aminotransferaz zaobserwowano łącznie u 13,3% chorych. Jak wskazali autorzy publikacji *McNamara 2019* większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Jak wskazują autorzy badania *McNamara 2019* w trakcie terapii LUM+IWA nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian żadnych innych parametrów biochemicznych, hematologicznych czy w wyniku badań moczu, pulsoksymetrii, badania oznak życiowych, czy też elektrokardiogramu.


Ocena bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

W badaniu *Hubert 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ani przeszczepienia płuc.

W badaniu *Jennings 2017* działania niepożądane odnotowano łącznie u 39,7% chorych. Jak wskazują autorzy badania, 82,2% spośród tych działań było związanych z układem oddechowym. Do zaburzeń tych należały: ucisk lub dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, czy wzmożony kaszel.

W badaniu *Hubert 2017* zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 64,2% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku odnotowano u 28,3% chorych. Najczęściej obserwowano zdarzenia związane z układem oddechowym (50,9% chorych), tj. nieprawidłowości w oddychaniu, duszność, czy wzmożony kaszel. Jak wskazują autorzy badania, większość zdarzeń związanych z układem oddechowym pojawiła się w trakcie pierwszych 2 dni leczenia i ustąpiła lub uległa redukcji w ciągu kilku dni do miesiąca.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W otrzymanym od Zamawiającego dokumencie PSUR przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii LUM+IWA. 











Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumencie FDA i *ChPL Orkambi*® zamieszczono informacje, że stosowanie LUM+IWA może być związane m.in. z wystąpieniem objawów ze strony układu oddechowego, głównie u chorych z ppFEV1 <40, podwyższeniem ciśnienia, zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT, czy występowaniem zaćmy. Ponadto, lumakaftor i iwakaftor mogą wchodzić w interakcje z induktorami CYP3A, dlatego ich równoczesne stosowanie nie jest wskazane. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono: zapalenie jamy nosowej i gardła, ból i zawroty głowy, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, duszność, mokry kaszel, wzmożone wydzielanie płwociny, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, biegunkę, nudności, czy obecność bakterii w płwocinie.

Profil bezpieczeństwa LUM+IWA przedstawiony w ADRReports i WHO UMC jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych. Do najczęściej występujących kategorii zaburzeń należały: zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Wnioski

Mukowiscydoza jest chorobą rzadką, stanowiącą istotny problem kliniczny. Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego* rodzice dzieci chorych na mukowiscydozę wskazują iż, choroba ich dzieci wpływa nie tylko na pogorszenie jakości życia podopiecznych, lecz także całych rodzin. Problemem są uporczywe objawy choroby, które uniemożliwiają prawidłowe

funkcjonowanie chorego, są przyczyną częstych wizyt w szpitalach i konieczności zażywania licznych leków. Ponadto, prowadzą do wycofania społecznego chorych, którzy nie mogą normalnie uczęszczać do szkoły, czy czynnie uczestniczyć w życiu towarzyskim. Chorzy i ich opiekunowie żyją w ciągłym lęku, obawiają się pogorszenia stanu chorych, który może zakończyć się zgonem. W stanach skrajnych, chorzy muszą oczekiwać na przeszczepienie narządów, które w Polskich warunkach zdarza się dość rzadko. Warto również podkreślić, iż mukowiscydoza stanowi istotne obciążenie finansowe. Opiekunowie nierzadko zmuszeni są do nieustannej opieki nad chorym, co uniemożliwia im podjęcie pracy zawodowej.

Chorzy w Polsce nie mają obecnie dostępu do terapii oddziałującej na przyczynę mukowiscydozy. Dostępne są jedyne opcje terapeutyczne mające na celu łagodzenie objawów choroby. W związku z tym u chorych z mukowiscydozą istnieje wysoce niespełniona dotychczas potrzeba leczenia przyczynowego.

Analiza skuteczności LUM+IWA względem PLC wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych (poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany LCI_{2,5}, LCI_{5,0} oraz zmiany ppFEV₁, zmiany stężenia chlorków w pocie, czy zmiany BMI). Należy zwrócić uwagę, iż oceniane efekty zdrowotne takie jak jakość życia, zmiana FEV₁, czy częstość występowania zaostrzeń płucnych są kluczowe do wnioskowania o korzyściach klinicznych zastosowania ocenianej interwencji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w przypadku analizowanych badań była bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ względem wartości początkowych lub bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} względem wartości początkowych. Jest to zgodne z wytycznymi EMA, w których wskazano, iż ze względu na występowanie w CF postępujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym, w badaniach dotyczących skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowny punkt końcowy powinna stanowić właśnie ocena FEV₁. Z kolei, ocena LCI jest zasadna u dzieci chorych na CF. LCI jest parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV₁, czy pomiary oporu dróg oddechowych. **FEV₁ stanowi łatwomierzalny parametr oceny funkcji płuc. Wykazano, że tempo spadku FEV₁ koreluje z przeżyciem i jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności, z wyraźniejszym efektem obserwowanym u chorych z niewydolnością trzustki. Ta wartość prognostyczna wzrasta z wiekiem chorego, a *plateau* osiąga w wieku 15 lat. FEV₁ jest parametrem powtarzalnym i, skorygowany o wiek i płeć, okazał się kofaktorem śmiertelności.**

Analiza profilu bezpieczeństwa LUM+IWA wykazała, że częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) w porównaniu z PLC była generalnie porównywalna.

W większości rozpatrywanych badań nie odnotowano przypadków zgonu. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania LUM+IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest akceptowalny (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych, faktu, iż mukowiscydoza jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że terapia LUM+IWA ma być stosowana w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii).

Dane przedstawione w raporcie na podstawie jednoramiennego badania *McNamara 2019* dla populacji dzieci w wieku 2-5 lat potwierdzają iż terapia LUM+IWA jest bezpieczna i dobrze tolerowana u chorych w tej grupie wiekowej. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa były spójne z danymi przedstawionymi dla starszych dzieci. W zakresie oceny skuteczności, wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż zastosowanie LUM+IWA u chorych na CF w wieku 2-5 lat wpływa na poprawę w zakresie $LCI_{2,5}$, stężenia chlorków w pocie, markerów funkcjonowania trzustki i parametrów wzrostu.

W opinii EMA korzyści ze stosowania leku Orkambi® u chorych na mukowiscydozę przewyższają zidentyfikowane zagrożenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę wysoce niesaspokojone potrzeby medyczne w tej populacji chorych [13].

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi®, jako terapii dodanej do standardowego leczenia objawowego, w terapii mukowiscydozy u chorych w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Istotnym jest zwrócenie uwagi na fakt, że jest to pierwszy lek działający na przyczynę choroby a nie wyłącznie na jej objawy, przez co stanowi on niezwykle wartościową opcję terapeutyczną dla chorych na mukowiscydozę. Jego finansowanie ze środków publicznych będzie wiązało się z odpowiedzeniem na wysoce niezaspokojone potrzeby zdrowotne tej grupy chorych, jak również pośrednio wpłynie na ich funkcjonowanie społeczne i zmniejszy obciążenie dla ich opiekunów.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności LUM+IWA względem PLC dla istotnych klinicznie punktów

końcowych, takich jak: jakość życia, ocena funkcji płuc, stężenie chlorków w pocie, ocena stanu odżywienia. Analiza profilu bezpieczeństwa pozwala ponadto wnioskować, iż większość obserwowanych działań i zdarzeń niepożądanych u chorych poddanych terapii LUM+IWA była porównywalna z grupą kontrolną. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania LUM+IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem jest akceptowalny.

Wnioskowana populacja obejmuje chorych na mukowiscydozę w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, u których występuje niezaspokojona potrzeba leczenia. Mukowiscydoza to choroba dziedziczna, która silnie oddziałuje na płuca oraz układ trawienny. Wpływa na komórki wytwarzające śluz oraz soki trawienne. W chorobie tej wydzieliny stają się gęste i powodują zablokowanie. Nagromadzenie się gęstych i lepkich wydzielin w płucach powoduje stan zapalny i długotrwałe zakażenie. W układzie pokarmowym zablokowanie przewodów trzustkowych spowalnia trawienie pokarmu i powoduje słaby wzrost. Obecnie w Polsce terapia chorych na mukowiscydozę polega na stosowaniu preparatów leczniczych w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), mającego na celu jedynie łagodzenie objawów choroby. Produkt leczniczy Orkambi®, zaliczany do modulatorów białka CFTR, jest jedynym dostępnym na rynku europejskim lekiem działającym na przyczynę mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. **Nie istnieje zatem żadna inna terapia, porównywalna do wnioskowanej interwencji pod względem mechanizmu działania, tj. bezpośrednio wpływająca na przyczynę choroby.** Wdrożenie skutecznej i bezpiecznej terapii jest szczególnie ważne w przypadku wnioskowanej populacji chorych, gdyż mutacja F508del odpowiada za ciężką postać mukowiscydozy [13].

W celu oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii LUM+IWA przeprowadzono przegląd systematyczny, w ramach którego zidentyfikowano badania randomizowane, podwójnie zaślepienie – *TRAFFIC*, *TRANSPORT*, *Ratjen 2017* oraz przedłużenie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* – badanie *PROGRESS*. Do raportu włączono także eksperymentalne, jednoramienne badania *Milla 2017* i *McNamara 2019*. Ponadto, w analizie uwzględniono także wyniki z badań obserwacyjnych – *Jennings 2017*, *Hubert 2017* oraz *Graeber 2018*. Mimo, że nie odnaleziono badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących interwencję badaną względem wybranego komparatora, należy mieć na uwadze, że uwzględnione badania stanowią najlepsze dostępne dane dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. Ponadto odnalezione badania dostarczyły wystarczających wyników dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w przypadku większości analizowanych badań była ocena FEV1. Jest to zgodne z wytycznymi EMA, w których wskazano, iż ze względu na występowanie w CF postępujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym, w badaniach dot. skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowny punkt końcowy powinna stanowić właśnie ocena FEV1. **FEV1 stanowi prosty do zmierzenia parametr oceny funkcji płuc. Wykazano, że tempo spadku FEV1 koreluje z przeżyciem i jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności, z wyraźniejszym efektem obserwowanym u chorych z niewydolnością trzustki. Ta wartość prognostyczna wzrasta z wiekiem chorego, a plateau osiąga w wieku 15 lat. FEV1 jest parametrem powtarzalnym i, skorygowany o wiek i płeć, okazał się kofaktorem śmiertelności.** Punkt czasowy dla klinicznego punktu końcowego powinien pozwolić na wyciągnięcie wniosku o długoterminowej korzyści dla chorego. Dlatego EMA zaleca 6-miesięczny czas trwania badania w celu wykazania skuteczności w odniesieniu do czynności układu oddechowego (w oparciu o powtarzane pomiary FEV1), z (ustaloną w protokole) 12-miesięczną obserwacją dotyczącą bezpieczeństwa [10].

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Należy mieć na uwadze, że w tak rzadkiej chorobie, jaką jest mukowiscydoza uwzględnienie badań wysokiej jakości z wysoką liczebnością populacji może być ograniczone. Jednakże wyniki analizy oparte zostały na badaniach randomizowanych, w których brała udział w większości dość liczna i zróżnicowana grupa chorych. Można uznać, że przedstawione w raporcie wyniki są reprezentatywne dla analizowanej populacji docelowej. Ponadto, uwzględniono także dane z fazy przedłużonej badań randomizowanych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako wysoka. Jak wskazano powyżej, analiza została oparta na najlepszych odnalezionych danych dla analizowanego wskazania. W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak też badania jednoramienne stanowiące uzupełnienie informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku w długim czasie. Z kolei analizę bezpieczeństwa uzupełniono o informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dane z *ChPL Orkambi®* i dokumentu odnalezionego na stronie FDA, dane ze strony internetowej ADRReports i WHO UMC. Stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, odpowiadające tematycznie niniejszej analizie. Cel odnalezionych przeglądów dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR (w tym LUM+IWA) w terapii chorych na CF. Jak wykazano w większości odnalezionych publikacji, terapia LUM+IWA związana jest z występowaniem istotnych korzyści terapeutycznych, szczególnie w odniesieniu do poprawy wartości ppFEV1 i zmniejszenia liczby zaostrzeń objawów płucnych. Nie odnotowano wyraźnego, bezpośredniego wpływu leku na bezpieczeństwo chorych. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń układu oddechowego, czy żołądka i jelit. Ponadto, podkreślono pozytywny wpływ modulatorów CFTR, do których zalicza się produkt leczniczy Orkambi®, na jakość życia chorych z mukowiscydozą i potencjalny wpływ na modyfikację przebiegu choroby.

Pomimo, że w niniejszym raporcie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w odnalezionych przeglądach przeprowadzono kilka miesięcy temu (np. października 2018 r. w przeglądzie *Wu 2019*), dlatego przegląd może nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w uwzględnionych publikacjach oceniano tylko wybrane punkty końcowe, co również może ograniczyć wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej interwencji.

Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych wykazano, że produkt leczniczy Orkambi® poprawia czynność płuc i ich wentylację u chorych na CF w wieku od 6 lat. Mimo, że nie dla wszystkich obserwowanych wyników uzyskano istotne statystycznie różnice między grupami LUM+IWA a PLC, większość z nich świadczyła o korzystnym działaniu leku. Jednakże, jak wskazano w publikacji EMA, biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza wywoływana przez mutację F508del jest szczególnie ciężka, obserwowane efekty były istotne klinicznie dla chorych, którzy nie mają innych możliwości leczenia. Działania niepożądane LUM+IWA dotyczyły głównie układu pokarmowego i oddechowego oraz były uważane za mające przebieg łagodny do umiarkowanego i możliwe do opanowania. W związku z powyższym można stwierdzić, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Orkambi® przewyższają ryzyko.

Na podstawie włączonego do analizy badania *PROGRESS* możliwa była także długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA. W grupie chorych kontynuujących terapię LUM+IWA w badaniu *PROGRESS* zmiany istotne statystycznie wykazano w przypadku wyników dot. oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem CFQ-R w domenie objawów ze strony układu oddechowego, czy w przypadku oceny BMI.

Znamiennych statystycznie zmian nie odnotowano natomiast dla analizy bezwzględnej oraz względnej zmiany ppFEV1. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie to stanowi fazę przedłużoną badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*. Celem długoterminowej terapii chorych na mukowiscydozę jest zapobieganie pogorszeniu stanu chorych (przede wszystkim funkcji płuc) i utrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego. Nie zawsze związane jest to z istotną statystycznie, czy klinicznie poprawą. Ich osiągnięcie nie jest w tym wypadku tak znaczące, jak w badaniach krótkoterminowych, biorąc pod uwagę progresywny charakter mukowiscydozy. Ważne jest jednak, żeby skuteczność terapii została utrzymana na optymalnym poziomie, a także aby długotrwałe leczenie nie doprowadziło do pojawienia się działań niepożądanych. Wyniki z badania *PROGRESS* wskazują zatem, iż kontynuacja terapii LUM+IWA przyczynia się do utrzymania stabilnego poziomu ppFEV1, niskiego wskaźnika zaostrzeń objawów płucnych, a przez to spowolnienia spadku funkcji płuc, sprzyja poprawie BMI, czy jakości życia chorych, a przy tym jest przez nich dobrze tolerowana.

W badaniach porównujących LUM+IWA z placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny jakości życia chorych. W rekomendacji *NICE 2016* [19] odnaleziono informacje, z których wynika, iż producent leku wskazał, że chorzy biorący udział w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT* mieli bardzo wysokie wartości początkowe w kwestionariuszu EQ-5D-3L (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire 3 level version* – trzypoziomowy europejski kwestionariusz oceny jakości życia), ponieważ urodzili się oni z CF i odbierali swoją jakość życia jako normalną (tj. odpowiadającą osobom bez CF). Z tego powodu, poprawa jakości życia tych chorych może nie być zaobserwowana ze względu na „efekt sufitu” (ang. *ceiling effect*). Jest to kwestia często zgłaszana w badaniach dotyczących leczenia mukowiscydozy. Autorzy badania *Ratjen 2017* zwrócili uwagę na podobny efekt obserwowany także w przypadku oceny BMI w populacji pediatrycznej.

Dane przedstawione w raporcie na podstawie jednoramiennego badania *McNamara 2019* dla populacji dzieci w wieku 2-5 lat potwierdzają iż terapia LUM+IWA jest bezpieczna i dobrze tolerowana u chorych w tej grupie wiekowej. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa były spójne z danymi przedstawionymi dla starszych dzieci. W zakresie oceny skuteczności, wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż zastosowanie LUM+IWA u chorych na CF w wieku 2-5 lat wpływa na poprawę w zakresie LCI_{2,5}, stężenia chlorków w pocie, markerów funkcjonowania trzustki i parametrów wzrostu. W badaniu *McNamara 2019* nie przeprowadzono oceny względem komparatora jednak dane przedstawione w badaniu po 2 tygodniach od zakończenia terapii LUM+IWA (okres wymywania leku) jednoznacznie wskazują na szybki powrót ocenianych parametrów do wartości zbliżonych do początkowych

w przypadku przerwania leczenia. Potwierdza to, iż obserwowana w badaniu poprawa w zakresie ocenianych parametrów wynikała z zastosowania terapii LUM+IWA.

Profil bezpieczeństwa oceniony na podstawie odnalezionych badań był zgodny z informacjami odnalezionymi w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, na stronach EMA (*ChPL Orkambi®*), FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne oraz procedury medyczne i chirurgiczne. Obserwowane zdarzenia najczęściej miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 6 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 badanie w fazie rekrutacji chorych, 3 badania trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 1 badanie po zakończonej rekrutacji chorych oraz jedno badanie o nieznanym statusie.

Co istotne, na stronach rejestrów badań klinicznych odnaleziono dane na temat planowanego badania, w fazie rekrutacji chorych (NCT03601637, 2017-004794-13), w populacji dzieci w wieku od 1 do <2 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Jego zakończenie planowane jest na wrzesień 2020 r. Może ono zatem stanowić w przyszłości cenne źródło danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA również w tej grupie chorych.

Mukowiscydoza jest ogólnoustrojową, wielonarządową chorobą przewlekłą o postępującym przebiegu, nieuleczalną, skracającą życie chorych. Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego* objawy kliniczne mukowiscydozy są wielonarządowe i obejmują m.in. objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. W zaostrzeniu choroby oskrzelowo-płucnej następuje znaczące pogorszenie stanu chorego związane w dużej mierze z nasieniem kaszlu, zwiększeniem ilości wykrztuszanej wydzieliny, progresją zmian zapalnych i osłuchowych oraz występuje zwiększona częstość hospitalizacji. Z czasem kolejne zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej mogą prowadzić do niewydolności oddechowej, nadciśnienia płucnego i niewydolności prawokomorowej serca. W przypadku układu pokarmowego najczęściej dotkniętym chorobowo organem jest trzustka, w której dochodzi do czopowania przewodów gęstą wydzieliną, a w konsekwencji tego następuje utrata zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki prowadząca do zaburzeń trawienia i wchłaniania poszczególnych składników pokarmowych. Niedożywienie występuje u 85% chorych na CF.

Obecnie mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną, a mediana wieku w momencie zgonu w Polsce wynosi jedynie ok. 24 lata, co w odniesieniu do krajów Europy Zachodniej jest wynikiem niemal dwukrotnie wyższym. Terminalny charakter mukowiscydozy lub występowanie nagłych objawów, związanych z ryzykiem utraty życia, jak również świadomość braku dostępu do skutecznej terapii mogą wywoływać u chorego nasilenie lęku, zaburzenia adaptacyjne. Terapie dostępne dla chorych w Polsce nie wpływają na przyczynę choroby, a jedynie łagodzą jej objawy lub działają na choroby towarzyszące. **W związku z tym u chorych z mukowiscydozą istnieje wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie, które wpływają na przyczynę choroby a nie tylko łagodzą objawy mukowiscydozy.**

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego należy podkreślić, że choroba nie wpływa nie tylko na pogorszenie jakości życia dzieci, lecz także całych rodzin. Rodzice dzieci, podkreślają, że problemem są uporczywe objawy choroby, które uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie chorego, są przyczyną częstych wizyt w szpitalach i konieczności zażywania licznych leków. Ponadto, prowadzą do wycofania społecznego chorych, którzy nie mogą normalnie uczęszczać do szkoły, czy czynnie uczestniczyć w życiu towarzyskim. Chorzy i ich opiekunowie żyją w ciągłym lęku, obawiają się pogorszenia stanu chorych, który może zakończyć się zgonem. W stanach skrajnych, stres nasila oczekiwanie na przeszczepienie narządów, które w Polskich warunkach zdarza się dość rzadko. Warto również podkreślić, iż mukowiscydoza stanowi istotne obciążenie finansowe. Opiekunowie nierzadko zmuszeni są do nieustannej opieki nad chorym, co uniemożliwia im podjęcie pracy zawodowej. **Przeprowadzanie codziennej fizjoterapii układu oddechowego jest nie tylko czasochłonne, ale wymaga zastosowania kosztownego sprzętu rehabilitacyjnego (inhalatorów, nebulizatorów, sprzętu do drenażu oskrzeli itp.). Duży problem stanowi nadal niewystarczająca liczba ośrodków leczenia chorych dorosłych.**

Jedną z substancji czynnych leku Orkambi®, lumakaftor, zwiększa liczbę białek CFTR na powierzchni komórki, a druga – iwakaftor, zwiększa aktywność wadliwego białka CFTR. Działania te powodują rozrzedzenie śluzu i soków trawiennych. **Produkt leczniczy Orkambi® jest jedynym dostępnym na rynku lekiem działającym na przyczynę mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Nie istnieje zatem żadna inna terapia, porównywalna do wnioskowanej interwencji pod względem mechanizmu działania, tj. bezpośrednio wpływająca na przyczynę choroby. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż terapia LUM+IWA jest skuteczna a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby**

opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych, faktu, iż CF jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że LUM+IWA ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii). Co więcej w opinii EMA korzyści ze stosowania leku Orkambi® u chorych na mukowiscydozę przewyższają zidentyfikowane zagrożenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę wysoce niespożone potrzeby medyczne w tej populacji chorych [13].

Biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza należy do grupy chorób rzadkich, jej przebieg jest progresywny, a charakter nieuleczalny, jak również innowacyjność oraz udokumentowaną skuteczność kliniczną analizowanego leku, produkt leczniczy Orkambi® należy określić jako preparat mający priorytetowe znaczenie dla chorych na mukowiscydozę i tak samo powinien być traktowany przez decydentów w całym procesie podejmowanie decyzji refundacyjnej.

Jak podkreślono w rekomendacji Prezesa AOTMiT choroby rzadkie (do których należy mukowiscydoza), jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowy dla działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględnić wybory i preferencje społeczeństwa [2].

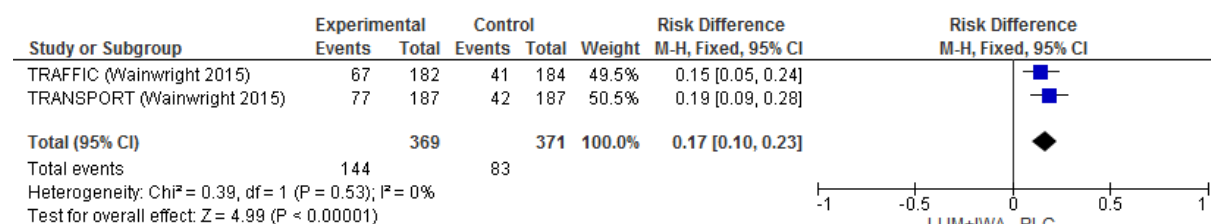
Biorąc pod uwagę skuteczność terapii LUM+IWA wykazaną w badaniach klinicznych oraz rozważając zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane z tą terapią, korzyści związane z leczeniem przewyższają ryzyko. **W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Orkambi®, jako terapii dodanej do standardowego leczenia objawowego, w terapii mukowiscydozy u chorych w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.**

7. Załączniki

7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania LUM+IWA vs PLC

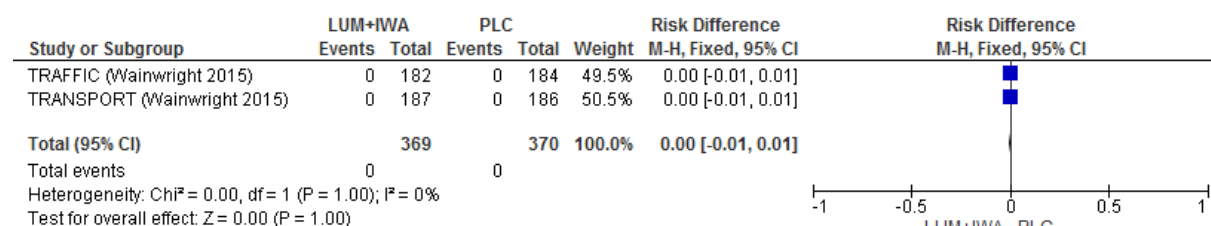
Rysunek 3.

Odowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ (parametr RD)



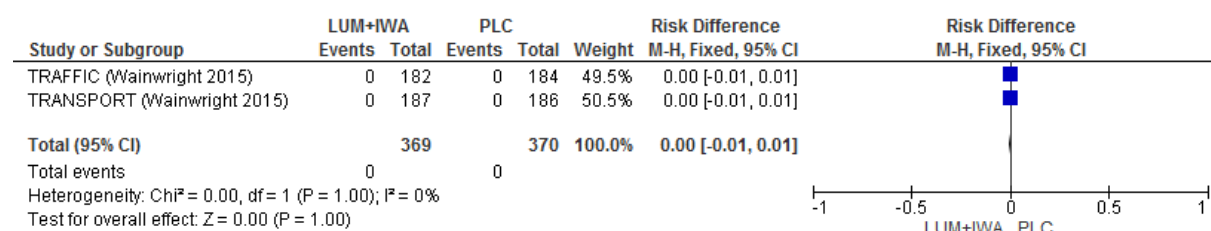
Rysunek 4.

Zgony ogółem (parametr RD)



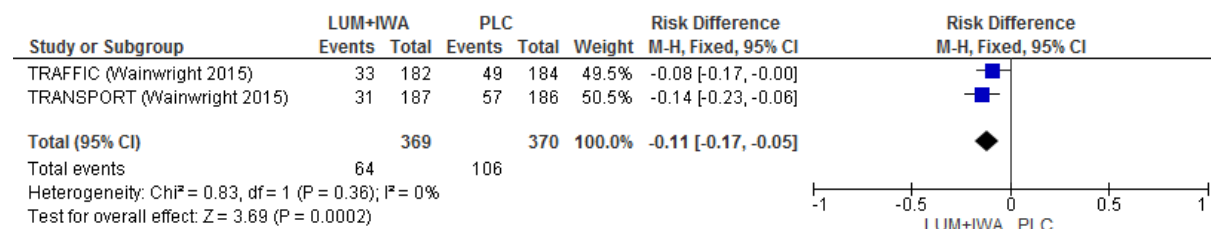
Rysunek 5.

Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD)

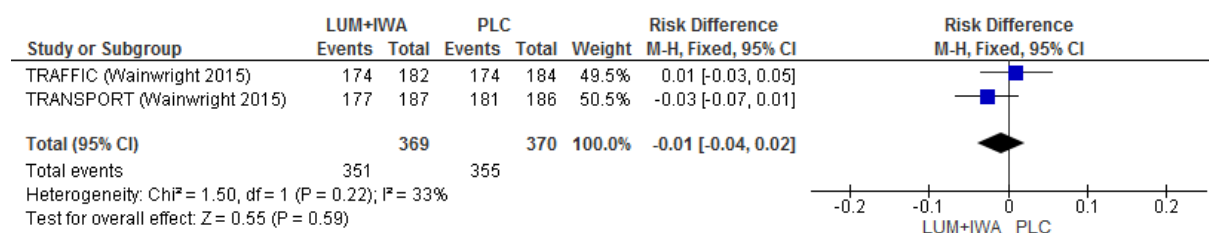


Rysunek 6.

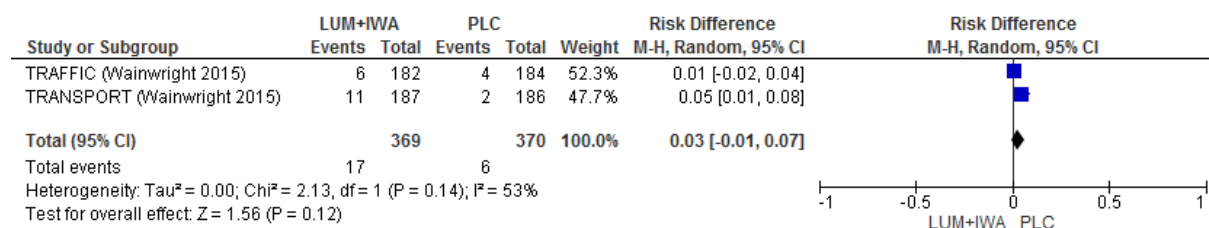
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)



Rysunek 7.
Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)



Rysunek 8.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku (parametr RD)



7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 84

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Nutritional Impact of Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children Homozygous for F508del Mutations</i>	NCT03795363	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Obserwacyjne, jednoramienne, kohortowe	Ocena wpływu LUM+IWA stosowanego w ramach praktyki klinicznej u dzieci chorych na CF w wieku 2-5 lat, na spoczynkowy wydatek energetyczny, wzrost oraz funkcjonowanie jelit.	Styczeń 2019 r.	Grudzień 2020 r.
<i>Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi)</i>	NCT03475381	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Szpital w Paryżu (fr. <i>Assistance Publique - Hôpitaux de Paris</i>) we współpracy z francuskim towarzystwem zajmującym się CF (fr. <i>Société Française de la Mucoviscidose</i>) oraz firmą Effi-stat	Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa terapii LUM+IWA u chorych na CF w wieku ≥12 lat we Francji	Styczeń 2016 r.	Czerwiec 2018 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation</i>	NCT02544451 EudraCT: 2015-001644-11	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Badanie interwencyjne, fazy III, nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa LUM+IWA u chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, którzy brali poprzednio udział w badaniach NCT02514473 (<i>Ratjen 2017</i>) oraz NCT01897233 (<i>Milla 2017</i>)	Sierpień 2015 r.	Sierpień 2018 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)
<i>A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation</i>	NCT02875366 EudraCT: 2016-000066-34	Zakończona rekrutacja chorych	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Badanie interwencyjne, fazy IV, randomizowane, potrójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe	Ocena wpływu terapii LUM+IWA na tolerancję wysiłku u chorych na CF w wieku ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w Stanach Zjednoczonych	Wrzesień 2016 r.	Wrzesień 2017 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)

EU Clinical Trials Register

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del</i>	2018-001573-24	b/d	Uniwersytecki szpital w Antwerpii (ang. <i>Antwerp University Hospital</i>)	Badanie interwencyjne, fazy IV, nierandomizowane, otwarte	Ocena skuteczności LUM+IWA w odniesieniu do parametrów czynnościowych płuc u chorych na CF w wieku ≥ 12 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w Belgii	b/d	b/d
<i>An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del</i>	2017-003761-99	Trwające badanie	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z otwartą fazą przedłużoną	Ocena wpływu LUM+IWA na progresję choroby w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 2-5 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.	Czerwiec 2018 r.	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 85.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "Fibrocystic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocystic Disease" OR "Pancreas Fibrocystic Diseases" OR "cystic pancreas fibrosis" OR "cystic pancreatic fibrosis" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970" OR mucoviscoidosis OR "pancreas cystic disease" OR "pancreas cystic fibrosis" OR "pancreas fibrosis" OR "pancreatic cystic disease" OR "pancreatic cystic fibrosis" OR "pancreatic fibrosis" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas" OR CF	74080	14254	91737
#2	ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "vx 770" OR vx770	547	305	1700^^
#3	lumacaftor OR "VX 809" OR "VX-809" OR "vrt 826809" OR vrt826809 OR "vx 809" OR vx809	287	100	940^^
#4	#2 AND #3	208	96	705
#5	"ivacaftor, lumacaftor drug combination" OR Orkambi OR "ivacaftor-lumacaftor" OR "lumacaftor plus ivacaftor" OR "vx 770 plus vx 809" OR "vx 809 plus ivacaftor" OR "vx 809 plus vx 770" OR "vx770 plus vx809" OR "vx809 plus ivacaftor" OR "vx809 plus vx770"	47	22	251^^
#6	#4 OR #5	218	102	778
#7	#1 AND #6	206	102^	720
#8	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	14206809	n/d	14858007^^^
#9	#7 AND #8	125	n/d	542
#10	[embase]/lim	n/d	n/d	168

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 98, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 4 (Cochrane Reviews: 3, Cochrane Protocols: 1)

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 28.02.2019 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 86.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(ivacaftor AND lumacaftor)	379
	Orkambi	178
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(ivacaftor AND lumacaftor) OR Orkambi	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(ivacaftor AND lumacaftor) OR Orkambi	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(ivacaftor AND lumacaftor)	29
	Orkambi	27
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(ivacaftor AND lumacaftor) OR Orkambi	46
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(ivacaftor AND lumacaftor) OR Orkambi	22
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	iwakaftor	0
	lumakaftor	0
	Orkambi	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 28.02.2019 r.

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 87.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja								
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE								
		<i>Wu 2019</i>	<i>CFF 2018</i>	<i>Southern 2018</i>	<i>Talamo Guevara 2017</i>	<i>Deeks 2016</i>	<i>McColley 2016</i>	<i>Quon 2016</i>	<i>Arends 2015</i>	<i>Pettit 2012</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	b/d	Tak	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	b/d	Tak	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja								
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE								
		Wu 2019	CFE 2018	Southern 2018	Talamo Guevara 2017	Deeks 2016	McColley 2016	Quon 2016	Arends 2015	Pettit 2012
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja								
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE								
		<i>Wu 2019</i>	<i>CFE 2018</i>	<i>Southern 2018</i>	<i>Talamo Guevara 2017</i>	<i>Deeks 2016</i>	<i>McColley 2016</i>	<i>Quon 2016</i>	<i>Arends 2015</i>	<i>Pettit 2012</i>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Ratjen 2017

Ratjen 2017 ⁶¹ [52]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, losowe przypisanie chorych do grupy badanej lub PLC w stosunku 1:1 zostało przeprowadzone przy użyciu interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (IWRS ang. <i>interactive web response system</i>). Stratyfikacja przeprowadzona podczas badań przesiewowych, względem masy ciała (<25 vs ≥25 kg) oraz wartości ppFEV1 (<90 vs ≥90);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tabletki z placebo wizualnie podobne do tabletek z badanym lekiem; zespół zatrudniony przez sponsora (w tym biostatystyk) nie miał dostępu do ostatecznej, niezaślepionej listy randomizacyjnej w trakcie trwania badania; kod randomizacyjny tworzyła zewnętrzna firma, która miała dostęp do ostatecznej listy randomizacyjnej i transferowała dane bezpośrednio do dostawcy IWRS;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 11 (5,4%) spośród 204 włączonych do badania chorych, którzy uzyskali co najmniej 1 dawkę badanego leku⁶² w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6 (5,8%) spośród 103 chorych z grupy LUM+IWA (3 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (1,0%) chorym z powodu odmowy przyjęcia następnej dawki leku, z powodu utraty z okresu obserwacji oraz z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia); ⊗ 5 (4,9%) spośród 101 chorych z grupy PLC (po 2 (2,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, oraz odmowy przyjęcia następnej dawki leku oraz 1 (1,0%) chorego z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia); <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT⁶³: tak, skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 54 (Stany Zjednoczone, Australia, Belgia, Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Szwecja i Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: pierwotna analiza dla pierwszorzędowych punktów końcowych oraz dla drugorzędowych punktów końcowych wyrażonych w postaci danych ciągłych została oparta na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. <i>mixed-effects model for repeated measures</i>); poziom istotności statystycznej p=0,05;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek 6-11 lat;

⁶¹ po zakończeniu badania chorzy mogli wziąć udział w otwartej 96-tygodniowej fazie przedłużonej (badanie trwające NCT02544451)

⁶² do badania zrandomizowano ogółem 206 chorych, przy czym 1 (1,0%) ze 104 chorych z grupy badanej wycofał się z badania przed rozpoczęciem terapii, a 1 (1,0%) ze 102 chorych z grupy kontrolnej nie spełnił kryteriów włączenia do badania

⁶³ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Ratjen 2017⁶¹ [52]

- ⊕ zdiagnozowana CF;
- ⊕ obecność homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR⁶⁴;
- ⊕ masa ciała wynosząca co najmniej 15 kg;
- ⊕ wartość ppFEV₁ ≥70 punktów procentowych i wartość LCI_{2,5} ≥7,5 (GGN dla tej grupy wiekowej), stwierdzone podczas badania przesiewowego (wartości poniżej tych progów były dozwolone w dniu 1. badania);

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ choroby współistniejące mogące stanowić dodatkowe ryzyko lub powodować niejasności w wynikach badań (np. stwierdzone w wywiadzie: marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub czynniki ryzyka wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*);
- ⊕ klinicznie istotne nieprawidłowości (stężenie hemoglobiny <10 g/dl, nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby lub nerek);
- ⊕ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii choroby płuc w ciągu 28 dni przed dniem 1. badania;
- ⊕ stwierdzone w wywiadzie przeszczepienie narządów lub przeszczep hematologiczny.

Dane demograficzne

Parametr		LUM+IWA	PLC
Liczba chorych		103	101
Mężczyźni, n (%)		40 (38,8)	43 (42,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		8,7 (1,6)	8,9 (1,6)
Pochodzenie geograficzne, n (%)	Ameryka Północna	59 (57,3)	60 (59,4)
	Europa	28 (27,2)	29 (28,7)
	Australia	16 (15,5)	12 (11,9)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		133,2 (10,8)	134,4 (10,3)
Współczynnik z-score dla stosunku wzrostu i wieku, średnia (SD)		-0,1 (1,0)	-0,2 (0,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		29,4 (6,5)	30,2 (6,8)
Masa ciała, n (%)	<25 kg	30 (29,1)	28 (27,7)
	≥25 kg	73 (70,9)	73 (72,3)
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku, średnia (SD)		-0,2 (0,8)	-0,2 (0,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		16,4 (1,7)	16,6 (2,0)
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku, średnia (SD)		-0,1 (0,8)	-0,1 (0,9)
Wartość LCI _{2,5} , średnia (SD)		10,3 (2,4)	10,3 (2,2)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		102,6 (10,3)	103,4 (9,8)
Wartość ppFEV ₁ , średnia (SD) [punkty procentowe]		88,8 (13,7)	90,7 (10,8)
Wartość ppFEV ₁ , n (%)	<70 punktów procentowych	10 (9,7)	1 (1,0)
	≥70 do <90 punktów procentowych	42 (40,8)	47 (46,5)
	≥90 do ≤105 punktów procentowych	38 (36,9)	44 (43,6)
	>105 punktów procentowych	12 (11,7)	9 (8,9)

⁶⁴ chorych badano pod kątem określenia genotypu w trakcie badań przesiewowych

Ratjen 2017⁶¹ [52]			
Leki stosowane przed dniem 1. badania, n (%)	Dornaza alfa	88 (85,4)	88 (87,1)
	Dowolny wziewny antybiotyk	20 (19,4)	30 (29,7)
	Dowolny wziewny lek rozszerzający oskrzela	85 (82,5)	82 (81,2)
	Dowolny wziewny hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej	67 (65,0)	54 (53,5)
	Dowolne wziewne kortykosteroidy	38 (36,9)	47 (46,5)
Pozytywny wynik testu na obecność <i>Pseudomonas</i> , n (%)		44 (42,7)	43 (42,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: powlekane tabletki zawierające LUM w dawce 200 mg w skojarzeniu z IWA w dawce 250 mg podawane co 12 godzin. Tabletki podawano p.o. pod nadzorem rodziców, przez 24 tygodnie.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC podawano w postaci tabletek wyglądem przypominających tabletki z badanym lekiem.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować terapie wspomagające wymienione powyżej (m.in. dornaza alfa, czy hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej).</p> <p>Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>) było wysokie w obu grupach i wynosiło 97,9% w grupie LUM+IWA oraz 99,7% w grupie PLC.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia – ocena w czasie 24 tyg.; ⊗ wartość FEV1, LCI – ocena w czasie 15 dni i 24 tyg.; ⊗ BMI – ocena w czasie 24 tyg.; ⊗ zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 24 tyg.; ⊗ parametry oceny funkcjonowania trzustki – ocena w czasie 24 tyg.; ⊗ profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 24 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 tyg. (wyjątek stanowiło stężenie chlorków w pocie, aczkolwiek dla tego punktu końcowego przedstawiono średnią z pomiarów w dniu 15. i 24 tyg. badania), gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ⊗ wyniki, dla których nie wskazano, której dotyczą grupy; ⊗ wartości średnie (SD) z publikacji <i>EMA 2017</i> dla punktów końcowych dot. skuteczności – w analizie uwzględniono wartości LSM (95% CI) z publikacji nadrzędnej – <i>Ratjen 2017</i>; ⊗ wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy. 			

7.6.2. TRAFFIC i TRANSPORT (Wainwright 2015, Elborn 2016)

TRAFFIC i TRANSPORT (publikacja Wainwright 2015 i Elborn 2016) [40, 54]
METODYKA
<p>Dwa badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, międzynarodowe, wieloośrodkowe</p> <p>W analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z ChPL Orkambi®, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja przeprowadzona za pomocą IWRS w stosunku 1:1:1 do grupy LUM (600 mg/dzień) +IWA, LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA lub PLC. Stratyfikacja względem wieku (<18 vs. ≥18 lat), płci i czynności płuc ocenianej podczas badań przesiewowych (ppFEV₁ <70 vs. ≥70 punktów procentowych);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: chorzy i zespół badawczy (w tym m.in. badacz i monitor) zostali zaślepieni względem przydzielonego leczenia; PLC przypominające wyglądem badany lek;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p>

TRAFFIC i TRANSPORT (publikacja Wainwright 2015 i Elborn 2016) [40, 54]

Badanie TRAFFIC⁶⁵:

- ⊗ spośród 185 zrandomizowanych chorych do grupy LUM (600 mg/dzień) + IWA, 2 (1,1%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu jeszcze przed podaniem pierwszej dawki leku. Spośród 183 chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku utracono łącznie 11 (6,0%) chorych, w tym: 8 (4,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,1%) chorych z powodu odmowy przyjmowania dalszych dawek leku oraz 1 (0,5%) chorą z powodu ciąży;
- ⊗ spośród 185 zrandomizowanych chorych do grupy LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA, 5 (2,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu jeszcze przed podaniem pierwszej dawki leku. Spośród 182 chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku utracono łącznie 10 (5,5%) chorych, w tym: 6 (3,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) chorego z powodu odmowy przyjmowania dalszych dawek leku, 2 (1,1%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania oraz, 1 (0,5%) chorego z powodu decyzji lekarza;
- ⊗ spośród 187 chorych zrandomizowanych do grupy PLC, 3 (1,6%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu jeszcze przed podaniem pierwszej dawki leku. Spośród 184 chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę PLC utracono łącznie 4 (2,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

Badanie TRANSPORT⁶⁶:

- ⊗ spośród 187 chorych zrandomizowanych do grupy LUM (600 mg/dzień) +IWA, 2 (1,1%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu jeszcze przed podaniem pierwszej dawki leku. Spośród 185 chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku utracono łącznie 9 (4,9%) chorych, w tym 6 (3,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) chorego z powodu odmowy przyjmowania dalszych dawek leku, 1 (0,5%) chorego z powodu konieczności zastosowania u niego leku niedozwolonego w trakcie badania oraz 1 (0,5%) chorego z innych powodów;
- ⊗ spośród 189 chorych zrandomizowanych do grupy LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA, 2 (1,1%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu jeszcze przed podaniem pierwszej dawki leku. Spośród 187 chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku utracono łącznie 15 (8,0%) chorych, w tym 11 (5,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,1%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, 1 (0,5%) chorego z powodu odmowy przyjmowania dalszych dawek leku oraz 1 (0,5%) chorego z innych powodów.
- ⊗ spośród 187 chorych zrandomizowanych do grupy PLC, utracono łącznie 5 (2,7%) chorych, w tym 2 (1,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,1%) chorych z powodu odmowy przyjmowania dalszych dawek leku oraz 1 (0,5%) chorego z powodu konieczności zastosowania u niego leku niedozwolonego w trakcie badania;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, do analizy skuteczności włączeni zostali wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 187 (Ameryka Północna, Australia i Unia Europejska);

Okres obserwacji: 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: analiza została oparta na modelu MMRM. Dla każdego z badań, w obrębie każdego aktywnego ramienia oraz pomiędzy grupami badanymi a grupą kontrolną, przeprowadzono hierarchiczną procedurę testowania dla wymienionych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, dla których oceniano zmiany w czasie 24 tyg. względem wartości początkowych, tj.: bezwzględna zmiana ppFEV1, względna zmiana ppFEV1, bezwzględna zmiana BMI, liczba zaostrzeń objawów płucnych w czasie 24 tyg. oraz bezwzględna zmiana w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Każdy kolejny punkt końcowy testowano tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego punktu końcowego nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej ($p \leq 0,025$, osobno w obrębie każdego ramienia). Dla wszystkich poprzednich badań zastosowanie miał ten sam poziom ufności dla stwierdzenia istotności statystycznej. Analiza hierarchiczna nie została przeprowadzona dla metaanaliz (w publikacji Wainwright 2015 określane jako ang. *pooled analyses*). Biorąc pod uwagę podobieństwo w metodyce obu badań, przeprowadzono wcześniej zaplanowaną analizę zbiorczą dla tych samych (pod względem stosowanej dawki) grup badanych i grupy kontrolnej;

⁶⁵ ostatecznie 170 chorych z grupy LUM (600 mg/dzień) +IWA, 176 chorych z grupy LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA oraz 177 chorych z grupy PLC zostało włączonych do badania PROGRESS

⁶⁶ ostatecznie 173 chorych z grupy LUM (600 mg/dzień) +IWA, 173 chorych z grupy LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA oraz 181 chorych z grupy PLC zostało włączonych do badania PROGRESS

TRAFFIC i TRANSPORT (publikacja Wainwright 2015 i Elborn 2016) [40, 54]
Podejście do testowania hipotezy: superiority.
POPULACJA
Kryteria włączenia:

- ⊕ wiek ≥ 12 lat;
- ⊕ diagnoza CF definiowana jako: stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l oznaczone za pomocą ilościowej jonoforezy pilokarpinowej lub stwierdzenie 2 mutacji powodujących CF oraz przewlekła choroba sinopulmonalna lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe/żywieniowe;
- ⊕ obecność homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR;
- ⊕ wskaźnik ppFEV1 w wysokości ≥ 40 i $\leq 90\%$ przewidywanej wartości dla osób w ich wieku, płci i wzrostu;
- ⊕ stabilne CF w ocenie badacza;

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ stwierdzone istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub inne schorzenia, które w ocenie badacza mogłyby zaburzać wyniki lub stwarzać dodatkowe ryzyko w przypadku zastosowania badanego leku;
- ⊕ stężenie hemoglobiny < 10 g/dl;
- ⊕ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w leczeniu choroby płuc w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- ⊕ kolonizacja organizmami związanymi z szybszym spadkiem statusu płucnego (np. *B. cenocepacia*, *B. dolosa* i *M. abscessus*);
- ⊕ nieprawidłowa czynność wątroby (zdefiniowana jako ≥ 3 z poniższych kryteriów: aktywność AspAT/AIAT lub stężenie gamma-glutamilo transpeptydazy lub fosfatazy zasadowej $\geq 3 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 2 \times$ GGN);
- ⊕ nieprawidłowa czynność nerek (zdefiniowana jako współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤ 50 ml/min/1,73 m² dla chorych w wieku co najmniej 18 lat i ≤ 45 ml/min/1,73 m² dla chorych w wieku od 12 do 17 lat);
- ⊕ stwierdzone w wywiadzie wydłużenie odcinka QT/QTc;
- ⊕ stwierdzone w wywiadzie przebyte przeszczepienie narządów lub przeszczep hematologiczny;
- ⊕ stosowanie silnych inhibitorów, umiarkowanych induktorów lub silnych induktorów CYP3A;
- ⊕ stwierdzone w wywiadzie lub obecne klinicznie znaczące zmętnienie soczewki lub zaćma;
- ⊕ kobiety w ciąży i karmiące lub wszystkie osoby, które nie chcą stosować antykoncepcji.

Dane demograficzne (dane łącznie dla badań TRAFFIC i TRANSPORT)

Parametr		LUM (600 mg/dzień) +IWA	LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA	Placebo	
Liczba chorych		368	369	371	
Mężczyźni, n (%)		186 (50,5)	187 (50,7)	190 (51,2)	
Wiek, średnia (zakres) (SD) [lata]		24,5 (12; 54)	25,3 (12; 57)	25,4 (12; 64)	
Wiek, n (%)	12 do <18 lat	96 (26,1)	98 (26,6)	96 (25,9)	
	≥ 18 lat	272 (73,9)	271 (73,4)	275 (74,1)	
Wartość początkowa ppFEV1 [punkty procentowe]	Średnia (SD) (zakres)		60,8 (31,1; 92,3)	60,5 (31,3; 96,5)	60,4 (33,9; 99,8)
	Podgrupa, n (%)	<40	24 (6,5)	29 (7,9)	28 (7,5)
		≥ 40 do <70	241 (65,5)	233 (63,1)	238 (64,1)
		≥ 70 do ≤ 90	98 (26,6)	100 (27,1)	97 (26,1)
	>90	3 (0,8)	3 (0,8)	3 (0,8)	
BMI, średnia (zakres) (SD) [kg/m ²]		21,0 (14,2; 35,1)	21,5 (14,6; 31,4)	21,0 (14,1; 32,2)	
Terapia wspomagająca na objawy	Leki rozszerzające oskrzela		342 (92,9)	344 (93,2)	342 (92,2)
	Dornaza alfa		289 (78,5)	273 (74)	281 (75,7)
	Antybiotyki wziewne		232 (63,0)	225 (61)	258 (69,5)
	Azytromycyna		233 (63,3)	215 (58,3)	233 (62,8)

TRAFFIC i TRANSPORT (publikacja Wainwright 2015 i Elborn 2016) [40, 54]					
	Wziwiny hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej		197 (53,5)	227 (61,5)	220 (59,3)
	Glikokortykosteroidy wziwne		213 (57,9)	212 (57,4)	220 (59,3)
Dane demograficzne (dane dla badania TRAFFIC)					
Parametr		LUM (600 mg/dzień) +IWA	LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA	Placebo	
Liczba chorych		183	182	184	
Mężczyźni, n (%)		97 (53,0)	98 (53,8)	100 (54,3)	
Wiek, średnia (zakres) (SD) [lata]		24,7 (12; 54)	25,5 (12; 57)	25,0 (12; 64)	
Wiek, n (%)		12 do <18 lat	53 (29,0)	52 (28,6)	53 (28,8)
		≥18 lat	130 (71,0)	130 (71,4)	131 (71,2)
Wartość ppFEV ₁ na początku badania [punkty procentowe]	Średnia (zakres) (SD)		61,2 (31,1; 92,3)	60,5 (34,8; 94,0)	60,5 (34,0; 88,0)
	Podgrupa, n (%)	<40 punktów procentowych	12 (6,6)	12 (6,6)	11 (6,0)
		≥40 do <70 punktów procentowych	122 (66,7)	116 (63,7)	122 (66,3)
		≥70 do ≤90 punktów procentowych	47 (25,7)	51 (28,0)	48 (26,1)
		>90 punktów procentowych	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Terapia wspomagająca na objawy płucne CF na początku badania, n (%)	Leki rozszerzające oskrzela		169 (92,3)	173 (95,1)	172 (93,5)
	Dornaza alfa		136 (74,3)	123 (67,6)	135 (73,4)
	Antybiotyki wziwne		109 (59,6)	113 (62,1)	122 (66,3)
	Azytromycyna		108 (59,0)	95 (52,2)	109 (59,2)
	Wziwiny hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej		97 (53,0)	112 (61,5)	100 (54,3)
	Glikokortykosteroidy wziwne		109 (59,6)	109 (59,9)	113 (61,4)
Dane demograficzne (dane dla badania TRANSPORT)					
Parametr		LUM (600 mg/dzień) +IWA	LUM (400 mg co 12 godz.) +IWA	Placebo	
Liczba chorych		185	187	187	
Mężczyźni, n (%)		89 (48,1)	89 (47,6)	90 (48,1)	
Wiek, średnia (zakres) (SD) [lata]		24,3 (12; 48)	25,0 (12; 54)	25,7 (12; 55)	
Wiek, n (%)		12 do <18 lat	43 (23,2)	46 (24,6)	43 (23,0)
		≥18 lat	142 (76,8)	141 (75,4)	144 (77,0)
Wartość ppFEV ₁ na	Średnia (min, max) (SD)		60,5 (34,4; 90,4)	60,6 (31,3; 96,5)	60,4 (33,9; 99,8)
	Podgrupa, n (%)	<40 punktów procentowych	12 (6,5)	17 (9,1)	17 (9,1)

TRAFFIC i TRANSPORT (publikacja Wainwright 2015 i Elborn 2016) [40, 54]											
		≥40 do <70 punktów procentowych	119 (64,3)	117 (62,6)	116 (62,0)						
		≥70 do ≤90 punktów procentowych	51 (27,6)	49 (26,2)	49 (26,2)						
		>90 punktów procentowych	2 (1,1)	2 (1,1)	3 (1,6)						
Terapia wspomagająca na objawy płucne CF na początku badania, n (%)	Leki rozszerzające oskrzela		173 (93,5)	171 (91,4)	170 (90,9)						
	Dornaza alfa		153 (82,7)	150 (80,2)	146 (78,1)						
	Antybiotyki wziewne		123 (66,5)	112 (59,9)	136 (72,7)						
	Azytromycyna		125 (67,6)	120 (64,2)	124 (66,3)						
	Wziewny hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej		100 (54,0)	115 (61,5)	120 (64,2)						
	Glikokortykosteroidy wziewne		104 (56,2)	103 (55,1)	107 (57,2)						
Dane demograficzne w podziale na wartość ppFEV ₁ na początku badania (badanie Elborn 2016)											
Parametr		LUM+IWA				PLC					
		ppFEV ₁ <40***	ppFEV ₁ ≥40**	ppFEV ₁ <70**	ppFEV ₁ ≥70**	ppFEV ₁ <40***	ppFEV ₁ ≥40**	ppFEV ₁ <70**	ppFEV ₁ ≥70**	PLC***	
Liczba chorych		53	678	527	204	28	338	266	100	371	
Mężczyźni, n (%)		22 (41,5)	347 (51,2)	258 (49)	111 (54,4)	15 (53,6)	171 (50,6)	130 (48,9)	56 (56,0)	190 (51,2)	
Wiek [lata]	Mediana (zakres)	27,0 (13; 44)	23,0 (12; 57)	26,0 (12; 57)	18,5 (12; 53)	b/d (b/d)				23,0 (12; 64)	
	Średnia (zakres)	27,3 (13; 44)	24,7 (12; 57)	26,3 (12; 57)	21,0 (12; 53)	30,3 (14; 55)	25,0 (12; 64)	26,9 (12; 64)	21,5 (12; 50)	b/ (b/d)	
Wartość ppFEV ₁ na początku badania, średnia (zakres) [punkty procentowe]		37,2 (31,1; 39,9)	62,5 (40,0; 96,5)	54,0 (31,1; 69,8)	77,9 (70,0; 96,5)	37,4 (33,9; 39,9)	62,3 (40,0; 99,8)	54,0 (33,9; 69,8)	77,6 (70,0; 99,8)	60,4 (33,9; 99,8)	
BMI, średnia (SD / zakres) [mg/kg ²]		20,9 (3,4 / 16,1; 31,4)	21,3 (3,0 / 14,2; 35,1)	21,2 (2,9 / 14,2; 35,1)	21,4 (3,3 / 14,6; 29,8)	20,3 (15,8; 25,0)	21,1 (14,1; 32,2)	20,9 (14; 30,8)	21,3 (14,4; 32,2)	21,0 (2,9)	
Terapia przeciwno CF stosowana przed badaniem, n (%)	Dowolny lek rozszerzający oskrzela		50 (94,3)	631 (93,1)	496 (94,1)	185 (90,7)	27 (96,4)	311 (92,0)	247 (92,9)	91 (91,0)	342 (92,2)
	Dornaza alfa		41 (77,4)	517 (76,5)	407 (77,2)	151 (74,0)	23 (82,1)	253 (74,8)	203 (76,3)	73 (73,0)	281 (75,7)
	Antybiotyki wziewne		33 (62,3)	421 (62,1)	351 (66,6)	103 (50,5)	23 (82,1)	231 (68,3)	195 (73,3)	59 (59,0)	258 (69,5)
	Wziewny hipertoniczny		34 (64,1)	386 (56,9)	294 (55,8)	126 (61,8)	15 (53,6)	204 (60,3)	151 (56,8)	68 (68,0)	220 (59,3)

TRAFFIC i TRANSPORT (publikacja Wainwright 2015 i Elborn 2016) [40, 54]

roztwór soli fizjologicznej										
Kortykosteroidy wziewne	35 (66,0)	386 (56,9)	311 (59,0)	110 (53,9)	19 (67,9)	200 (59,2)	171 (64,4)	48 (48,0)	220 (59,3)	

INTERWENCJA

Interwencja badana: chorzy z grup badanych stosowali przez 24 tyg.:

- ⊕ 600 mg LUM raz na dobę w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin;
- ⊕ 400 mg LUM co 12 godzin w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin.

Interwencja kontrolna: placebo wyglądem przypominające LUM, podawane co 12 godzin w skojarzeniu z placebo wyglądem przypominającym IWA co 12 godzin.

Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali przyjmowanie wcześniej stosowanych leków.



(Dane od Zamawiającego 2016).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ jakość życia – ocena w czasie 24 tyg.;
- ⊕ wartość FEV1 – ocena w czasie 24 tyg.;
- ⊕ BMI – ocena w czasie 24 tyg.;
- ⊕ zaostżenia objawów płucnych – ocena w czasie 24 tyg.;
- ⊕ profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- ⊕ wyniki, dla których nie przedstawiono danych umożliwiających obliczenie MD (95% CI) lub określenie istotności statystycznej różnic między grupami (np. rysunek 1 z publikacji Wainwright 2015, rysunek 6. z suplementu do wymienionej publikacji);
- ⊕ dane z rysunku 2A z publikacji Wainwright 2015, gdyż są nieczytelne;
- ⊕ wyniki *post-hoc* (m.in. z publikacji Elborn 2016) – nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego;
- ⊕ wyniki dla grupy chorych stosujących LUM+IWA w dawce niezgodnej z ChPL Orkambi® (LUM 600 mg/dzień + IWA);
- ⊕ wyniki, dla których nie wskazano, której dawki LUM+IWA dotyczą;
- ⊕ wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy.

*81 chorych (28 w grupie placebo i 53 w grupie LUM+IWA) miało wartość ppFEV1, która zmniejszyła się do wartości poniżej 40 punktów procentowych w okresie między badaniami przesiewowymi a początkiem badania

**ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania

***dane dla 371 chorych stosujących PLC w badaniu TRAFFIC / TRANSPORT

7.6.3. PROGRESS (Konstan 2017)

PROGRESS (publikacja Konstan 2017) [49]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe, przeprowadzone metodą grup równoległych

Badanie stanowiło przedłużenie badań TRANSPORT i TRAFFIC

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla chorych stosujących LUM+IWA zgodnie z ChPL Orkambi®, tj. lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin

Opis metody randomizacji: tak, chorzy, którzy w trakcie badań TRAFFIC i TRANSPORT otrzymywali LUM+IWA kontynuowali ten sam schemat leczenia, a chorzy, którzy stosowali wcześniej placebo zostali losowo przydzieleni (1:1) za pomocą systemu IWRS do jednej z grup: LUM 600 mg/dzień + 250 mg IWA co 12 godz. lub LUM 400 mg co 12 godz. + 250 mg IWA co 12 godz. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją

PROGRESS (publikacja *Konstan 2017*) [49]

względem wieku (<18 vs ≥18 lat), płci, funkcji płuc (ppFEV1 w czasie badań przesiewowych w badaniach *TRANSPORT* i *TRAFFIC* <70 vs. ≥70);

Zaślepienie: tak, podwójne,

Opis metody zaślepienia: chorzy i personel badawczy (w tym badacz) pozostali zaślepieni w stosunku do badanej interwencji przez cały okres badania (zniesienie zaślepienia było możliwe w medycznie uzasadnionych przypadkach); zniesienie zaślepienia personelu badawczego nastąpiło po osiągnięciu przez wszystkich chorych 24. tyg. badania *PROGRESS*;

Opis utraty chorych z badania:

- spośród 341 chorych, którzy kontynuowali terapię substancją badaną (lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin /iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin), 340 (99,7%) chorych otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Z grupy tej utracono łącznie 198 (58,2%) chorych, w tym: 20 (5,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 34 (10,0%) chorych z powodu odmowy przyjmowania kolejnych dawek leku, 6 (1,8%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, 3 (0,9%) chorych musiało zastosować niedozwolone w badaniu leki, 2 (0,6%) chorych z powodu ciąży (własnej lub partnera), 16 (4,7%) chorych z powodu decyzji sponsora, 1 (0,3%) chory z powodu zgonu, 115 (33,7%) chorych z innych powodów**;
- spośród 334 chorych, którzy kontynuowali terapię substancją badaną (lumakaftor w dawce 600 mg raz dziennie /iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin), 334 (100%) chorych otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Z grupy tej utracono łącznie 201 (60,2%) chorych, w tym: 26 (7,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 18 (5,4%) chorych z powodu odmowy przyjmowania kolejnych dawek leku, 1 (0,3%) chory z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 5 (1,5%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, 2 (0,6%) chorych z powodu decyzji lekarza, 7 (2,1%) chorych musiało zastosować niedozwolone w badaniu leki, 2 (0,6%) chorych z powodu ciąży (własnej lub partnera), 15 (4,5%) chorych z powodu decyzji sponsora, 125 (37,4%) chorych z innych powodów**;
- spośród 176 chorych, którzy w poprzednich badaniach otrzymywali placebo i zostali przydzieleni do grupy stosującej lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin /iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin), 176 (100%) chorych otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Z grupy tej utracono łącznie 103 (58,5%) chorych, w tym: 18 (10,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 12 (6,8%) chorych z powodu odmowy przyjmowania kolejnych dawek leku, 3 (1,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) chory z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, 5 (2,8%) chorych z powodu decyzji lekarza, 3 (1,7%) chorych musiało zastosować niedozwolone w badaniu leki, 3 (1,7%) chorych z powodu ciąży (własnej lub partnera), 3 (1,7%) chorych z powodu decyzji sponsora, 55 (31,3%) chorych z innych powodów**;
- spośród 179 chorych, którzy w poprzednich badaniach otrzymywali placebo i zostali przydzieleni do grupy stosującej lumakaftor w dawce 600 mg raz dziennie /iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin), 179 (100%) chorych otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Z grupy tej utracono łącznie 116 (64,8%) chorych, w tym: 11 (6,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 14 (7,8%) chorych z powodu odmowy przyjmowania kolejnych dawek leku, 2 (1,1%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, 2 (1,1%) chorych z powodu decyzji lekarza, 10 (5,6%) chorych z powodu decyzji sponsora, 1 (0,6%) chory z powodu zgonu, 76 (42,5%) chorych z innych powodów**;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: ocenę skuteczności przeprowadzono dla populacji mITT⁶⁷, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla chorych, którzy ukończyli badanie *TRAFFIC* lub *TRANSPORT* i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku w badaniu *PROGRESS*, z przypisaniem do grup opartym na aktualnych grupach terapeutycznych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* oraz grupie przypisanej w badaniu *PROGRESS*;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;

Liczba ośrodków: 191 (15 państw);

Okres obserwacji: ogółem – 96 tyg., jednak podstawowa analiza skuteczności objęła dane uzyskane do 72. tygodnia badania *PROGRESS*, natomiast analiza wrażliwości (wykonana ze względu na wiele brakujących wyników między 72. a 96. tygodniem badania) została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych do 96. tygodnia badania;

⁶⁷ ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

PROGRESS (publikacja Konstan 2017) [49]

Analiza statystyczna: zmiany względem wartości początkowych oceniano wykorzystując model MMRM; p-wartości dotyczą zmian w obrębie danej grupy; porównanie względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF wykonano przy użyciu metody PSM;

Podejście do testowania hipotezy: b/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- chorzy, którzy ukończyli 24 tygodnie badania fazy III *TRAFFIC* lub *TRANSPORT* (kryteria włączenia do badań obejmowały m.in.: wiek ≥ 12 . r. ż. (w 2012 r.), potwierdzoną diagnozę CF (przed lub w 2012 r.), obecność homozygotycznej mutacji Phe508del genu CFTR);

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ choroby współistniejące (np. marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym) lub nieprawidłowości laboratoryjne mogące, zdaniem badaczy, wpływać negatywnie na wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu leku badanemu uczestnikowi;
- ⊕ kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
- ⊕ udokumentowana nietolerancja na leki w badaniach *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*, która stanowiłaby dodatkowe ryzyko dla uczestnika w opinii badacza lub sponsora badania;
- ⊕ niecałkowite stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i procedur w badaniach *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*, według opinii badacza;
- ⊕ udział w badaniach klinicznych (w tym badania dotyczące lumakatoru lub iwakatoru, lub obu leków), jednakże udział w badaniu nieinterwencyjnym (w tym badania obserwacyjne i badania wymagające pobrania krwi bez podawania badanego leku) był dozwolony.

Dane demograficzne

Parametr	Badanie <i>PROGRESS</i>		Analiza zmian (ang. <i>rate of change analysis</i>)	
	PLC → LUM+IWA (LUM 400 mg co 12 godz. + IWA 250 mg co 12 godz.)*	LUM+IWA → LUM+IWA (LUM 400 mg co 12 godz. + IWA 250 mg co 12 godz.)*	Kohorta kontrolna wyodrębniona z amerykańskiego rejestru chorych na CF***	LUM+IWA (LUM 400 mg co 12 godz. + IWA 250 mg co 12 godz.) [^]
Liczba chorych	176	340	1588	455
Mężczyźni, n (%)	90 (51,1)	176 (51,8)	843 (53,1)	239 (52,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]	24,9 (10,1)	25,1 (9,3)	25,2 (9,3)	25,8 (9,6)
Wiek, n (%)	od 12 do <18 lat	47 (26,7)	94 (27,6)	396 (24,9)
	≥ 18 lat	129 (73,3)	246 (72,4)	1192 (75,1)
Wartość ppFEV1, średnia (SD) [punkty procentowe] ^{^^}	60,2 (13,8)	60,4 (14,2)	61,8 (16,3)	59,8 (13,8)
Wartość BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	20,9 (2,8)	21,4 (2,9)	21,2 (3,1)	21,3 (2,9)
Pozytywny wynik testu na obecność <i>Pseudomonas</i> , n (%)	126 (71,6)	261 (76,8)	1178 (74,2)	343 (75,4)

Leki stosowane przed dniem 1. badania *TRAFFIC* / *TRANSPORT*

Parametr	PLC → LUM+IWA (LUM 400 mg co 12 godz. + IWA 250 mg co 12 godz.)*	LUM+IWA → LUM+IWA (LUM 400 mg co 12 godz. + IWA 250 mg co 12 godz.)*	PLC → LUM+IWA (LUM 600 mg raz na dobę + IWA 250 mg co 12 godz.)*	LUM+IWA → LUM+IWA (LUM 600 mg raz na dobę + IWA 250 mg co 12 godz.)*
Liczba chorych	176	340	179	334

PROGRESS (publikacja Konstan 2017) [49]					
Stosowany lek, n (%)	Dornaza alfa	125 (71,0)	254 (74,7)	143 (79,9)	271 (81,1)
	Antybiotyki wziewne	117 (66,5)	208 (61,2)	130 (72,6)	218 (65,3)
	Wziewne leki rozszerzające oskrzela	156 (88,6)	313 (92,1)	170 (95,0)	311 (93,1)
	Wziewny hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej	106 (60,2)	214 (62,9)	110 (61,5)	185 (55,4)
	Kortykosteroidy wziewne	106 (60,2)	193 (56,8)	106 (59,2)	196 (58,7)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: LUM+IWA</p> <p>Chorzy, którzy otrzymywali aktywne leczenie w badaniach <i>TRAFFIC</i> lub <i>TRANSPORT</i> nadal otrzymywali taki sam schemat leczenia w badaniu <i>PROGRESS</i>, chorzy, którzy otrzymywali placebo w badaniu <i>TRAFFIC</i> lub <i>TRANSPORT</i> byli randomizowani (1:1) do grup stosujących lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin + iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin lub lumakaftor w dawce 600 mg raz na dobę + iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy stosowali m.in. antybiotyki w przypadku wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia – ocena w czasie 72 (podstawowa analiza skuteczności) i 96 tyg. (analiza wrażliwości); ⊗ wartość FEV₁ – ocena w czasie 72 (podstawowa analiza skuteczności) i 96 tyg. (analiza wrażliwości); ⊗ BMI – ocena w czasie 72 (podstawowa analiza skuteczności) i 96 tyg. (analiza wrażliwości); ⊗ zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 96 tyg.; ⊗ wyniki dla porównania względem kohorty kontrolnej wyodrębnionej z amerykańskiego rejestru chorych na CF – dane dodatkowe; ⊗ profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 96 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 72 i 96 tyg., gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ⊗ wyniki dla grupy chorych stosujących LUM+IWA w dawce niezgodnej z <i>ChPL Orkambi</i>® (LUM 600 mg/dzień + IWA); ⊗ dane z rysunku 3 z suplementu do publikacji <i>Konstan 2017</i>, gdyż są nieczytelne; ⊗ szczegółowe wyniki dotyczące porównania z kohortą kontrolną z amerykańskiego rejestru chorych na CF – nie jest to celem niniejszej analizy; ⊗ wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy. 					

*wartości początkowe z badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT* dla chorych, którzy wzięli udział w badaniu *PROGRESS*

**w dużej mierze inne powody przerwania terapii były spowodowane dostępnością komercyjną leku i najczęściej występowały między 72. a 96. tygodniem

***wartość początkowa oznaczała ostatnie dwie stałe wizyty w 2012 r. (tj. brak dowodów na istnienie epizodu wymagającego opieki nad chorym i brak istotnych zmian w ppFEV₁ lub zmian w rutynowej terapii)

^początkowa wizyta oznaczała dzień rozpoczęcia terapii LUM+IWA

^^do obliczenia ppFEV₁ w badaniu *PROGRESS* wykorzystano równanie Wang-Hankinsona, do obliczenia ppFEV₁ w analizie zmian wykorzystano równanie GLI

7.6.4. Milla 2017

Milla 2017 [51]
METODYKA

Milla 2017 [51]

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe

Badanie to składało się z 2 części – w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę LUM+IWA w czasie 14 dni, natomiast w części B analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo terapii LUM+IWA w czasie 24 tyg.

Opis metody randomizacji: n/d;

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: spośród 58 chorych włączonych do badania łącznie utracono 4 (6,9%) chorych, w tym 2 (3,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (1,7%) chorego z powodu odmowy dalszego przyjmowania leków oraz 1 (1,7%) chorego z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania (chory okazał się nie mieć homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR, przerwał terapię po 18. dniu badania, a następnie całkowicie zaprzestał leczenia);

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: dla większości punktów końcowych wyniki przedstawiono dla wszystkich wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;

Liczba ośrodków: badanie wieloośrodkowe;

Okres obserwacji: 24 tygodnie (ocenę przeprowadzano także w 26. tygodniu badania, w ramach wizyt ang. *follow-up*);

Analiza statystyczna: bezwzględne zmiany względem wartości początkowych oceniono przy użyciu modelu MMRM. Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ wiek od 6. do 11 lat podczas badania przesiewowego;
- ⊕ potwierdzona diagnoza mukowiscydozy;
- ⊕ stabilna CF potwierdzona przez badacza na wizycie przesiewowej;
- ⊕ homozygotyczna mutacja Phe508del genu CFTR;
- ⊕ wartość ppFEV₁ ≥40 punktów procentowych;

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ stwierdzone w wywiadzie jakiegokolwiek choroby współistniejące, które mogą zaburzyć wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko dla stosowania badanego leku (w tym marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym i czynniki ryzyka wystąpienia *torsades de pointes*);
- ⊕ wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniach przesiewowych, które mogą wpływać na ocenę wyników badań lub stwarzać nadmierne ryzyko dla chorego;
- ⊕ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii (w tym antybiotykoterapii) stosowanej w chorobie płuc w ciągu 28 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku;
- ⊕ odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericia >450 msec na standardowym elektrokardiogramie 12-odprowadzeniowym podczas badania przesiewowego;
- ⊕ nieprawidłowe stężenie hemoglobiny;
- ⊕ nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek;
- ⊕ stwierdzone w wywiadzie przebyte przeszczepienie narządów lub hematologiczny;
- ⊕ pozytywny wynik testów na spożycie alkoholu lub narkotyków;
- ⊕ stosowanie niedozwolonego leczenia lub żywności w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanego leku;
- ⊕ stwierdzone w wywiadzie lub obecne zmętnienie soczewki lub zaćma;
- ⊕ ciężarne kobiety (te w wieku rozrodczym, w przypadku aktywności seksualnej, musiały stosować antykoncepcję).

Dane demograficzne

Parametr	LUM+IWA
Liczba chorych	58
Mężczyźni, n (%)	27 (46,6)

Milla 2017 [51]		
Wiek, średnia (SD) [lata]	9,1 (1,53)	
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	105,9 (10,2)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	31,5 (6,1)	
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku, średnia (SD)	- 0,03 (1,03)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]	136,2 (8,6)	
Współczynnik z-score dla stosunku wzrostu i wieku, średnia (SD)	0,03 (1,08)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,89 (1,93)	
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku, średnia (SD)	0,01 (0,90)	
Wartość ppFEV1 na początku badania, średnia (SD) [punkty procentowe]	91,4 (13,7)	
Leki stosowane na początku badania, n (%)*	Dornaza alfa	50 (86,2)
	Dowolny wziewny antybiotyk	14 (24,1)
	Dowolny lek rozszerzający oskrzela	57 (98,3)
	Dowolny wziewny lek rozszerzający oskrzela	57 (98,3)
	Dowolny wziewny hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej	44 (75,9)
	Dowolny wziewny kortykosteroid	25 (43,1)
Pozytywny wynik testu na obecność <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	25 (43,1)	
Dane demograficzne dla chorych, u których oceniano wartość LCI		
Liczba chorych	30	
Mężczyźni, n (%)	14 (46,7)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	9,3 (1,41)	
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	106,1 (11,1)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	32,1 (6,7)	
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku, średnia (SD)	-0,02 (0,97)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]	137,6 (8,3)	
Współczynnik z-score dla stosunku wzrostu i wieku, średnia (SD)	0,12 (0,97)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,8 (1,97)	
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku, średnia (SD)	-0,06 (0,92)	
Wartość ppFEV1 na początku badania, średnia (SD) [punkty procentowe]	90,6 (11,8)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: chorzy otrzymywali p.o. 200 mg LUM w skojarzeniu z 250 mg IWA co 12 godzin przez 24 tyg. (dawkowanie określone na podstawie oceny bezpieczeństwa, tolerancji oraz farmakokinetyki analizowanej w części A badania).</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali wcześniej rozpoczęte leczenie przeciwko mukowiscydozie.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

Milla 2017 [51]

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ jakość życia – ocena w czasie 24 i 26 tyg.;
- ⊗ wartość FEV1 i LCI – ocena w czasie 24 i 26 tyg.;
- ⊗ stężenie chlorków w pocie – ocena w czasie 24 i 26 tyg.;
- ⊗ masa ciała, BMI i wzrost – ocena w czasie 24 i 26 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 i 26 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- ⊗ wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy.

*w tym leki otrzymane przed przyjęciem pierwszej dawki LUM+IWA. Chorzy mogli, ale nie musieli kontynuować terapię lekami wspomagającymi od czasu podania pierwszej dawki badanego leku

7.6.5. McNamara 2019

McNamara 2019 [50]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, fazy III, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe

Badanie to składało się z 2 części – w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę LUM+IWA w czasie 15. dni, natomiast w części B analizie poddano skuteczność, bezpieczeństwo farmakokinetykę oraz farmakodynamikę terapii LUM+IWA w czasie 24 tyg., po których nastąpił 2-tygodniowy okres wymywania (po którym, jeżeli chory ukończył wszystkie wymagane wizyty z części B badania, mógł wziąć udział w 96-tygodniowym przedłużeniu badania, NCT03125395)⁶⁸;

Przydział chorych do grupy: w badaniu uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku 2-5 lat o masie ciała ≥ 8 kg, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;

Opis utraty chorych z badania:

- ⊗ w części A badania utracono łącznie 1 (8,3%) z 12 włączonych do badania chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (zwiększona częstość oddechów⁶⁹);
- ⊗ w części B badania utracono łącznie 4 (6,7%) z 60 włączonych do badania chorych: 3 (5,0%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (zwiększona wartość wyniku testu czynności wątroby) i 1 (1,7%) chorego z powodu zaprzestania stosowania dawki leku 1. mies. wcześniej z powodów administracyjnych⁷⁰;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;

Liczba ośrodków: 5 (Stany Zjednoczone Ameryki) w części A badania i 20 (Kanada, Stany Zjednoczone Ameryki) w części B badania;

Okres obserwacji: część A: 15. dni, część B: 24. tyg.;

Analiza statystyczna: dane ciągle podsumowano z wykorzystaniem statystyki opisowej: liczba chorych, średnia, SD, SE, mediana, minimalna (min.) i maksymalna (maks.), z 95% CI, jeśli było to odpowiednie. Dla drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w części B badania, opisowo podsumowano bezwzględną zmianę w stosunku do wartości na początku badania w lub do 24. tyg., z 95% CI oraz wartością p, oznaczoną w obrębie danej grupy, w oparciu o normalne przybliżenie. Skuteczność była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu;

Podejście do testowania hipotezy: n/d,

⁶⁸ w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z części B badania

⁶⁹ jeden chory przerwał leczenie w części A badania ze względu na wzrost częstości oddechów, który wystąpił w czasie przebywania chorego w domu, w 3. dniu badania. Zdarzenie to zostało zgłoszone telefonicznie przez opiekuna chorego. Kiedy chory powrócił do ośrodka badawczego na ocenę stanu, w 6. dniu badania, oznaczone czynności życiowe okazały się prawidłowe, włączając prawidłową częstość oddechów

⁷⁰ chory ten został włączony do przedłużenia badania, które nastąpiło po części B

McNamara 2019 [50]

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ wiek od 2 do 5 lat w dniu włączenia do badania;
- ⊕ masa ciała ≥ 8 kg w momencie włączenia do badania (oceniana bez butów i w lekkim ubraniu);
- ⊕ potwierdzona diagnoza CF zdefiniowana jako udokumentowana obecność 2 mutacji powodujących CF oraz przewlekła choroba wpływająca na zatoki przynosowe i drogi oddechowe płuc lub nieprawidłowości żołądkowo-jelitowe/związane z odżywieniem lub (dotyczy wyłącznie części B badania) udokumentowane stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l, określone za pomocą ilościowej jontoforezy pilokarpinowej lub wskazane stężenie oznaczone na badaniu skринingowym (jeśli udokumentowany historyczny wynik stężenia chlorków w pocie spełniał kryteria włączenia, ten sam wynik (a nie wynik badania skринingowego) mógł zostać wykorzystany do określenia czy chory kwalifikuje się do badania);
- ⊕ homozygotyczność pod względem mutacji F508del genu CFTR (genotyp potwierdzony na wizycie skринingowej lub jeżeli wynik badania nie został określony na 1. dzień przed rozpoczęciem badania, poprzedni wynik badania genotypu mógł zostać wykorzystany do określenia czy chory kwalifikuje się do wzięcia udziału w badaniu);
- ⊕ w przypadku uczestnictwa w części B badania, konieczne było potwierdzenie stężenia chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l;
- ⊕ stabilna postać CF, potwierdzona przez lekarza na wizycie skринingowej;
- ⊕ chęć stosowania stabilnego schematu leczenia CF przez 15. dni (część A) lub do ostatniej wizyty w okresie obserwacji (część B) (w zależności od tego, w której części badania wzięto udział).

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych bądź zaostrzenie objawów płucnych, a także zmiany w leczeniu choroby płuc (włączając antybiotyki) stwierdzone w wywiadzie (w czasie 28. dni przed przyjęciem pierwszej dawki terapii);
- ⊕ nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby (aktywność AspAT, AlAT lub stężenie bilirubiny w osoczu $> 2 \times$ GGN);
- ⊕ nieprawidłowe funkcjonowanie nerek zdefiniowane jako GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² (obliczane według równania Bedside Schwartz);
- ⊕ stosowanie zakazanych produktów medycznych lub pożywienia w określonym czasie przed podaniem pierwszej dawki LUM+IWA;
- ⊕ stwierdzona w wywiadzie jakakolwiek choroba, która w opinii badacza mogła wpływać na wyniki badań lub stwarzać dodatkowe ryzyko związane z przyjmowaniem dawki leku dla chorego (np. marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym);
- ⊕ jakakolwiek klinicznie istotna nieprawidłowość w wyniku badań laboratoryjnych w badaniu skринingowym, która w opinii badacza mogła wpływać na wyniki badań lub stwarzać dodatkowe ryzyko związane z przyjmowaniem dawki leku dla chorego;
- ⊕ wynik EKG: QTc > 450 msec na wizycie skринingowej. W przypadku kiedy QTc > 450 msec na wizycie skринingowej, EKG powtarzano jeszcze 2 razy w czasie okresu skринingowego, i do ostatecznego ustalenia czy chory kwalifikuje się do badania wykorzystywano średnią otrzymaną z tych 3 wartości;
- ⊕ przebyty przeszczep narządów lub hematologiczny;
- ⊕ uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, w którym konieczne było przyjmowanie leków (włączając LUM+IWA), w czasie 30. dni, bądź 5-cio krotności czasu połowicznego rozpadu (w zależności, który z czasów był dłuższy lub określony przez miejscowe wymogi) przed badaniem skринingowym (uczestnictwo w badaniach obserwacyjnych było dozwolone);
- ⊕ stężenie hemoglobiny < 10 g/dl w badaniu skринingowym;
- ⊕ w wywiadzie obecność zmętnienia soczewki lub zaćmy lub jakiegokolwiek dowody na ich obecność, uznane za klinicznie istotne i zdiagnozowane przez specjalistę w okulistycznym badaniu skринingowym. Nie było konieczności powtarzania badania okulistycznego, jeżeli wykonano takie badanie na 3. mies. przed badaniem skринingowym. Chorzy z udokumentowanym dwustronnym usunięciem soczewki nie potrzebowali badania okulistycznego i to kryterium nie miało zastosowania;
- ⊕ bliskie pokrewieństwo pomiędzy chorym biorącym udział w badaniu a lekarzem, badaczem, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem zaangażowanym w przeprowadzenie badania.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (LUM 100 mg + IWA 125 mg)	Grupa badana (LUM 150 mg + IWA 188 mg)
Część A badania		
Liczba chorych	4	8

McNamara 2019 [50]		
Mężczyźni, n (%)	2 (50,0)	6 (75,0)
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	27,0 (6,0)	48,0 (11,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	12,5 (0,9)	16,4 (1,5)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	86,0 (4,6)	101,7 (6,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,9 (0,6)	15,9 (1,0)
Część B badania		
Liczba chorych	19	41
Mężczyźni, n (%)	10 (52,6)	21 (51,2)
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	31,6 (5,1)	49,9 (10,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	12,7 (1,0)	17,1 (2,3)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	89,1 (3,4)	103,4 (6,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	16,0 (1,1)	16,0 (1,0)
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku, średnia (SD)	-0,10 (0,85)	0,30 (0,76)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	105,5 (8,0)/N=19	106,0 (7,2)/N=37
LCI _{2,5} , średnia (SD)	7,6 (0,9)/N=5	9,3 (2,0)/N=32
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku, średnia (SD)	-0,08 (0,80)/N=60	
Współczynnik z-score dla stosunku wzrostu i wieku, średnia (SD)	-0,20 (0,93)/N=60	
Stężenie elastazy-1 w stolcu, średnia (SD) [µg/g]	13,1 (20,7)/N=48	
Stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu, średnia (SD) [ng/ml]	294,0 (345,9)/N=55	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: LUM w dawce 100 mg + IWA w dawce 125 mg (w przypadku chorych o masie ciała <14 kg) lub LUM w dawce 150 mg + IWA w dawce 188 mg (w przypadku chorych o masie ciała ≥14 kg) podawane doustnie co 12 godzin przez 15. dni (w części A badania) oraz przez 24. tyg. (w części B badania).</p> <p>Badana terapia była dostarczana w postaci granulatu w saszetkach. Zawartość każdej z saszetek była łączona z dostosowanym do wieku posiłkiem lub płynem i podawana doustnie w czasie 30 min. po spożyciu posiłku lub przekąski o dużej zawartości tłuszczu lub kalorii.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wartość FEV1 i LCI; ⊗ stężenie chlorków w pocie; ⊗ masa ciała, BMI i wzrost; ⊗ parametry oceny funkcjonowania trzustki; ⊗ zaostrzenia objawów płucnych; ⊗ hospitalizacja; ⊗ obecność kultur bakterii w układzie oddechowym; ⊗ akceptowalność i smak; ⊗ stosowanie się chorych od zaleceń; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty odnoszące się do oceny farmakokinetycznej leku; ⊗ dane z części A badania <i>McNamara 2019</i>; ⊗ wyniki cząstkowe dla innych okresów obserwacji niż 24 i 26 tyg.; 		

McNamara 2019 [50]

- ⊗ dane z publikacji *McNamara 2019* przedstawione osobno dla pojedynczych chorych;
- ⊗ dane z publikacji *EMA 2018* przedstawione na wykresach – z uwagi na bardzo słabą jakość tych wykresów i związaną z tym ograniczoną wiarygodnością danych odczytanych z wykresów takiej jakości.

7.6.6. Jennings 2017

Jennings 2017 [48]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne

Przydział chorych do grup: chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, badanie jednoośrodkowe);

Opis utraty chorych z badania: spośród 116 chorych włączonych do badania, utracono łącznie 20 (17,2%)⁷¹ chorych, w tym 3 (7,3%) z 41 chorych z populacji pediatrycznej (12-18 lat) i 17 (22,7%) z 75 chorych z populacji dorosłych (>18 lat);

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Johns Hopkins CF Center);

Okres obserwacji: do 11 miesięcy (około 47 tyg.);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 12 lat;
- ⊗ diagnoza CF;
- ⊗ homozygotyczna mutacja Phe508del genu CFTR;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ wcześniejszy udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem LUM+IWA.

Dane demograficzne

Parametr	LUM+IWA	
Liczba chorych	116	
Mężczyźni, n (%)	54 (46,6)	
Rasa kaukaska, n (%)	114 (98,3)	
Wiek, średnia (zakres) (SD) [lata]	Ogółem	24,7 (12; 59)
	Chorzy z populacji pediatrycznej	15,5 (12; 18)
	Chorzy dorośli	29,8 (19; 59)
Wiek, n (%)	12-18 lat	41 (35,3)
	>18 lat	75 (64,7)

⁷¹ w tym 6 (31,6%) z 19 chorych z ppFEV1 $\leq 40\%$ przed rozpoczęciem terapii LUM+IWA

Jennings 2017 [48]		
Wartość ppFEV1 na początku badania, średnia (SD) [% wielkości należnej]	Ogółem	67,4 (20; 115)
	Chorzy z populacji pediatrycznej	84 (33; 108)
	Chorzy dorośli	58,1 (20; 115)
Wartość ppFEV1 ≤40 punktów procentowych na początku badania, n (%)	Ogółem	19 (16,4)
	Chorzy z populacji pediatrycznej	2 (1,7)
	Chorzy dorośli	17 (14,7)
Cukrzyca związana z mukowiscydozą, n (%)		26 (22,4)
Niewydolność trzustki, n (%)*		115 (99,1)
Obecność kolonii bakterii, n (%)	<i>Pseudomonas</i>	71 (61,2)
	MRSA	35 (30,2)
	<i>B. cepacia</i>	8 (6,9)
Stosowane leki, n (%)	Inhibitory pompy protonowej	51 (44,0)
	Leki przeciwdepresyjne	21 (18,1)
	Azolowe leki przeciwgrzybicze	6 (5,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: LUM+IWA (w badaniu nie podano dokładnej postaci i schematu dawkowania leku, jednakże biorąc pod uwagę iż jest to badanie obserwacyjne, można wnioskować, iż stosowanie leku było zgodne z praktyką kliniczną, czyli chorzy stosowali lek zgodnie z zaleceniami zawartymi w <i>ChPL Orkambi®</i>).</p> <p>U 11 (9,5%) chorych obniżono dawkę leku, w tym u 10 (8,6%) chorych redukcja ta była spowodowana wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.</p> <p>U 2 (4,9%) spośród 41 chorych z populacji pediatrycznej w trakcie badania zmodyfikowano dawkę leku.</p> <p>U 9 (12,0%) spośród 75 chorych z populacji dorosłych w trakcie badania zmodyfikowano dawkę leku.</p> <p>Leczenie wspomagające: część chorych w trakcie badania przyjmowała terapie, tj. inhibitory pompy protonowej, antydepresanty, azolowe leki przeciwgrzybicze, czy enzymy trzustkowe.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wartość FEV1 – ocena do 47 tyg.; ⊗ profil bezpieczeństwa – ocena do 47 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 47 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ⊗ dane z rysunku 1., ze względu na brak precyzji przedstawienia wyników (np. przy wartości 0 punktów procentowych, nie jest możliwe określenie czy dotyczy ppFEV1 -0,5 czy 0,5), a dodatkowo autorzy badania nie określili co odzwierciedla częstość z osi X; ⊗ wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy; ⊗ wartości OR dla zaprzestania terapii LUM+IWA – nie stanowiło to przedmiotu niniejszej analizy. 		

*ocena na podstawie stosowania enzymów trzustkowych

7.6.7. Hubert 2017

Hubert 2017 [47]
METODYKA

Hubert 2017 [47]
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe

Przydział chorych do grup: chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Opis utraty chorych z badania: spośród 53 chorych utracono łącznie 16 (30,2%) chorych (7 (13,2%) chorych utracono w 1. miesiącu badania, a 9 (17,0%) pomiędzy 1. a 3. miesiącem badania (mediana czasu terapii wynosiła 30 (zakres: 1; 76) dni)), w tym 13 (24,5%) chorych utracono z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym, 1 (1,9%) chorego z powodu wystąpienia wymiotów, 1 (1,9%) chorego z powodu wystąpienia zmęczenia oraz 1 (1,9%) chorego z powodu odczucia chorego o braku skuteczności terapii po 2 mies. leczenia. Z podgrupy chorych z ppFEV₁ ≤30 punktów procentowych utracono łącznie 8 (36,4%) z 22 chorych, natomiast z podgrupy chorych z ppFEV₁ 31-40 punktów procentowych utracono łącznie 8 (25,8%) z 31 chorych;

Klasyfikacja AOTMIT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 11 (ośrodki zajmujące się terapią dorosłych chorych na CF we Francji);

Okres obserwacji: 3 miesiące (ok. 13 tyg.);

Analiza statystyczna: bezwzględne zmiany względem wartości początkowych dla wartości ppFEV₁ i BMI były analizowane przy użyciu sparowany test Wilcoxon rangowanych znaków po 1 i 3 miesiącach stosowania terapii;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥18. r. ż.;
- ⊗ zdiagnozowana CF;
- ⊗ homozygotyczna mutacja Phe508del genu CFTR;
- ⊗ wartość ppFEV₁ ≤40 punktów procentowych;
- ⊗ rozpoczęcie terapii LUM+IWA pomiędzy styczniem 2016 r. a czerwcem 2016 r.

Dane demograficzne

Parametr	LUM+IWA
Liczba chorych	53
Mężczyźni, n (%)	30 (56,6)
Wiek, średnia (zakres) (SD) [lata]	31,1 (20; 48)
Wartość ppFEV ₁ na początku badania, średnia (SD)	31,9 (5,4)
Wartość ppFEV ₁ ≤30 punktów procentowych, n (%)	22 (41,5)
Wartość BMI na początku badania, średnia (SD) [kg/m ²]	19,5 (2,4)

INTERWENCJA

Interwencja badana: LUM+IWA (w badaniu nie podano dokładnej postaci i schematu dawkowania leku, jednakże biorąc pod uwagę iż jest to badanie obserwacyjne, można wnioskować, iż stosowanie leku było zgodne z praktyką kliniczną, czyli chorzy stosowali lek zgodnie z zaleceniami zawartymi w *ChPL Orkambi*®)

51 (96,2%) chorych rozpoczęło terapię od pełnej dawki zalecanej – 2 tabletki 2 razy dziennie, a 2 (3,8%) chorych rozpoczęło terapię od dawki zredukowanej – 1 tabletki 2 razy dziennie w trakcie pierwszego tygodnia leczenia, a później dawkę zwiększono do zalecanej (postępowano tak ze względu na interakcję stosowanych leków z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi)*.

Leczenie wspomagające: terapia lekami rozszerzającymi oskrzela była zalecana, celem złagodzenia występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym, jednak ostateczna decyzja dotycząca podania leku choremu należała do lekarza.

Nie wprowadzono żadnych dokładnych rekomendacji względem stosowania wziewnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z układem oddechowym.

PUNKTY KOŃCOWE

Hubert 2017 [47]

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ wartość FEV1 – ocena w czasie 13 tyg.;
- ⊗ BMI – ocena w czasie 13 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 13 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 13 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- ⊗ wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy.

*postępowanie to jest zgodne z *ChPL Orkambi®*

7.6.8. Graeber 2018

Graeber 2018 [46]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe

Przydział chorych do grupy: chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Opis utraty chorych z badania: spośród 53 chorych włączonych do badania, utracono 1 (1,9%) chorego z powodu chęci wzięcia udziału w innym badaniu dot. modulatorów CFTR. Łącznie 52 chorych ukończyło 8-16 tyg. badania. Spośród nich do oceny stężenia chlorków w pocie nie utracono żadnego z chorych, natomiast 9 (17,3%) chorych nie spełniło kryteriów włączenia do oceny różnicy potencjałów błony śluzowej nosa, a 3 (5,8%) chorych nie spełniło kryteriów włączenia do oceny różnicy potencjałów błony jelit;

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: grant od federalnego niemieckiego ministerstwa edukacji we współpracy z programem badań niemieckiego ośrodka badań płuc;

Liczba ośrodków: 3 ośrodki leczenia CF (niemiecki ośrodek badań płuc);

Okres obserwacji: 8-16 tygodni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ ≥ 12 . r. ż.;
- ⊗ homozygotyczna mutacja Phe508del genu CFTR;
- ⊗ brak wcześniejszego stosowania lumakaftoru lub iwakaftoru;
- ⊗ wartość początkowa ppFEV1 $\geq 30\%$ przewidywanej wartości dla danego wieku, płci i wzrostu;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości, które, w opinii badacza, mogą wpływać na ocenę wyników badań lub stwarzać nadmierne ryzyko dla chorego podczas stosowania LUM+IWA;
- ⊗ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊗ miejscowe stosowanie steroidów na nozdrza w czasie tygodnia przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ obecność obfitych wydzielin z nosa albo rumienia, strupów, wrzodów lub obrzęku w obrębie nabłonka nosa na początku badania.

Dane demograficzne

Parametr	LUM + IWA
Liczba chorych	52
Wiek, średnia (SD / zakres) [lata]	19,8 (6,8 / 12,0; 40,7)
Liczba mężczyzn, n (%)	28 (53,8)
Genotyp Phe508del/Phe508del, n (%)	52 (100,0)
Niewydolność trzustki, n (%)	52 (100,0)

Graeber 2018 [46]	
BMI, średnia (SD / zakres) [kg/m ²]	20,0 (2,8 / 15,4; 29,0)
Wartość FEV1 całkowita, średnia (SD / zakres) [l]	2,4 (0,86 / 0,92; 4,54)
Przewidywana wartość FEV1, średnia (SD / zakres) [punkty procentowe]	67,75 (20,19 / 26,9; 106,8)
Przewidywana wartość VCmax, średnia (SD / zakres) [punkty procentowe]	83,3 (16,4 / 44,0; 110,9)
Stosunek FEV1/VC _{max} , średnia (SD / zakres) [punkty procentowe]	91,6 (23,2 / 47,1; 152,0)
MEF25, średnia (SD / zakres) [punkty procentowe]	39,9 (33,3 / 0,0; 168,5)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: LUM+IWA</p> <p>Chorzy stosowali lumakafator w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakafatorem w dawce 250 mg co 12 godzin (w badaniu nie podano dokładnej postaci i schematu dawkowania leku, jednak zawarto informację, iż stosowanie leku było zgodne z ChPL zatwierdzonym przez FDA).</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wartość FEV1 – ocena w czasie 8-16 tyg.; ⊗ stężenie chlorków w pocie – ocena w czasie 8-16 tyg.; ⊗ BMI – ocena w czasie 8-16 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 8-16 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ⊗ dane dotyczące współczynników zmienności dla danych punktów końcowych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy; ⊗ dane z wykresu 2, 4, 5, E1 – brak czytelności danych; ⊗ wyniki dotyczące pomiaru potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu (ang. <i>nasal potential difference, intestinal current measurement</i>), uwzględniono jedynie wyniki dot. stężenia chlorków w pocie – zgodnie z informacjami przedstawionymi w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i>, żeby potwierdzić diagnozę CF należy wykonać dodatkowo 1 z 3 badań, w tym test potowy (stężenie chlorków w pocie) lub pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa lub odbytu. Z tego powodu przedstawiono wyniki tylko dla 1 (najczęściej stosowanego) pomiaru; ⊗ wyniki, dla których oprócz zakresu / 95% CI przedstawiono także SD – miało to na celu uspojnienie wyników w analizie. 	

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.7.1. I etap

Tabela 88.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Burgener 2018</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Cholon 2016</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Davies 2018</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Dhooghe 2016</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Dobra 2018</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Doull 2018</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Egan 2017</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Kuk 2015</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Patel 2015</i> [64]	Niewłaściwa interwencja.	W badaniu nie uwzględniono analizowanej interwencji, a wyłącznie iwakafator.
<i>Skilton 2019</i> [65]	Niewłaściwa interwencja.	W przeglądzie nie uwzględniono analizowanej interwencji (terapii skojarzonej LUM+IWA), a wyłącznie iwakafator.
<i>Solomon 2015</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Yang 2015</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Zhang 2016</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.

7.7.2. II etap

Tabela 89.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Boyle 2014</i> [69]	Niewłaściwa populacja.	Wyniki dla grupy kontrolnej liczącej 27 chorych przedstawiono łącznie dla chorych z kohorty 2 i 3, w tej grupie 6 (22,2%) chorych było heterozygotami pod względem mutacji F508del. Ponadto, w przypadku kohorty 3., tj. chorych homozygotycznych, stosujących LUM w dawce 400 mg w skojarzeniu z IWA w dawce 250 mg co 12 godzin, dla większości wyników skuteczności liczebność chorych w grupie wynosiła 9. Okres obserwacji w badaniu wynosił 56 dni.
<i>Boyle 2014 suppl</i> [70]	Niewłaściwa metodyka.	Suplement do wykluczonego badania <i>Boyle 2014</i> .
<i>Diab-Cáceres 2018</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym udział wzięło 20 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		włączano badania jednoramienne, w których uczestniczyło ponad 50 chorych.
<i>Labaste 2017 [72]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Wyniki oceniano po 4 godzinach. W badaniu brało udział 32 chorych.
<i>Masson 2018 [73]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym udział wzięło 41 chorych (dane dla 6 miesięcy okresu obserwacji przedstawiono dla 36 chorych). Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano badania jednoramienne, w których uczestniczyło ponad 50 chorych.
<i>Murer 2018 [74]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 10 chorych.
<i>Popowicz 2017 [75]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Wyniki oceniano po maksymalnie 1 miesiącu. W badaniu brało udział 12 chorych
<i>Rubin 2019 [76]</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej. W publikacji przeprowadzono modelowanie długoterminowych wyników dla terapii LUM+IWA u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (w modelu wykorzystano dane z kilku badań klinicznych, danych opublikowanych i rejestrów).
<i>Taylor-Cousar 2018 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym wzięło udział 46 chorych. Ponadto, biorąc pod uwagę obserwowane u chorych zdarzenia niepożądane (ucisk w klatce piersiowej), u 18 (39,1%) chorych zastosowano zredukowaną dawkę LUM+IWA przez 1-2 tyg. Natomiast, zgodnie z <i>ChPL Orkambi®</i> , zmniejszenie dawki dozwolone jest w przypadku zaburzeń czynności wątroby, czy interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A.

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 90.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 91.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć

jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

- ⊕ przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

Tabela 92.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 93.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 94.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 95.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 98.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ◦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ◦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ◦ metodyki badań 	Tak, rozdział 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.9, 3.10, 3.15, 3.16
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.3.3 i 3.4.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.9 do 3.20
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.22

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	39
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	43
Tabela 3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	51
Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	62
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla LUM+IWA	68
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań <i>Ratjen 2017</i> , <i>TRAFFIC</i> , <i>TRANSPORT</i> i <i>PROGRESS</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook	86
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	89
Tabela 8. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	93
Tabela 9. Zmiana wartości FEV1 i LCI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	93
Tabela 10. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	94
Tabela 11. Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	95
Tabela 12. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	95
Tabela 13. Częstość występowania zmian stężenia elastazy-1 w stolcu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	96

Tabela 14. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.....	99
Tabela 15. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.....	101
Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.....	106
Tabela 17. Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.....	109
Tabela 18. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.....	112
Tabela 19. Zmiana* jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>PROGRESS</i>.....	115
Tabela 20. Zmiana* wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>PROGRESS</i>.....	116
Tabela 21. Zmiana* BMI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>PROGRESS</i>.....	117
Tabela 22. Częstość występowania* zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>PROGRESS</i>.....	118
Tabela 23. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	120
Tabela 24. Zmiana wartości FEV1 i LCI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	121
Tabela 25. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	122
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	122

Tabela 27. Zmiana stężenia masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	123
Tabela 28. Wartości parametrów spirometrycznych ppFEV1 i LCI na podstawie badania <i>McNamara 2019*</i>	125
Tabela 29. Zmiany parametrów spirometrycznych względem wartości początkowych na podstawie badania <i>McNamara 2019*</i>.....	126
Tabela 30. Stężenie chlorków w pocie na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	127
Tabela 31. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>	128
Tabela 32. Częstość występowania pośredniego poziomu stężenia chlorków w pocie po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>	128
Tabela 33. Masa ciała, BMI i wzrost na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>	129
Tabela 34. Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	130
Tabela 35. Częstość występowania zmiany współczynników <i>z-score</i> na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>	130
Tabela 36. Częstość występowania stężenia elastazy-1 w stolcu >200 µg/g po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	131
Tabela 37. Parametry oceny funkcjonowania trzustki na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	132
Tabela 38. Zmiany parametrów oceny funkcjonowania trzustki względem wartości początkowych na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	132
Tabela 39. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>	133
Tabela 40. Ocena akceptowalności i smaku posiłków zawierających LUM+IWA na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	134

Tabela 41. Częstość stosowania się chorych od zaleceń na poziomie $\geq 80\%$ na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	135
Tabela 42. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	136
Tabela 43. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	137
Tabela 44. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	138
Tabela 45. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej zmiany stężenia chlorków w pocie na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	139
Tabela 46. Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	139
Tabela 47. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej zmiany BMI na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	140
Tabela 48. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>.....	141
Tabela 49. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	141
Tabela 50. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>.....	142
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>.....	143
Tabela 52. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>	143
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych* na podstawie badania <i>Ratjen 2017</i>.....	145

Tabela 54. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>	150
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.....	150
Tabela 56. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>.....	152
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i>*.....	154
Tabela 58. Częstość występowania* zgonów na podstawie badania <i>PROGRESS</i>	161
Tabela 59. Częstość występowania* ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PROGRESS</i>.....	161
Tabela 60. Częstość występowania* zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PROGRESS</i>	163
Tabela 61. Czas do wystąpienia i czas trwania* zdarzeń związanych z układem oddechowym na podstawie badania <i>PROGRESS</i>	166
Tabela 62. Zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych* na podstawie badania <i>PROGRESS</i>.....	167
Tabela 63. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	168
Tabela 64. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	168
Tabela 65. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	169
Tabela 66. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>	169
Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>.....	170

Tabela 68. Zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Milla 2017</i>	172
Tabela 69. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.	173
Tabela 70. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>	173
Tabela 71. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	174
Tabela 72. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>	174
Tabela 73. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>McNamara 2019</i>.....	176
Tabela 74. Częstość występowania zmian stężenia kreatyniny względem wartości początkowych badania <i>McNamara 2019</i>	179
Tabela 75. Częstość występowania zgonów na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	180
Tabela 76. Częstość występowania wykonywania przeszczepienia płuc na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	181
Tabela 77. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	181
Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych	182
Tabela 79. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych stosujących lek Orkambi® w 2 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, 24-tygodniowych badaniach klinicznych (działania występujące u $\geq 5\%$ chorych stosujących LUM+IWA, których częstość występowania była wyższa niż w grupie stosującej PLC)	189
Tabela 80. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych LUM+IWA.....	196

Tabela 81. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Orkambi®.....	201
Tabela 82. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Orkambi®.....	203
Tabela 83 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w populacji docelowej	233
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	236
Tabela 85. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	237
Tabela 86. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	238
Tabela 87. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	263
Tabela 88. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	263
Tabela 89. Kryteria Cook.....	265
Tabela 90. Skala AMSTAR 2.....	265
Tabela 91. Ocena jakości danych wg skali Jadad	267
Tabela 92. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	267
Tabela 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	268
Tabela 94. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	269
Tabela 95. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	271
Tabela 96. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	271
Tabela 97. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	272

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	41
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....	48
Rysunek 3. Odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ (parametr RD).....	231
Rysunek 4. Zgony ogółem (parametr RD).....	231
Rysunek 5. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD).....	231
Rysunek 6. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD).....	232
Rysunek 7. Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)	232
Rysunek 8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku (parametr RD).....	232

10. Bibliografia

1. Accurso F. J., Van Goor F., Zha J. i in., *Sweat Chloride as A Biomarker of CFTR Activity: Proof of Concept and Ivacaftor Clinical Trial Data*, J Cyst Fibros. 2014, 13 (2): 139-147
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-2
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, Lumacaftor/Ivacaftor*, October 2018
5. Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C. i in., *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*, Journal of Cystic Fibrosis 2018, 17: 153-178
6. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0* Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
7. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
8. ██████████ *Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, Warszawa 2019
9. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 25-28 June 2018*, EMA/CHMP/424087/2018, 2018
10. European Medicines Agency, *Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis*, EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr, 2009
11. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 11-14 June 2018*, EMA/PRAC/395628/2018, 2018
12. European Medicines Agency, *Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials* European Medicines Agency, London, 27-28 September 2012, EMA/769571/2012, 2012

13. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Orkambi lumakaftor / iwakaftor*, EMA/801735/2017, EMEA/H/C/003954, 2018
14. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 7.02.2019 r.)
15. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
16. McNamara J., McColley S. A., Owen C. A. i in., *A 2-part, phase 3 single-arm study to evaluate the safety and pharmacokinetics (PK) of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) combination therapy in patients (pts) aged 2 to 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation*, Workshops / Journal of Cystic Fibrosis 2018, 17S3: 2
17. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 1.02.2019 r.)
18. *Mukowiscydoza*, Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>. (data dostępu: 3.02.2019 r.)
19. National Institute for Health and Care Excellence, *Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation*, Ta398, 2016
20. National Institute For Health And Care Excellence, *Single Technology Appraisal, Lumacaftor and ivacaftor combination therapy for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation [ID786]*, 2016, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/documents/committee-papers-2> (data dostępu: 7.02.2019 r.)
21. *Quality assessment for Case series*, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu: 1.02.2019 r.)
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

23. Shea B.J., Reeves B. C., Wells G. A., i in., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ 2017;358:j4008 doi: 10.1136/bmj.j4008: 1-8
24. Trzeciński R., *Wykorzystanie techniki propensity score matching w badaniach ewaluacyjnych*, Warszawa 2009, https://www.parp.gov.pl/images/PARP_publications/pdf/6873.pdf (data dostępu: 1.02.2019 r.)
25. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, *FDA Approves ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) as First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis for Children Ages 2-5 Years with Most Common Form of the Disease*, 2018, <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-orkambir-lumacaftorivacaftor-first-medicine-treat> (data dostępu: 1.02.2019 r.)
26. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, *Orkambi®, lumacaftor/ivacaftor*, 2018 https://www.orkambihcp.com/assets/files/ORKAMBI_Clinical_Brochure.pdf (data dostępu: 1.02.2019 r.)

Badania włączone do analizy:

I etap

27. Arends A. M., Petit R. S., *Profile of lumacaftor/ivacaftor combination: potential in the treatment of cystic fibrosis*, Orphan Drugs: Research and Reviews 2015, 5: 61-68
28. Deeks E. D., *Lumacaftor/ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis*, Drugs 2016, 76 (12): 1191-1201
29. McColley S. A., *A combination lumafactor and ivacaftor therapy for cystic fibrosis*, Expert Opinion Drug Safety 2016, 4 (2): 233-242
30. Pettit R. S., *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment*, Annals of Pharmacotherapy Journals 2012, 46 (7-8): 1065-1075
31. Quon B. S., Rowe S. M., *New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis*, British Medical Journal 2016, 30 (352): 1-14
32. Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., *Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis*, Ann Am Thorac Soc 2018, 15 (3): 271-280

33. Southern K. W., Patel S., Sinha I. P., Nevitt S. J., *Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2018: 1-196
34. Talamo Guevara M., McColley S. A., *The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis*, Expert Opinion on Drug Safety 2017, 16 (11): 1305-1311
35. Wu H., Zhu M., Xiong X.F. i in., *Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis*, Adv Ther. 2019 Feb; 36 (2): 451-461

II etap

36. ADRReports,

https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+19816464

 4 (data dostępu: 28.02.2019 r.)
37. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Orkambi®*,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 07.02.2019 r.)
38. *Corrections: efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis Homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial (The Lancet Respiratory Medicine (2017) 5(7) (557-567)(S2213260017302151) (10.1016/S2213-2600(17)30215-1))*, The lancet respiratory medicine 2017, 5 (8): 28
39. *Dane od Zamawiającego*
40. Elborn J. S., Ramsey B. W., Boyle M. P. i in., *Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis*, Lancet Respir Med. 2016, 4 (8): 617-626
41. European Medicines Agency, *Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, Orkambi lumacaftor / ivacaftor, Procedure no: EMEA/H/C/003954/P46/009.1, EMA/711838/2017, 2017*
42. European Medicines Agency, *Assessment report, Orkambi, International non-proprietary name: LUMACAFOTOR / IVACAFOTOR, Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000, EMA/667775/2015, 2015*

43. European Medicines Agency, *Assessment report, Orkambi, International non-proprietary name: lumacaftor / ivacaftor, Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0020, EMA/781319/2017, 2017*
44. European Medicines Agency, *Assessment report, Orkambi, International non-proprietary name: lumacaftor / ivacaftor Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G, 2018, 1-65*
45. Food and Drug Administration, *Highlights of Prescribing Information, Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor), 2018, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211358s000lbl.pdf (data dostępu: 28.02.2019 r.)*
46. Graeber S. Y., Dopfer C., Naehrlich L. i in., *Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis, Am J Respir Crit Care Med 2018, 197 (11): 1433-1442*
47. Hubert D., Chiron R., Camara B. i in., *Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis Homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease, J Cyst Fibros. 2017, 16 (3): 388-391*
48. Jennings M. T., Dezube R., Paranjape S. i in., *An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor, Ann Am Thorac Soc 2017, 14 (11): 1662-1666*
49. Konstan M. W., McKone E. F., Moss R. B. i in., *Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study, Lancet Respir Med 2017, 5 (2): 107-118*
50. McNamara J., McColley S., Marigowda G. i in., *Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study, Lancet Respir Med. 2019, S2213-2600 (18) 30460-0*
51. Milla C. E., Ratjen F., Marigowda G. i in., *Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR, Am J Respir Crit Care Med 2017, 195 (7): 912-920*
52. *Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): Lumacaftor in combination with Ivacaftor (dane od Zamawiajacego)*

53. Ratjen F., Hug C., Marigowda G. i in., *Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis Homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial*, Lancet Respir Med 2017, 5 (7): 557-567
54. Wainwright C. E., Elborn J. S., Ramsey B. W. i in., *Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR.*, N Engl J Med. 2015, 373 (3): 220-231
55. WHO UMC, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 28.02.2019 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

56. Burgener E. B., Moss R. B., *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis*, Curr Opin Pediatr 2018, 30 (3): 372-377
57. Cholon D. M., Esther C. R. Jr, Gentsch M., *Efficacy of lumacaftor-ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis patients Homozygous for the F508del-CFTR mutation*, Expert Rev Precis Med Drug Dev 2016, 1 (3): 235-243
58. Davies J. C., Martin I., *New anti-pseudomonal agents for cystic fibrosis- still needed in the era of small molecule CFTR modulators?*, Expert Opin Pharmacother 2018, 12: 1-10
59. Dhooghe B., Haaf J. B., Noel S., Leal T., *Strategies in early clinical development for the treatment of basic defects of cystic fibrosis*, Expert Opinion on Investigational Drugs 2016, 1-46
60. Dobra R., Edmondson C., Hughes D. i in., *Potentiators and Correctors in Paediatric Cystic Fibrosis Patients: A Narrative Review*, Pediatric Drugs. 2018, 20 (6) (pp 555-566)
61. Doull I., *Cystic fibrosis papers of the year 2017*, Paediatric Respiratory Reviews 2018, 1-4
62. Egan M. E., *Effects of Lumacaftor/Ivacaftor in a Pediatric Cohort Homozygous for F508del-CFTR*, Am J Respir Crit Care Med. 2017, 195 (7): 849-850
63. Kuk K., Taylor-Cousar J. L., *Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects*, Ther Adv Respir Dis. 2015, 9 (6): 313-326
64. Patel S., Sinha I. P., Dwan K. i in., *Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 3: 1465-1858

65. Skilton M., Krishan A., Patel S. i in., *Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, John Wiley & Sons, Ltd 1465-1858
66. Solomon G. M., Marshall S. G., Ramsey B. W., Rowe S. M., *Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors*, *Pediatr Pulmonol.* 2015, 50 (Suppl 40): 3-13
67. Yang H., Ma T., *F508del-cystic fibrosis transmembrane regulator correctors for treatment of cystic fibrosis: A patent review*, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2015, 25 (9): 991-1002
68. Zang W., Zhang X., Zhang Y. H. i in., *Lumacaftor/ivacaftor combination for cystic fibrosis patients Homozygous for Phe508del-CFTR*, *Drugs Today (Barc)* 2016, 52 (4): 229-237

II etap

69. Boyle M. P., Bell S. C., Konstan M. W. i in., *A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial*, *Lancet Respir Med* 2014, 2 (7): 527-538
70. Boyle M. P., Bell S. C., Konstan M. W. i in., *Supplementary Appendix to "A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial."*, *Lancet respiratory medicine* 2014, 2 (7): 1-15
71. Diab-Cáceres L., Girón-Moreno R.M., Pastor-Sanz M.T., i in., *Compassionate Use of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis: Spanish Experience*, *Arch Bronconeumol.* 2018 Dec; 54(12): 614-618
72. Labaste A., Ohlmann C., Mainguy C. i in., *Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis*, *J Cyst Fibros* 2017, 16 (6): 709-712
73. Masson A., Schneider-Futschik E.K., Baatallah N. i in., *Predictive factors for lumacaftor/ivacaftor clinical response.*, *J Cyst Fibros.* 2018
74. Murer C., Huber L. C., Kurowski T. i in., *First experience in Switzerland in Phe508del Homozygous cystic fibrosis patients with end-stage pulmonary disease enrolled in a lumacaftor-ivacaftor therapy trial - preliminary results*, *Swiss Med Wkly* 2018, 148 (14593): 1-5

75. Popowicz N., Wood J., Tai A. i in., *Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function inpatients with severe cystic fibrosis lung disease*, J Cyst Fibros 2017, 16 (3): 392-394
 76. Rubin J.L., O'Callaghan L., Pelligra C. i in., *Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor*, Ther Adv Respir Dis. 2019 Jan-Dec; 13
 77. Taylor-Cousar J. L., Jain M., Barto T. L. i in., *Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease Homozygous for F508del-CFTR*, J Cyst Fibros 2018, 17 (2): 228-235
-