



IGNORANTIA NOCET

Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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 (Polska) Sp. z o.o.

Warszawa, 31.01.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@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

20 września 2019 r. analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.45.2019.PK.2 z dnia 30 sierpnia 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> * Koncepcja analizy; * Kontrola jakości; * Kontrola merytoryczna.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> * Tworzenie strategii wyszukiwania; * Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; * Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; * Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń; * Opis punktów końcowych; * Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy; * Ocena homogeniczności; * Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; * Opis ograniczeń; * Streszczenie.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> * Tworzenie strategii wyszukiwania; * Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; * Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; * Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń; * Ocena jakości informacji; * Opis analizy statystycznej; * Opis punktów końcowych; * Charakterystyka badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy; * Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; * Opis dyskusji, podsumowania i wniosków.
[REDAKTOWANE]	<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 (Polska) Sp. z o. o., która finansowała pracę. [REDAKTOWANE]

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	14
Streszczenie	17
1. Cel analizy.....	40
2. Metodyka.....	40
3. Przegląd systematyczny	42
3.1. Źródła danych	42
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	43
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	43
3.3.1. Strategia wyszukiwania	43
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	45
3.3.3. Badania włączone	46
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	48
3.4.1. Strategia wyszukiwania	48
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	49
3.4.3. Badania włączone	52
3.5. Ocena jakości badań.....	57
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	57
3.7. Włączone badania pierwotne	67
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	67

3.7.2. Punkty końcowe	77
3.7.3. Ocena homogeniczności	104
3.7.4. Ocena jakości informacji	104
3.7.5. Ekstrakcja danych	109
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	109
3.9. Ocena skuteczności iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)...	114
3.9.1. Jakość życia.....	114
3.9.2. Wartość FEV1	115
3.9.3. Stężenie chlorków w pocie	117
3.9.4. Masa ciała, BMI i wzrost.....	118
3.9.5. Zaostrzenia objawów płucnych.....	119
3.10. Ocena skuteczności iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥12 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego). 120	
3.10.1. Jakość życia.....	120
3.10.2. Wartość FEV1	121
3.10.3. Stężenie chlorków w pocie	125
3.10.4. Masa ciała, BMI i wzrost.....	127
3.10.5. Zaostrzenia objawów płucnych	128
3.11. Ocena skuteczności iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla badania randomizowanego).....	130

3.11.1. Jakość życia.....	131
3.11.2. Wartość FEV1.....	135
3.11.3. Stężenie chlorków w pocie	142
3.11.4. Masa ciała, BMI i wzrost.....	147
3.11.5. Mediatorzy stanu zapalnego	152
3.11.6. Zaostrzenia objawów płucnych.....	153
3.12. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)	155
3.12.1. Stężenie chlorków w pocie	155
3.12.2. Masa ciała, BMI i wzrost.....	156
3.12.3. Zaostrzenia objawów płucnych.....	158
3.13. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badań <i>STRIVE</i> i <i>ENVISION</i>)	159
3.13.1. Jakość życia.....	160
3.13.2. Wartość FEV1.....	161
3.13.3. Masa ciała i BMI.....	163
3.13.4. Zaostrzenia objawów płucnych.....	164
3.14. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badania <i>KONNECTION</i>).....	166
3.14.1. Jakość życia.....	167
3.14.2. Wartość FEV1.....	167

3.14.3. Stężenie chlorków w pocie	168
3.14.4. BMI	169
3.15. Ocena skuteczności iwakaftoru na podstawie badania <i>KLIMB</i> – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badania <i>KIWI</i>)	169
3.15.1. Stężenie chlorków w pocie	170
3.15.2. Masa ciała, BMI i wzrost.....	171
3.15.1. Stężenie elastazy-1 w stolcu i immunoreaktywnego trypsynogenu.....	172
3.16. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (eksperymentalne, jednoramienne badanie <i>ARRIVAL</i>)	174
3.16.1. Indeks klirensu płucnego.....	175
3.16.2. Stężenie chlorków w pocie	175
3.16.3. Masa ciała i wzrost.....	176
3.16.4. Parametry oceny funkcjonowania trzustki.....	178
3.16.5. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym.....	180
3.16.6. Zaostrzenia objawów płucnych.....	180
3.17. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne).....	181
3.17.1. Jakość życia.....	182
3.17.2. Wartość FEV1.....	185
3.17.3. Wartość FVC.....	186
3.17.4. Stężenie chlorków w pocie	187

3.17.5. Masa ciała i BMI	188
3.17.6. Hospitalizacja	189
3.17.7. Występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu <i>P. aeruginosa</i>	189
3.18. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych na zaawansowaną CF ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)	190
3.18.1. Wartość FEV1	191
3.18.2. Masa ciała	192
3.18.3. Zaostrzenia objawów płucnych	192
3.19. Długoterminowa ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badania obserwacyjne)	193
3.19.1. Jakość życia	193
3.19.2. Wartość FEV1	195
3.19.3. Stężenie chlorków w pocie	196
3.19.4. Masa ciała i BMI	198
3.19.5. Wydolność fizyczna	199
3.19.6. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym	200
3.19.7. Mediatorzy stanu zapalnego	201
3.19.8. Zaostrzenia objawów płucnych	201
3.19.9. Wyniki badań radiologicznych	202
3.19.10. Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne	202
3.19.11. Leczenie wspomagające	203

3.20. Długoterminowa ocena skuteczności z iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR (obserwacyjne, jednoramienne badanie <i>Kirwan 2019</i>).....	205
3.20.1. Wartość FEV1	206
3.20.2. BMI	207
3.20.3. Stosowanie antybiotyków	208
3.20.4. Hospitalizacja	209
3.21. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)	210
3.21.1. Zgony	211
3.21.2. Działania niepożądane	211
3.21.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	211
3.21.4. Zdarzenia niepożądane.....	212
3.22. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥12 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego).	216
3.22.1. Zgony	216
3.22.2. Działania niepożądane	216
3.22.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	217
3.22.4. Zdarzenia niepożądane	218
3.23. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla badania randomizowanego).....	222
3.23.1. Zgony	223

3.23.2. Ciężkie działania niepożądane	223
3.23.3. Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem	224
3.23.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	228
3.23.5. Zdarzenia niepożądane	231
3.23.6. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby	239
3.24. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)	241
3.24.1. Zgony	241
3.24.2. Ciężkie działania niepożądane	242
3.24.3. Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem.....	242
3.24.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	245
3.24.5. Zdarzenia niepożądane	246
3.24.6. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby	250
3.25. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badań <i>STRIVE</i> i <i>ENVISION</i>).....	251
3.25.1. Zgony	252
3.25.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	252
3.25.3. Zdarzenia niepożądane	253
3.26. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badania <i>KONNECTION</i>).....	259

3.26.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	260
3.26.2. Zdarzenia niepożądane.....	261
3.27. Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru na podstawie badania <i>KLIMB</i> – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badania <i>KIWI</i>)	262
3.27.1. Ciężkie działania niepożądane	262
3.27.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	263
3.27.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	265
3.28. Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru – populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (eksperymentalne, jednoramienne badanie <i>ARRIVAL</i>)	271
3.28.1. Zgon.....	271
3.28.2. Działania niepożądane	272
3.28.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	272
3.28.4. Zdarzenia niepożądane.....	273
3.28.5. Parametry laboratoryjne	275
3.29. Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru – populacja chorych na zaawansowaną CF ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne).....	279
3.29.1. Zgony	279
3.29.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	280
3.29.3. Zdarzenia niepożądane	280
3.30. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa iwakafatoru – populacja chorych ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)	281

3.30.1. Zgony	282
3.30.2. Przeszczep płuc	282
3.30.3. Zdarzenia niepożądane	283
3.30.4. Parametry laboratoryjne	284
3.30.5. Parametry dotyczące funkcji trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą	285
3.31. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru względem BSC – dane z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru chorych na CF (badanie obserwacyjne).....	286
3.31.1. Wartość FEV1	287
3.31.2. BMI	290
3.31.3. Zgony	292
3.31.4. Przeszczepienia narządów.....	292
3.31.5. Zaostrzenia objawów płucnych.....	293
3.31.6. Hospitalizacje	297
3.31.7. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym.....	299
3.31.8. Powikłania CF	301
3.32. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	304
3.33. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	305
3.33.1. FDA 2019	305
3.33.2. ChPL Kalydeco®	310
3.33.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	317

3.33.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	318
4. Ograniczenia.....	319
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	322
6. Dyskusja	340
7. Załączniki	349
7.1. Długoterminowa ocena skuteczności iwakaftoru na podstawie badania <i>KONTINUE</i> (dane z bazy NCT) – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badania <i>KONNECTION</i>)	349
7.1.1. Jakość życia.....	350
7.1.2. Wartość FEV1.....	350
7.1.3. Stężenie chlorków w pocie	350
7.1.4. BMI	351
7.1.5. Zaostrzenia objawów płucnych.....	351
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	352
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	356
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	357
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	358
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	362
7.6.1. ENVISION (Davies 2013).....	362
7.6.2. STRIVE (Ramsey 2011).....	365
7.6.3. KONNECTION (De Boeck 2014).....	368

7.6.4. KIWI (Davies 2016).....	371
7.6.5. KLIMB (Rosenfeld 2019).....	373
7.6.6. PERSIST (McKone 2014)	375
7.6.7. ARRIVAL (Rosenfeld 2018).....	377
7.6.8. GOAL (Rowe 2014).....	379
7.6.9. Taylor-Cousar 2016	382
7.6.10. CORK (Ronan 2018).....	384
7.6.11. Hubert 2018	385
7.6.12. Kirwan 2019	387
7.6.13. Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (publikacja <i>Bessonova 2018 i Volkova 2019</i>)	390
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	395
7.7.1. I etap.....	395
7.7.2. II etap.....	396
7.8. Skale oceny jakości badań.....	399
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	405
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	406
8. Spis tabel	408
9. Spis rysunków	421
10. Bibliografia.....	422

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
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
CFFNPR	ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry</i> – krajowy rejestr fundacji chorych na CF
CFQ-R	ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie
CFRI	ang. <i>CF Registry of Ireland</i> – rejestr chorych na mukowiscydozę w Irlandii
CFRSD	ang. <i>Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary</i> – dziennik objawów związanych z układem oddechowym w przebiegu mukowiscydozy
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
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko ostrej fazy
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 _{25/75} , FEV _{25/75}	ang. <i>forced expiratory flow at 25% and 75% of the pulmonary volume</i> – natężony przepływ wydechowy na poziomie od 25% do 75% natężonej pojemności życiowej

Skrót	Rozwinięcie
FEV1	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
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS/IWRS	ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej
IWA	iwakaftor
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LCI	ang. <i>lung clearance index</i> – indeks klirensu płuc
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
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny

Skrót	Rozwinięcie
PASS	ang. <i>post-authorisation safety study</i> – badanie mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
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 wydechowa 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
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
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
SNOT-20	ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test-20</i> – test składający się z 20 pytań, służący do oceny dolegliwości dotyczących nosa i zatok
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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 Kalydeco® (IWA, iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy (zwlóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z mutacją 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 przeciwrzybicze;
- ⊕ 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 lub działają na choroby towarzyszące mukowiscydozie, ale nie leczą przyczyny mukowiscydozy tj. nie wpływają na mutacje genetyczne CFTR i nie poprawiają działania kanałów chlorkowych.

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 11 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. *Habib 2019, Skilton 2019, CFF¹ 2018, McColley 2016, Quon 2016, CADTH² 2015, Patel 2015, McColley 2014, Whiting 2014, Deeks 2013 i Pettit 2012*. Pomimo, że w niniejszym dokumencie 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 nie później niż w listopadzie 2018 r., dlatego przeglądy te 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 *Analizie problemu decyzyjnego* wskazano, iż rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) jest węższa niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje:

- ⊕ w przypadku leku w postaci tabletek zawierających 150 mg iwakaftoru – chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg,

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

² ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;

- ⊕ w przypadku leku w postaci granulatu zawierającego iwakافتor w dawce 50 mg lub 75 mg – dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze oraz o masie ciała od 7 kg do mniej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Populacja wnioskowana zawiera się w populacji zarejestrowanej dla produktu leczniczego Kalydeco®.

W drugim etapie przeglądu systematycznego odnaleziono następujące badania eksperymentalne:

- ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *ENVISION* (publikacja *Davies 2013*) dotyczące populacji chorych w wieku pomiędzy 6 a 11 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allele;
 - ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *STRIVE* (publikacja *Ramsey 2011*) przeprowadzone w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allele;
 - ⊕ badanie *KONNECTION* (publikacja *De Boeck 2014*) dotyczące populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną diagnozą CF z mutacją bramkowania inną niż G551D na co najmniej 1 allele genu CFTR. Badanie to składało się z 8-tygodniowej, randomizowanej, podwójnie zaślepieniej części 1 badania, którą przeprowadzono w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*) z placebo (PLC) oraz 16-tygodniowej części 2., stanowiącą fazę przedłużoną badania;
 - ⊕ eksperymentalne, otwarte, jednoramienne badanie *KIWI* (publikacja *Davies 2016*), przeprowadzone w populacji chorych w wieku od 2 do 5 lat z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allele genu CFTR. Chorzy biorący udział w badaniu *KIWI* mogli zostać włączeni do otwartej fazy przedłużonej – badania *KLIMB* (publikacja *Rosenfeld 2019*), trwającego maksymalnie 84 tyg;
 - ⊕ badanie *PERSIST* (publikacja *McKone 2014*), stanowiące otwartą fazę przedłużoną badań *ENVISION* i *STRIVE*;
 - ⊕ eksperymentalne, jednoramienne badanie *ARRIVAL* (publikacja *Rosenfeld 2018*), w którym uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku od 12 miesięcy do < 2 lat z mutacją bramkowania na co najmniej 1 allele genu CFTR.
-

We włączonych do analizy badaniach, w których porównywano 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 IWA+BSC względem PLC+BSC.

Dodatkowo, wyniki z badań *ENVISION*, *STRIVE*, *KONNECTION*, *KIWI* i *ARRIVAL* uzupełniono o dane z publikacji *EMA*³ 2012, *EMA* 2014, *EMA* 2015, *EMA* 2018 oraz *ChPL*⁴ *Kalydeco*®, a także o dane dostarczone przez Zamawiającego.

Ponadto, do analizy włączono 7 badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa była skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa IWA (ang. *real-world data* – dane rzeczywiste), tj.:

- ⊕ badania jednoramienne: badanie *GOAL* (publikacja *Rowe 2014* wraz z publikacją *McCormick 2018*) w którym uczestniczyli chorzy na CF w wieku ≥6 lat, z przynajmniej jedną mutacją G551D, badanie *Taylor-Cousar 2016* dot. chorych w wieku ≥6 lat z potwierdzoną diagnozą CF i z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR, badanie *CORK* (publikacja *Ronan 2018*) oraz badanie *Hubert 2018* przeprowadzone w populacji chorych z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR i badanie *Kirwan 2019*, dotyczące chorych w wieku ≥6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR;
- ⊕ wyniki z rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (badanie kohortowe) – publikacja *Bessonova 2018* wraz z suplementem oraz publikacja *Volkova 2019* wraz z suplementem, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu.

Badania zidentyfikowane w czasie przeglądu dotyczą szerokiego zakresu różnych mutacji genu CFTR różnych grup wiekowych. Chorzy uczestniczący w tych badaniach odpowiadają wnioskowanej populacji docelowej, dlatego też analizowaną w odnalezionych badaniach populację można uznać za reprezentatywną.

W analizie uwzględniono także dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem

³ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego

bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. *ChPL Kalydeco®*, dokument *FDA*⁵ 2019 oraz dane dla IWA zamieszczone w bazach ADRReports⁶ oraz WHO UMC⁷.

Skuteczność

Ocena skuteczności iwakافتoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

Na podstawie badania *ENVISION* wykazano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny jakości życia ocenianej na podstawie bezwzględnej zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R⁸, wypełnianego przez opiekunów w czasie 24 tygodni. Biorąc pod uwagę, iż MCID⁹ dla oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wynosi 4 punkty, różnice między grupami są istotne klinicznie dla wszystkich ocenianych parametrów, tzn. dla zmian wyników kwestionariusza wypełnianego przez opiekunów w czasie 48 tyg. oraz wypełnianego przez dzieci zarówno w czasie 24, jak i 48 tyg.

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść IWA wykazano także w odniesieniu do oceny bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1¹⁰, względnej zmiany FEV1¹¹ wyrażonej jako procent wartości należnej oraz w litrach oraz bezwzględnej zmiany wartości FEV_{25/75}¹² dla populacji ogółem. W przypadku bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 podobne wyniki obserwowano także dla większości analizowanych podgrup. Co istotne, biorąc pod uwagę, iż MCID dla wartości ppFEV1 wynosi według wybranych źródeł ≥5 punktów

⁵ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

⁶ ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

⁷ 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

⁸ ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie

⁹ ang. *minimal clinically important difference* – minimalna klinicznie istotna różnica

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

¹¹ ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

¹² inaczej FEF_{25/75}, ang. *forced expiratory volume from 25% to 75% of forced vital capacity* – natężona objętość wydechowa na poziomie od 25% do 75% natężonej pojemności życiowej

procentowych, zarówno dla populacji ogółem, jak i dla większości podgrup, różnice między grupami uznano za znamienne klinicznie.

Zarówno dla 24, jak i 48 tygodni obserwacji w badaniu *ENVISION* odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny zmiany stężenia chlorków w pocie, a także oceny zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI¹³ i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI. Ponadto, różnicę między grupami w odniesieniu do bezwzględnej zmiany BMI wyrażoną w kg/m² również uznano za istotną klinicznie, gdyż MCID dla tego punktu końcowego wynosi 0,3.

Ocena skuteczności iwakafatoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥12 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

W badaniu *STRIVE*, w ciągu 24 i 48 tyg. obserwacji odnotowano istotną statystycznie i klinicznie różnicę między grupami w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wspólne wyniki z wersji dla dzieci w wieku 12-13 lat oraz dla młodzieży i dorosłych), wskazującą na korzyść IWA.

Także w przypadku bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 w czasie 24 i 48 tyg. różnice między grupami były znamienne statystycznie i klinicznie (MCID ≥5 punktów procentowych) na korzyść grupy badanej dla populacji ogółem i większości analizowanych podgrup. Różnice znamienne statystycznie na korzyść IWA odnotowano także w przypadku oceny względnej zmiany wartości FEV1 wyrażonej w procentach oraz procentach wartości należytnej, a także dla zmiany wartości FEV1 wyrażonej w litrach. Zmiany wartości ppFEV1 od 0 do 25 punktów procentowych (zdarzenie korzystne) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a zmiany od -10 do 0 (zdarzenie niekorzystne) znamienne statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC niż IWA. Niskie wartości NNT¹⁴ świadczą o dużej sile badanej interwencji.

¹³ ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

¹⁴ 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

Po 24 oraz 48 tygodniach obserwacji w badaniu *STRIVE* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na korzyść IWA, w odniesieniu do zmiany stężenia chlorków w pocie. Dla częstości występowania wszystkich obserwowanych zmian stężeń chlorków w pocie, za wyjątkiem zakresu od -30 do -20 mmol/l (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami), różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść IWA.

W czasie 24 i 48 tyg. badania odnotowano także istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść IWA odniesieniu do oceny zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, bezwzględnej zmiany BMI, a także występowania zaostrzeń objawów płucnych, zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji i zaostrzeń objawów płucnych wymagających podania dożylnych antybiotyków w czasie 48 tyg. badania. Ponadto, w grupie IWA w porównaniu z grupą PLC odnotowano mniejszą liczbę dni, w czasie których trwały zaostrzenia objawów płucnych, konieczna była hospitalizacja, czy stosowanie dożylnych antybiotyków z powodu tych zaostrzeń. Różnice między grupami wskazane przez autorów badania były istotne statystycznie.

Ocena skuteczności iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla badania randomizowanego)

W części pierwszej badania *KONNECTION* odnotowano znamienne statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza) po 8 tygodniach leczenia. Co więcej, w grupie IWA poprawę wyniku CFQ-R wykazano już po 2 tygodniach leczenia. Ponadto, wszystkie odnotowane różnice między grupami były istotne klinicznie (MCID=4 punkty). Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść IWA odnotowano także w przypadku wybranych podgrup chorych. Ponadto, minimalna istotna klinicznie poprawa wyniku występowała w czasie 8 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej wśród chorych w grupie IWA niż w grupie PLC.

Różnica między grupami dla bezwzględnej zmiany ppFEV1 w czasie 8 tyg. była znamienne statystycznie i klinicznie na korzyść grupy badanej dla populacji ogółem i większości rozpatrywanych podgrup chorych. Także zmiany wartości ppFEV1 o $\geq 5\%$, $\geq 7,5\%$ i $\geq 10\%$,

występowały częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji

Istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na przewagę grupy badanej w odniesieniu do oceny zmiany stężenia chlorków w pocie po 8 tygodniach leczenia odnotowano w przypadku populacji ogółem i wszystkich rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych. Również wszystkie rozpatrywane kategorie odpowiedzi tj. zmiana stężenia chlorków o ≥ 5 , ≥ 10 i ≥ 20 mmol/l, występowały częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji

Różnice znamienne statystycznie wskazujące na korzyść terapii iwakaftorem odnotowano także dla bezwzględnej zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku, zmiany wartości współczynnika *z-score* dla stosunku BMI i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI, a także dla zmiany stężeń mediatorów stanu zapalnego, tj. leukocytów, interleukiny-8 i CRP¹⁵ (dane po transformacji logarytmicznej) oraz immunoglobulin (dane z i bez transformacji).

Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)

W badaniu *KIWI*, redukcję stężenia chlorków w pocie w czasie 24 tyg. obserwowano w każdej z analizowanych grup, tj. chorych stosujących IWA w dawce 50 mg co 12 godzin (IWA 50) lub 75 mg co 12 godzin (IWA 75) i/lub dla chorych z obu podgrup łącznie (IWA 50 + IWA 75), a zmiany te były znamienne statystycznie względem wartości początkowych.

W czasie 24 tygodni badania *KIWI*, łącznie u chorych przyjmujących obie dawki IWA, odnotowano znamienne statystycznie (według *p*-wartości określonych przez autorów publikacji) wzrost względem wartości początkowych dla bezwzględnej zmiany wartości współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku, a także dla bezwzględnej zmiany masy ciała, BMI i wzrostu.

¹⁵ ang. *C Reactive Protein* - białko ostrej fazy

Ogółem, zaostrzenia objawów płucnych obserwowano u 44,1% chorych z obu podgrup, 20,0% chorych stosujących IWA w dawce 50 mg oraz u 54,2% chorych leczonych IWA w dawce 75 mg. Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych obserwowano u mniej niż 17% chorych w każdej z podgrup. Z kolei, zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii wystąpiły nie częściej niż u 2 chorych ogółem.

Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badań *STRIVE* i *ENVISION*)

W badaniu *PERSIST* brali udział chorzy, którzy ukończyli kontrolowane placebo badania *STRIVE* i *ENVISION*. Chorzy stosujący PLC zostali poddani leczeniu iwakaftorem, podczas gdy chorzy leczeni iwakaftorem w dalszym ciągu go otrzymywali przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia iwakaftorem nie był krótszy niż 96 tygodni u chorych z grupy otrzymującej PLC → IWA oraz nie był krótszy niż 144 tygodnie u chorych z grupy otrzymującej IWA → IWA. W badaniu oceniano jakość życia (ocena objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R), wartość ppFEV₁, zmiany dot. masy ciała i BMI oraz zaostrzenia objawów płucnych. Wykazano trwałe efekty terapeutyczne IWA utrzymujące się przez 144 tygodnie u chorych, którzy otrzymywali czynne leczenie w badaniach *STRIVE* lub *ENVISION*. Z kolei chorzy, którzy wcześniej otrzymywali placebo, wykazywali poprawę porównywalną do poprawy obserwowanej u chorych leczonych iwakaftorem w badaniach kontrolowanych z placebo.

Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badania *KONNECTION*)

W drugiej części badania *KONNECTION* wszyscy chorzy otrzymywali iwakaftor dodatkowo przez 16 tygodni, zgodnie z zaleceniami z części pierwszej badania. U chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do terapii placebo/iwakaftor czas trwania ciągłego leczenia iwakaftorem wynosił 24 tygodnie, natomiast u chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia iwakaftor/placebo czas ten wynosił 16 tygodni. Zaobserwowano utrzymujący się korzystny efekt terapeutyczny IWA w odniesieniu do oceny jakości życia (ocena objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza)), zmian wartości ppFEV₁, stężenia chlorków w pocie, czy zmian BMI.

Ocena skuteczności iwakaftoru na podstawie badania *KLIMB* – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badania *KIWI*)

W badaniu *KLIMB* u chorych stosujących IWA przez 84 tygodnie odnotowano obniżenie stężenia chlorków w pocie. Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania *KIWI*, wynosiła w badaniu *KLIMB* 54,7 mmol/l i według informacji podanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

W badaniu odnotowano także zwiększenie wskaźnika z-score dla masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania *KIWI*. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana wskaźnika z-score dla BMI była istotna statystycznie.

W badaniu *KLIMB* w czasie 84 tygodni obserwacji chorych odnotowano wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu średnio o 56,8 $\mu\text{g/g}$. W porównaniu do wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania *KIWI*, średni wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu wynosił 128,8 $\mu\text{g/g}$ i zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana była istotna statystycznie ($p = 0,0050$). W badaniu *KLIMB* odnotowano także zmniejszenie stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu, co wskazuje na zmniejszenie stanu zapalnego trzustki.

Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)

Od 2. tygodnia badania *ARRIVAL* odnotowywano obniżenie stężenia chlorków w pocie u chorych stosujących IWA. Po 24 tygodniach terapii stężenie chlorków w pocie u dzieci, dla których dostępne były dane obniżyło się o 73,5 mmol/l (średnia). Indeks klirensu płucnego oceniono w badaniu tylko u 1 chorego u którego to wykazano poprawę tego wskaźnika o 0,41 j. względem wartości początkowej po 24 tygodniach leczenia. Po 24 tygodniach leczenia u dzieci uczestniczących w badaniu *ARRIVAL* odnotowano wzrost wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, długości ciała i wieku oraz dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku. W badaniu *ARRIVAL* obserwowano także poprawę w zakresie parametrów funkcjonowania trzustki. Zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu względem wartości

początkowych wynosiła 164,7 µg/g (średnia). Wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu obserwowano od 2. tygodnia leczenia i utrzymywał się on do tygodnia 24. Redukcja stężenia trypsynogenu względem wartości początkowych również była obserwowana już od 2. tygodnia badania i wynosiła średnio 647,1 ng/ml po 24 tygodniach leczenia, co oznacza poprawę o 56%. W zależności od zastosowanej definicji zaostrzenia objawów płucnych wystąpiły w badaniu *ARRIVAL* u 42,1%¹⁶ lub u 26,3%¹⁷ chorych.

Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych na CF ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

W badaniu *GOAL* w czasie 6 miesięcy terapii zaobserwowano znamienne statystycznie (według p-wartości wskazanej w publikacji) i klinicznie wzrost jakości życia ocenianej za pomocą wyniku otrzymanego w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R. W czasie 6 miesięcy terapii zaobserwowano także istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej za pomocą wyniku testu SNOT-20¹⁸. Według danych przedstawionych w publikacji *McCormick 2018* zmiana wyniku testu SNOT-20 zaobserwowana w domenach dotyczących problemów z nosem i zatokami oraz samopoczucia psychicznego była istotna statystycznie.

W czasie 6 miesięcy okresu obserwacji badania *GOAL* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 średnio o 6,7 punktów procentowych względem wartości początkowych (bezwzględna zmiana). Zmiana ta była istotna statystycznie (według p-wartości podanej w publikacji) i klinicznie (MCID ≥5 punktów procentowych). Odnotowano także istotną redukcję stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych o 53,8 meq/l (średnia) w trakcie 6 miesięcy trwania badania *GOAL*. Według autorów publikacji, poprawę stężenia chlorków w pocie można było wykryć już począwszy od 1. miesiąca badania. W czasie 6 miesięcy badania *GOAL* zaobserwowano znamienne statystycznie (według p-wartości podanej w publikacji) wzrost BMI i masy ciała w porównaniu do wartości początkowych. Odsetek chorych, którzy zostali poddani

¹⁶ definiowano jako zaostrzenia leczone przy pomocy doustnych, wziewnych lub dożylnych antybiotyków, spełniające co najmniej 1 z kryteriów zaostrzenia objawów płucnych w czasie od 3 dni przed antybiotykoterapią do czasu zakończenia terapii

¹⁷ definiowano jako zaostrzenia leczone przy pomocy doustnych, wziewnych lub dożylnych antybiotyków, spełniające 1 z kryteriów zaostrzenia objawów płucnych w czasie od 3 dni przed antybiotykoterapią do czasu zakończenia terapii

¹⁸ ang. *Sino-Nasal Outcome Test-20* – test składający się z 20 pytań, służący do oceny dolegliwości dotyczących nosa i zatok

hospitalizacji w czasie 6 mies. po zastosowaniu IWA zmniejszył się istotnie o 19,1% w porównaniu z odsetkiem oznaczonym w czasie 6 mies. przed zastosowaniem IWA ($p < 0,001$).

Ocena skuteczności iwakafatoru – populacja chorych na zaawansowaną CF ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

W czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *Taylor-Cousar 2016* odnotowano istotny klinicznie wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych oraz wzrost masy ciała. Zaostrzenia objawów płucnych zdefiniowane przez badacza wystąpiły u 45,5% chorych. Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji odnotowano u 22,7%, a zaostrzenia objawów płucnych wymagające dożyłnej antybiotykoterapii zaobserwowano u 27,3% chorych.

Długoterminowa ocena skuteczności iwakafatoru – populacja chorych ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badania obserwacyjne)

Na podstawie badania *CORK* w czasie 52 tygodni badania wykazano znamienne statystycznie i klinicznie wzrost jakości życia chorych w odniesieniu do oceny objawów oddechowych wg kwestionariusza CFQ-R (wersja dla nastolatków i dorosłych) oraz wybranych innych domen kwestionariusza.

W badaniu *Hubert 2018* odnotowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych) wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych (populacja ogółem) zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach terapii. Podobne wyniki obserwowano w badaniu *CORK*.

Również w przypadku oceny zmian stężenia chlorków w pocie zaobserwowano znamienne statystycznie redukcję wyniku w obu badaniach.

W czasie roku badania *CORK* zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost BMI w porównaniu do wartości początkowych. Podobne wyniki obserwowano w badaniu *Hubert 2018* po pierwszych 52 tygodniach terapii jak i po 104 tygodniach terapii IWA, przy czym istotnie statystycznie poprawy względem wartości początkowych odnotowano także w przypadku zmian w masie ciała, BMI i współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku.

W badaniach odnotowano także poprawy wyników względem wartości początkowych w odniesieniu do oceny wydolności fizycznej chorych, obecności kultur bakterii w układzie oddechowym, mediatorów stanu zapalnego, zaostrzeń objawów płucnych, wyników badań

radiologicznych, hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, czy stosowania leczenia wspomagającego.

Długoterminowa ocena skuteczności iwakafatoru – populacja chorych ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badania obserwacyjne)

Według danych podanych w publikacji *Kirwan 2019* w czasie 36 miesięcy trwania terapii IWA w grupie chorych w wieku poniżej 12 lat odnotowano poprawę wartości ppFEV1 średnio o 2,26% w przeliczeniu na 1 rok. W grupie chorych w wieku od 12 do poniżej 18 lat po rozpoczęciu terapii IWA odnotowano poprawę wartości ppFEV1 i w czasie 36 miesięcy trwania terapii IWA nie odnotowano istotnego obniżenia funkcji płuc w tej grupie wiekowej. W przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat w czasie 36 miesięcy terapii IWA wartość ppFEV1 obniżyła się średnio o 1,74% w przeliczeniu na 1 rok¹⁹. Zmiany ppFEV1 dla grupy chorych w wieku poniżej 12 r.ż. i chorych w wieku co najmniej 18 lat były istotne statystycznie (na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania). W czasie 36 miesięcy stosowania IWA, bezwzględny wzrost wartości BMI u chorych w wieku ≥ 18 lat w przeliczeniu na 1 rok wyniósł u dorosłych chorych stosujących IWA 0,28 kg/m². Zmiana ta była istotna statystycznie (zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania). W badaniu *Kirwan 2019* w czasie 36 miesięcy stosowania terapii IWA wykazano także redukcję w zakresie liczby antybiotyków stosowanych w związku z zaostrzeniem objawów płucnych, redukcję czasu trwania antybiotykoterapii, redukcję w zakresie liczby hospitalizacji i redukcję w zakresie czasu trwania hospitalizacji.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

W czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *ENVISION* w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu, ani klinicznie istotnych działań niepożądanych w odniesieniu

¹⁹ Należy zauważyć, iż u chorych w wieku ≥ 18 lat choroba trwała dłużej i mogła być bardziej zaawansowana niż w przypadku osób w wieku od 12. do poniżej 18 lat, więc spowolnienie obniżenia funkcji płuc w przypadku tych chorych może być trudne

do wyników testów laboratoryjnych. Różnice między grupami dot. częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie.

W porównaniu z grupą PLC, u chorych stosujących IWA rzadziej obserwowano kaszel, kaszel mokry, wymioty, rzęzenia oraz spadek wyników w testach czynnościowych płuc (różnica między grupami wynosiła $\geq 5\%$). Z kolei, w grupie IWA częściej niż w grupie PLC występowały ból jamy ustnej i gardła, ból głowy, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, biegunka oraz wzrost liczby eozynofiliów we krwi.

Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

W czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *STRIVE* zarówno w grupie IWA, jak i PLC nie odnotowano przypadku zgonu, ani klinicznie istotnych działań niepożądanych w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zaostrzenia objawów płucnych obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie PLC niż IWA. Istotnie statystycznie częściej w grupie IWA niż w grupie PLC obserwowano zawroty głowy oraz wysypkę. Z kolei, istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących PLC niż IWA występowały zaostrzenia objawów płucnych oraz spadek wyników w testach czynnościowych płuc.

Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

W części pierwszej badania *KONNECTION* w czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu (w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w przypadku ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych / zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, które odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. U większości chorych odnotowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

Ponadto, średnia zmiana aktywności AIAT (aminotransferaza alaninowa) i stężenia bilirubiny całkowitej była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. Zmiana stężenia gamma-glutamylu transferazy była zaś znamienne statystycznie większa w grupie PLC niż

w grupie IWA. W przypadku pozostałych ocenianych parametrów funkcjonowania wątroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)

W badaniu *KIWI* w czasie 24 tygodni nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano tylko 1 ciężkie działanie niepożądane u chorego przyjmującego IWA w dawce 50 mg. Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem odnotowano u ok. 32% chorych łącznie – u 8 chorych z grupy IWA 75 oraz u 3 chorych z grupy IWA 50. Z kolei, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 6 chorych (po 3 chorych z podgrupy IWA 50 i IWA 75). Zdarzenia niepożądane odnotowano u 97,1% chorych z obu podgrup – u wszystkich chorych przyjmujących IWA w dawce 50 mg oraz u 95,8% chorych stosujących IWA w dawce 75 mg. Najczęściej występowały zdarzenia o charakterze zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub związanych z układem oddechowym. Większość z nich, jak wskazują autorzy badania, miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i występowała z podobną częstością w obu podgrupach.

Średnie zmiany aktywności AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) oraz stężenia bilirubiny całkowitej były podobne w podgrupie IWA 50 oraz IWA 75. Jedynie w przypadku zmiany aktywności AlAT i zmiany stężenia gamma-glutamyl transferazy odnotowano spadek aktywności w grupie IWA 50 oraz wzrost w grupie IWA 75. Ponadto, stężenie fosfaty zasadowej uległo wyższej redukcji w podgrupie IWA 50.

Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania G551D oraz mutacją inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badań *STRIVE* i *ENVISION*, wyniki dla fazy przedłużonej badania *KONNECTION*)

Ogółem, w czasie 144 tygodni badania *PERSIST* iwakaftor był dobrze tolerowany. Nie zaobserwowano nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii. Podobnie, w czasie fazy przedłużonej badania *KONNECTION* profil bezpieczeństwa IWA był zbliżony z obserwowanym w części pierwszej badania.

Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru na podstawie badania *KLIMB* – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badania *KIWI*)

W czasie 84 tygodni obserwacji chorych w badaniu *KLIMB*, ciężkie działania niepożądane odnotowano jedynie u pojedynczych chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w badaniu ogółem u 11 (33,3%) chorych (odnotowano łącznie wystąpienie 21 zdarzeń).

W badaniu *KLIMB* zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem wystąpiły u wszystkich 33 chorych, w tym u 9 chorych stosujących IWA w dawce 50 mg i 24 chorych stosujących IWA w dawce 75 mg. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych uczestniczących w badaniu *KLIMB* najczęściej występowały: kaszel (72,7% chorych ogółem), wzrost aktywności AIAT lub AspAT w trakcie leczenia od 1 do 3 x powyżej GGN (48,5% chorych ogółem), wymioty i gorączka (każde u 39,4% chorych ogółem), zaostrzenie objawów płucnych i wzrost aktywności AIAT lub AspAT >3 razy powyżej GGN (każde u 30,3% chorych ogółem).

Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru – populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)

W badaniu *ARRIVAL* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane wystąpiły u 7 (36,8%) chorych stosujących IWA, a ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu łącznie u 2 (10,5%) chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 94,7% chorych uczestniczących w badaniu *ARRIVAL*. Jak wskazują autorzy badania w większości miały one jednak łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i nie były one lub było mało prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. Najczęściej w badaniu występowały kaszel (73,7% chorych), gorączka i wzrost aktywności AspAT >GGN²⁰ (po 36,8% chorych) oraz wyciek z nosa i wzrost aktywności AIAT >GGN (po 31,6%) chorych.

Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru – populacja chorych na zaawansowaną CF ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

W czasie 24 tyg. badania *Taylor-Cousar 2016* odnotowano 3 zgony. Przyczyną wszystkich zgonów były zaostrzenia objawów płucnych (początek zaostrzeń odnotowano w dniu 11., 26. lub 80. od przyjęcia pierwszej dawki IWA), niezwiązane (w opinii badacza) z badanym lekiem.

²⁰ górna granica normy

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31,8% chorych, a zdarzenia niepożądane u 38 (86,4%) chorych. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane były zgodne z tymi, których wystąpienia można się było spodziewać u chorych z zaawansowaną chorobą płuc. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym były zaostrzenia objawów płucnych u 19 (43,2%) chorych.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

W czasie 104 tygodni badania *Hubert 2018* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ani przeszczepu płuc. Łącznie w badaniu odnotowano 34 zdarzenia niepożądane u 21 chorych.

U chorych nie odnotowano wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Liczba czerwonych krwinek pozostała na stałym poziomie, a w przypadku białych krwinek i płytek krwi wykazano istotne obniżenie ich liczby. Zmiany te nie były jednak istotne klinicznie. Stężenie białka CRP obniżało się istotnie tylko w czasie pierwszego roku terapii.

Częstości występowania niewydolności trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą pozostały na stałym poziomie w trakcie trwania badania. Stężenie hemoglobiny glikowanej nie zmieniło się istotnie statystycznie względem wartości początkowych w czasie trwania badania.

Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru względem BSC – dane z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru chorych na CF (badanie obserwacyjne)

Na podstawie publikacji *Bessonova 2018* wykazano, że stosowanie iwakaftoru jest związane z występowaniem korzystnych wyników w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. redukcja ryzyka zgonów, czy przeszczepień narządów.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bessonova 2018*, odnotowano istotne statystycznie i klinicznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii iwakaftorem w porównaniu z BSC odnośnie zmian w funkcjonowaniu płuc ocenianych na podstawie zmian wartości ppFEV1 w okresie 2-3 lat. Dane przedstawione na podstawie publikacji *Volkova 2019* także wskazują, iż w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych i chorych z Wielkiej Brytanii po odpowiednio 5 i 4 latach obserwacji, funkcje płuc zostały lepiej zachowane w przypadku chorych stosujących IWA niż w przypadku grupy kontrolnej. Różnica między grupami w obu podgrupach chorych była istotna statystycznie, na korzyść badanej interwencji.

Jak wskazano w publikacji *Volkova 2019*, wśród chorych z Wielkiej Brytanii, średnia zmiana BMI względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej IWA przez 4 lata niż w grupie otrzymującej BSC. Także w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych średnia zmiana BMI względem wartości początkowych była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych (poniżej i powyżej 18 r.ż.).

Jak wskazano w publikacji *Bessonova 2018*, wśród chorych z Wielkiej Brytanii odnotowano niższą liczbę zgonów u chorych stosujących IWA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. U chorych ze Stanów Zjednoczonych, w 2014 r. odnotowano znamienne statystycznie mniejszą liczbę zgonów u chorych stosujących IWA w porównaniu z grupą kontrolną. Jak wskazują autorzy badania, najczęstszą przyczyną zgonu w grupie IWA były przyczyny oddechowe / sercowo-oddechowe (6 z 8 odnotowanych zgonów), co jest spójne z przyczynami występowania zgonów w ogólnej populacji chorych na CF.

W obu podgrupach tj. zarówno w grupie chorych ze Stanów Zjednoczonych jak i chorych z Wielkiej Brytanii, odnotowano mniejszą liczbę przeszczepień narządów w grupie IWA niż w grupie kontrolnej. Różnica ta była znamienne statystycznie jedynie u chorych ze Stanów Zjednoczonych.

W badaniu oceniano także zaostrzenia objawów płucnych – ważny punkt końcowy, który wskazuje na pogorszenie funkcji płuc, będący czynnikiem predykcyjnym śmiertelności u chorych na CF. W publikacji *Bessonova 2018*, po okresie obserwacji wynoszącym 2-3 lata, zaostrzenia objawów płucnych zaobserwowano u znamienne statystycznie niższej liczby chorych z grupy leczonej IWA niż u chorych nieleczonych tym lekiem. Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji *Volkova 2019*, po odpowiednio 4 i 5 latach obserwacji u chorych z Wielkiej Brytanii i chorych ze Stanów Zjednoczonych stosujących IWA, częstość występowania zaostrzeń płucnych także była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Niskie wartości parametru NNT (tj. odpowiednio 4 i 6) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Co istotne, u chorych stosujących iwakafator odnotowano znamienne statystycznie niższą częstość występowania hospitalizacji w porównaniu z BSC (zarówno w publikacji *Bessonova 2018*, jak i w publikacji *Volkova 2019*).

Jak wskazano w publikacji *Bessonova 2018*, w badaniu wykazano także zmniejszenie obecności bakterii w układzie oddechowym oraz mniejszą liczbę powikłań CF w grupie IWA niż w grupie BSC w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych i z Wielkiej Brytanii. Dane zaprezentowane w publikacji *Volkova 2019* wskazują, iż zarówno w grupie chorych z Wielkiej Brytanii, jak i chorych ze Stanów Zjednoczonych, zakażenie bakteriami ze szczepu *Pseudomonas aeruginosa* występowało, w czasie odpowiednio 4 i 5 lat obserwacji chorych, istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących IWA niż w grupie otrzymującej BSC.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[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]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W *ChPL Kalydeco*® zamieszczono informacje, że stosowanie IWA może być związane ze zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT, czy występowaniem zaćmy. Ponadto, iwakaftor może wchodzić w interakcje z induktorami CYP3A²¹, dlatego ich równoczesne stosowanie nie jest wskazane. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból i zawroty głowy, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, ból brzucha, biegunkę, zwiększoną aktywność aminotransferaz, wysypkę, czy obecność bakterii w płwocinie.

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

WNIOSKI

Mukowiscydoza jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, wielonarządową chorobą, stanowiącą istotny problem kliniczny. Postępujący charakter choroby prowadzi do przedwczesnej śmierci chorych, dla których obecnie nie jest dostępne leczenie przyczynowe. Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego* objawy kliniczne mukowiscydozy są wielonarządowe i obejmują m.in. objawy ze strony układu oddechowego i pokarmowego. W zaostrzeniu 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.

²¹ cytochrom P450

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 zaostrzeń, związanych z ryzykiem utraty życia, jak również świadomość braku dostępu do skutecznej terapii mogą wywoływać u chorego nasilenie lęku, czy zaburzenia adaptacyjne. Terapie dostępne dla chorych w Polsce nie wpływają na przyczynę choroby, a jedynie łagodzą jej objawy lub działają na choroby towarzyszące / powikłania CF. W związku z tym u chorych z mukowiscydozą istnieje wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie na skuteczne terapie, które wpływają na przyczynę choroby a nie tylko łagodzą objawy mukowiscydozy.

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego należy podkreślić, że choroba 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.**

Iwakafator, będący modulatorem białka CFTR, **jest pierwszym zarejestrowanym lekiem działającym na przyczynę choroby.** Lek ten zwiększa aktywność niesprawnych kanałów jonów chlorkowych u chorych z mutacjami G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R lub R117H. Powoduje to normalizację transportu jonów chlorkowych przez kanały, dzięki czemu produkowany w komórkach wydzielniczych śluz jest mniej gęsty, co powoduje złagodzenie objawów choroby. **Biorąc pod uwagę, iż mukowiscydoza należy do grupy chorób rzadkich, jej przebieg jest progresywny,**

a charakter nieuleczalny, jak również udokumentowaną skuteczność kliniczną analizowanego leku, produkt leczniczy Kalydeco®, ze względu na innowacyjny mechanizm działania, ma priorytetowe znaczenie dla chorych na mukowiscydozę i tak samo powinien być traktowany przez decydentów w całym procesie podejmowanie decyzji refundacyjnej.

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo iwakaftoru względem BSC u chorych na CF. Dodatkowo w raporcie uwzględniono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IWA z eksperymentalnych badań jednoramiennych i badań obserwacyjnych oraz wyniki fazy przedłużonej badań randomizowanych. W raporcie przedstawiono także wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru względem BSC na podstawie danych z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru chorych na CF. Przedstawiono także dodatkową ocenę bezpieczeństwa IWA. Badania zidentyfikowane w czasie przeglądu dotyczą szerokiego zakresu różnych mutacji genu CFTR różnych grup wiekowych. Chorzy uczestniczący w tych badaniach odpowiadają wnioskowanej populacji docelowej, dlatego też analizowaną w odnalezionych badaniach populację uznano za reprezentatywną.

Analiza skuteczności IWA względem PLC wykazała znamienne przewagę iwakaftoru dla kluczowych efektów zdrowotnych: poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany FEV1, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała i BMI czy częstości występowania zaostrzeń płucnych i hospitalizacji.

Dane dotyczące skuteczności praktycznej (ang. *real-world data* – dane rzeczywiste) pochodzące z badań obserwacyjnych stanowią ważne uzupełnienie wyników dot. terapii 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 iwakaftoru, który spowolnia progresję mukowiscydozy i zmniejsza powikłania choroby, umożliwiając chorym uzyskanie lepszych wyników w zakresie przeżycia i poprawę jakości życia.

Pierwszorzędowym 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 dotyczących skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowy punkt

końcowy powinna stanowić właśnie ocena FEV1. 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 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 IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, należy stwierdzić, że profil bezpieczeństwa iwakaftoru jest akceptowalny (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych oraz innowacyjnego mechanizmu działania iwakaftoru, faktu, iż mukowiscydoza jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że IWA ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii).

Biorąc pod uwagę skuteczność terapii 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 Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.**

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*) [28] celem analizy klinicznej dla leku Kalydeco® (IWA, iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy (zwlóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z mutacją 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* 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.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3]*, 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 [28]* oraz zasadami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0. [15].

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 złożenie 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* [9], 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, URPLW MiPB 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 (iwakaftor). 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

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

pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL²³).

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 i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych Medical Subject Headings (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i EmTree – Tool oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów MeSH czy Emtree – Tool w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, iż synonimów poszukiwano także w zasobach internetowych, przez co ich liczba może być większa niż wyszukana wyłącznie za pomocą słowników haseł przedmiotowych.

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.

²³ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²⁴ 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.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z mukowiscydozą w wieku 12 miesięcy i starsi, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Komentarz: uwzględniano jedynie publikacje, w których wskazano dokładnie mutacje występujące u chorych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> (ChPL) Kalydeco® [5]: <ul style="list-style-type: none"> • dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg: iwakaftor podawany doustnie w postaci tabletek w dawce 150 mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg); • dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg: iwakaftor podawany doustnie w postaci granulatu zawierającego 50 mg (dzieci o masie ciała od ≥7 kg do <14 kg) lub 75 mg (dzieci o masie ciała ≥14 kg do <25 kg) co 12 godzin (całkowita dawka dobową odpowiednio 100 lub 150 mg). Dawkowanie i sposób podawania zgodny z <i>ChPL</i> Kalydeco®.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, 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.

²⁴ 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

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 692 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 11 przeglądów systematycznych (*Habib 2019* [37], *Skilton 2019* [44], *CFF*²⁵ 2018 wraz z suplementem [43], *McColley 2016* [38], *Quon 2016* [42], *CADTH*²⁶ 2015 [35], *Patel 2015* [40], *McColley 2014* [39], *Whiting 2014* [45], *Deeks 2013* [36] i *Pettit 2012* [41]) 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 ocena ich jakości w skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) w rozdziale 7.5. Pomimo że w niniejszej analizie klinicznej 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 nie później niż w listopadzie 2018 r., dlatego przeglądy te 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.

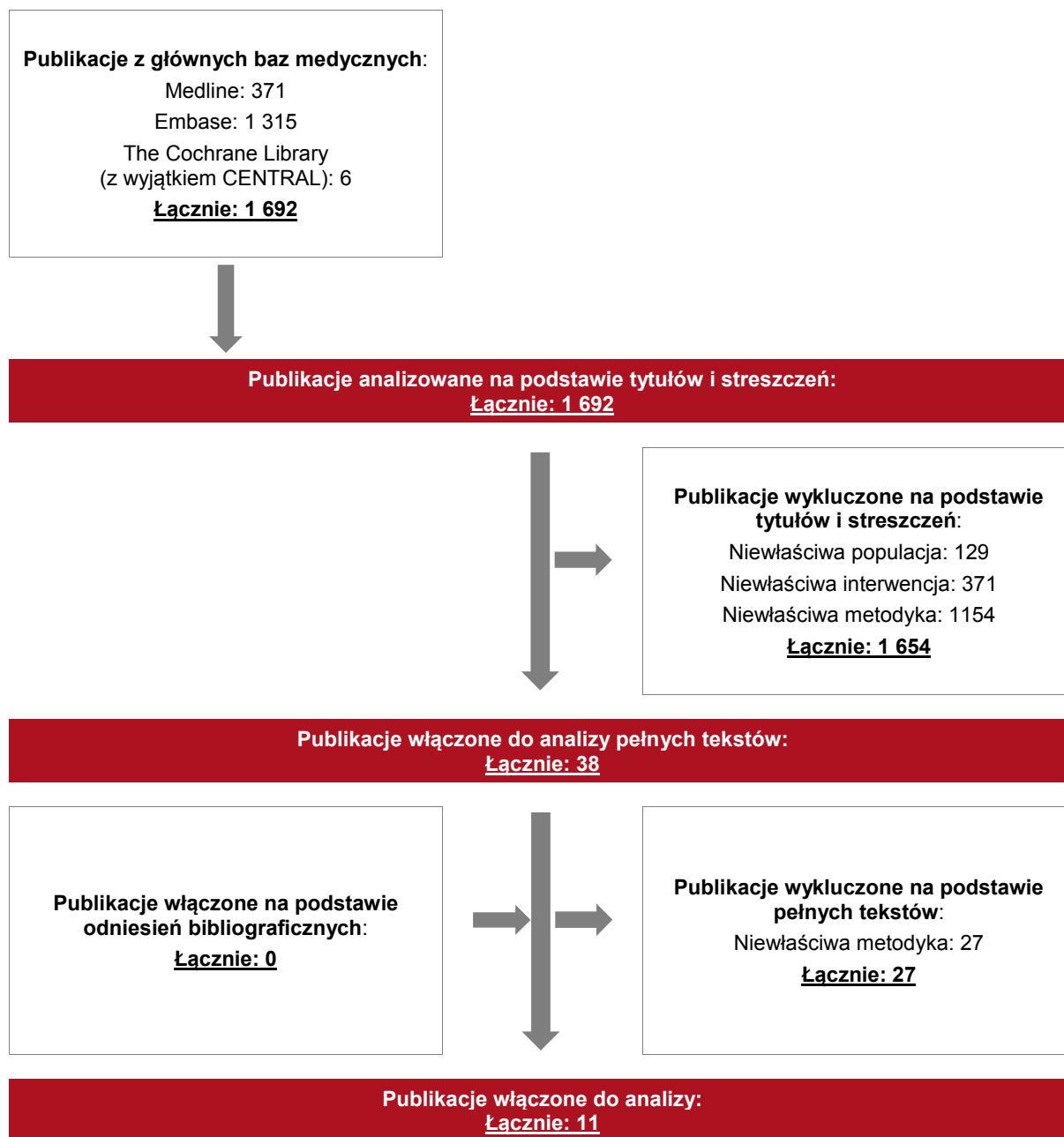
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁷ (Rysunek 1) [Rysunek 1] [19]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami 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.

²⁵ ang. *Cystic Fibrosis Foundation* – amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy

²⁶ ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

²⁷ 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 iwakafatoru 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	<p>Chorzy z mukowiscydozą w wieku 12 miesięcy i starsi, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.</p> <p>Komentarz: uwzględniano jedynie publikacje, w których wskazano dokładnie mutacje występujące u chorych.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<p>Zgodnie z <i>ChPL Kalydeco</i>® [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg: iwakaftor podawany doustnie w postaci tabletek w dawce 150 mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg); • dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg: iwakaftor podawany doustnie w postaci granulatu zawierającego 50 mg (dzieci o masie ciała od ≥7 kg do <14 kg) lub 75 mg (dzieci o masie ciała ≥14 kg do <25 kg) co 12 godzin (całkowita dawka dobową odpowiednio 100 lub 150 mg). <p>Dawkowanie i sposób podawania zgodny z <i>ChPL Kalydeco</i>®.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego 	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>patogenu);</p> <ul style="list-style-type: none"> * 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; * 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>, 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 FEV1²⁸ lub – w populacji pediatrycznej – LCI²⁹; * 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, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Komentarz: okres obserwacji dla odpowiednich punktów końcowych powinien być odpowiednio długi, aby umożliwić prawidłową ocenę wyniku, zgodnie z wytycznymi EMA [11]. Do analizy nie zostaną także włączone publikacje przedstawiające dane dla zbyt krótkiego okresu obserwacji (względem zalecanego przez EMA³⁰).</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</p>

²⁸ ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

²⁹ ang. *lung clearance index* – indeks klirensu płuc

³⁰ 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)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków, analizy <i>post-hoc</i> .
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) ³¹ .	
	Badania przeprowadzone z udziałem ponad 10 chorych w grupie w przypadku badań z grupą kontrolną lub ponad 30 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, 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

³¹ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora; nie włączano pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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 2 055 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono łącznie 112 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 937 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnych 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 26 publikacji.

Do analizy włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *ENVISION* (publikacja *Davies 2013*) wraz z suplementem [52] dotyczące populacji chorych w wieku pomiędzy 6 a 11 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu;
- ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *STRIVE* (publikacja *Ramsey 2011*) wraz z suplementem i protokołem badania [64] przeprowadzone w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu;

- ⊕ badanie *KONNECTION* (publikacja *De Boeck 2014* wraz z suplementem [53]) dotyczące populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną diagnozą CF z mutacją bramkowania inną niż G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR. Badanie to składało się z 8-tygodniowej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej części 1 badania, którą przeprowadzono w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*) z placebo (PLC) oraz 16-tygodniowej części 2., stanowiącą fazę przedłużoną badania. Wyniki dla oceny skuteczności dla maksymalnego okresu obserwacji – 104 tygodni badania – przedstawiono w załączniku w rozdziale 7.1, w ramach uzupełnienia analizy [26] (wyniki pochodzą z bazy *clinicaltrials.gov*, nie zostały opublikowane w pełnym tekście, z tego powodu nie zostały uwzględnione w głównej części analizy, ani na diagramie PRISMA);
- ⊕ eksperymentalne, otwarte, jednoramienne badanie *KIWI* (publikacja *Davies 2016*) wraz z suplementem [51], przeprowadzone w populacji chorych w wieku od 2-5 lat z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR. Chorzy biorący udział w badaniu *KIWI* mogli zostać włączeni do otwartej fazy przedłużonej – badania *KLIMB*, trwającego maksymalnie 84 tyg. Wyniki dla tego badania przedstawiono na podstawie publikacji *Rosenfeld 2019* [66] oraz, w ramach uzupełnienia analizy, na podstawie danych z bazy *clinicaltrials.gov* [25];
- ⊕ badanie *PERSIST* (publikacja *McKone 2014*) wraz z suplementem [62], stanowiące otwartą fazę przedłużoną badań *ENVISION* i *STRIVE*;
- ⊕ eksperymentalne, jednoramienne badanie *ARRIVAL* (publikacja *Rosenfeld 2018* wraz z suplementem [66] i korektą [49]), w którym uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku od 12 miesięcy do <2 lat z mutacją bramkowania na co najmniej 1 allelu genu CFTR³².

Dodatkowo, wyniki z badań *ENVISION*, *STRIVE*, *KONNECTION* oraz *KIWI* i *ARRIVAL* uzupełniono o dane z publikacji *EMA 2012* [57], *EMA 2014* [55], *EMA 2015* [56], *EMA 2018* [54] oraz *ChPL Kalydeco*® [48], a także o dane dostarczone przez Zamawiającego [49].

Ponadto, do analizy włączono 7 badań obserwacyjnych, tj.:

³² Zgodnie z kryteriami włączenia do raportu włączano badania jednoramienne w których uczestniczyło ponad 30 chorych. Wyniki badania *ARRIVAL* przedstawiono dla 19 chorych, ale zdecydowano o przedstawieniu w raporcie wyników tego badania, gdyż jest to jedyne, opublikowane źródło danych dla chorych na CF w wieku od 12. do <24 m.ż., stosujących IWA

- ⊕ badania jednoramienne: badanie *GOAL* (publikacja *Rowe 2014* wraz z suplementem [68] i publikacją *McCormick 2018* [61]) w którym uczestniczyli chorzy na CF w wieku ≥ 6 lat, z przynajmniej jedną mutacją G551D, badanie *Taylor-Cousar 2016* [69] dot. chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną diagnozą CF i z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR, badanie *CORK* (publikacja *Ronan 2018*) wraz z suplementem [65], badanie *Hubert 2018* wraz z suplementem [59] przeprowadzone w populacji chorych z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR i badanie *Kirwan 2019* wraz z suplementem [60], dotyczące chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR;
- ⊕ wyniki z rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (badanie kohortowe) – publikacja *Bessonova 2018* wraz z suplementem [47] oraz publikacja *Volkova 2019* wraz z suplementem [70], mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu (PASS, ang. *post-authorisation safety study*).

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) jest węższa od wskazania rejestracyjnego i obejmuje:

- ⊕ w przypadku leku w postaci tabletek zawierających 150 mg iwakaftoru – chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;
- ⊕ w przypadku leku w postaci granulatu zawierającego iwakaftor w dawce 50 mg lub 75 mg – dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze oraz o masie ciała od 7 kg do mniej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Populacja wnioskowana zawiera się w populacji zarejestrowanej dla produktu leczniczego Kalydeco®.

Badania zidentyfikowane w czasie przeglądu dotyczą szerokiego zakresu różnych mutacji genu CFTR różnych grup wiekowych. Chorzy uczestniczący w tych badaniach odpowiadają wnioskowanej populacji docelowej, dlatego też analizowaną w odnalezionych badaniach populację można uznać za reprezentatywną.

We włączonych do analizy badaniach, w których porównywano 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 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:

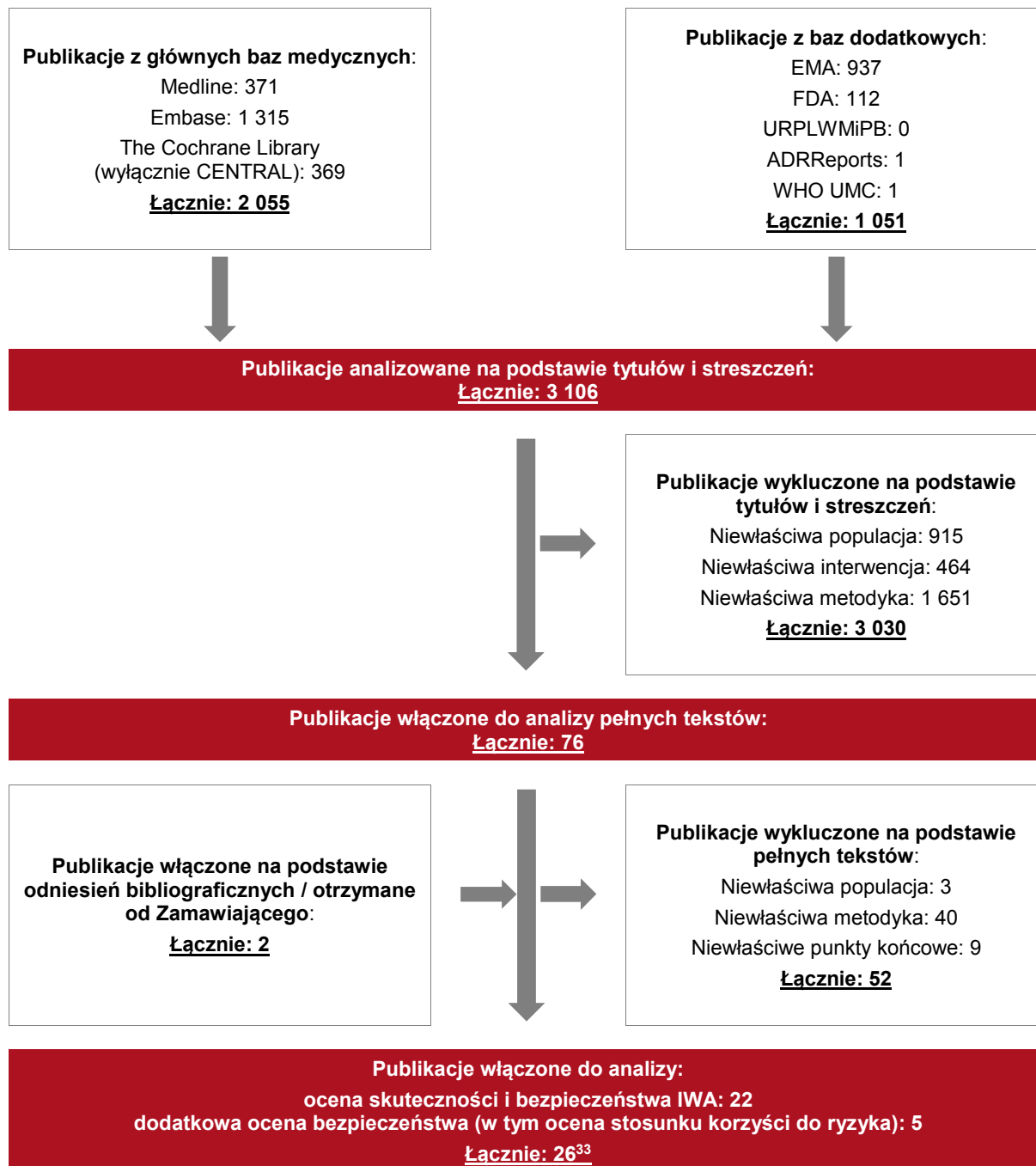
- ⊕ 1 publikację EMA [48];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [46];
- ⊕ 1 wpis w bazie WHO UMC [71];
- ⊕ 1 publikację FDA [58].

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) [63], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa IWA.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 10 publikacji opisujących nieopublikowane badania kliniczne, w tym 4 z zakończoną rekrutacją chorych, 1 badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 3 badania w fazie rekrutacji chorych, 1 badanie zakończone z powodu zbyt małej liczby włączonych chorych a także jedno badanie dot. zezwolenia na dopuszczenie IWA do obrotu. 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



³³ Łączna liczba publikacji nie sumuje się, gdyż *ChPL Kalydeco*® 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) [29]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 162 i Tabela 163).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [17]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [34], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [24]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 164 i Tabela 166).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [15]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 167).

3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 11 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: *Habib 2019, Skilton 2019, CFF 2018, McColley 2016, Quon 2016, CADTH 2015, Patel 2015, McColley 2014, Whiting 2014, Deeks 2013 i Pettit 2012*.

Sześć spośród odnalezionych przeglądów systematycznych uzyskało 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook, tj. publikacje *Skilton 2019, CFF 2018, CADTH 2015, Patel 2015, Whiting 2014 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 *Habib 2019, Skilton 2019, CFF 2018 i Patel 2015* 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 charakteryzują się one niską lub bardzo niską jakością (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.5).

Cel odnalezionych przeglądów dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR (w tym IWA) w terapii chorych na CF. Autorzy odnalezionych przeglądów jednoznacznie wskazują na wykazane w badaniach klinicznych korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem terapii IWA u chorych na CF z jedną z mutacji genu CFTR. Korzyści te obejmują m.in. poprawę czynności płuc mierzoną za pomocą parametru FEV1, zmniejszenie zaostrzeń płucnych i poprawę stanu odżywienia chorych. Autorzy przeglądu *McColley 2014* wskazują we wnioskach, iż wpływ terapii IWA na funkcje płuc, masę ciała i zaostrzenia płucne jest związany z przeżyciem chorych sugerując, że terapia tym lekiem może przedłużać oczekiwaną długość życia chorych na CF. W przeglądzie tym podkreślono także, że IWA jest pierwszą terapią układową wpływającą na przyczynę rozwoju CF i wykazuje znaczące korzyści terapeutyczne w porównaniu z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, które leczą jedynie objawy choroby. Według autorów odnalezionych przeglądów ogółem profil bezpieczeństwa IWA jest akceptowalny.

Autorzy m.in. przeglądu *CADTH 2015* wskazują ponadto, iż dostępne wyniki otwartych badań w fazie przedłużonej sugerują utrzymującą się skuteczność terapii IWA w odniesieniu do ppFEV1³⁴, CFQ-R³⁵ (domena oddechowa), masy ciała i BMI³⁶. Nie odnotowano w tych badaniach także dodatkowych zagrożeń w odniesieniu do bezpieczeństwa leczenia.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w poniższej tabeli.

³⁴ ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second* – przewidywana nasiloną objętość wydechu w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach

³⁵ ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie

³⁶ ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

Tabela 3.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Habib 2019	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska	Wyszukiwanie prowadzono od 1 stycznia 2005 r. do 31 marca 2018 roku. Przeszukiwano: bazę Medline, Embase, stronę czasopisma ACP, zakładkę CENTRAL, zakładkę dotyczącą przeglądów systematycznych i rejestr dot. metodologii w bazie Cochrane, bazę DARE, HTA i bazę NHS dotyczącą analizy ekonomicznej. Wykonano także przegląd rejestrów badań klinicznych EMA, NIH i WHO.	Ocena wpływu modulatorów genu CFTR na funkcje płuc i inne istotne klinicznie wyniki tj. zaostrzenia płucne, hospitalizacje, objawy oddechowe, stan odżywienia i zdarzenia niepożądane, u chorych z mukowiscydozą.	Do analizy włączono m.in. badania <i>ENVISION</i> i <i>STRIVE</i> , w których stosowano IWA u chorych na CF. Wyniki randomizowanych badań klinicznych, kontrolowanych PLC wskazują, iż IWA u chorych z mutacją G551D jest bezpieczną opcją terapeutyczną i wykazuje znaczną korzyść kliniczną w porównaniu do PLC, a obserwowany efekt jest większy niż w przypadku modulatorów genu CFTR w innych genotypach mukowiscydozy. Spośród wszystkich ocenianych modulatorów genu CFTR, u chorych z mutacją G551D otrzymujących IWA odnotowano największą redukcję ryzyka wystąpienia zaostrzeń płucnych w porównaniu do PLC. U chorych z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu leczonych IWA, odnotowano także redukcję ryzyka wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji (ale różnica względem PLC nie była istotna statystycznie). W porównaniu do PLC poprawa wyniku w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R była zbliżona u chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D stosujących IWA. W zakresie parametrów dotyczących stanu odżywienia wykazano u chorych w wieku ≥ 6 lat stosujących IWA, istotną poprawę w zakresie masy ciała w porównaniu do PLC. Modulatory genu CFTR były ogólnie dobrze tolerowane w porównaniu do placebo. U chorych stosujących IWA częściej jednak niż w grupie PLC występował wzrost stężenia AIAT $>8x$ GGN oraz wzrost stężenia AIAT lub AspAT $>3x$ GGN.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Skilton 2019	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska	Data ostatniego przeszukiwania: 21 listopada 2018 r. Przeszukiwanie prowadzono w rejestrze badań klinicznych dla mukowiscydozy w bazie Cochrane. Przeszukano także listy bibliograficzne odpowiednich publikacji, przeglądów i rejestry badań klinicznych w internecie.	Ocena wpływu leków oddziałujących na gen CFTR, na klinicznie istotne wyniki u dzieci i dorosłych z mukowiscydozą.	Do analizy włączono m.in. badania <i>ENVISION</i> i <i>STRIVE</i> , w których stosowano IWA u chorych na CF. W obu badaniach III fazy uczestniczyli chorzy z mutacją G551D. Wyniki tych badań wskazują na istotny klinicznie wpływ terapii IWA stosowanej przez 24 i 48 tygodni u dorosłych i dzieci (od 6 r.ż.) chorych na CF. W badaniach nie raportowano przypadków zgonu. Zarówno w grupie dzieci jak i osób dorosłych wykazano korzystny wpływ IWA na funkcjonowanie płuc. W przypadku osób dorosłych raportowano także wyższe wyniki dotyczące jakości życia (domena dotycząca układu oddechowego). W przypadku chorych stosujących PLC częściej zgłaszano kaszel i epizody pogorszenia funkcji płuc. Wśród chorych otrzymujących IWA częściej niż w grupie PLC zgłaszano natomiast zawroty głowy. Częstości przerwania lub opóźnienia w podaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych były zbliżone w obu grupach. Ciężkie zaostrzenia objawów płucnych częściej występowały u chorych stosujących PLC niż IWA. U dorosłych stosujących IWA, rzadziej występowała konieczność hospitalizacji i rzadziej stosowano antybiotykoterapię w przypadku zaostrzenia. Wzrost masy ciała wykazano zarówno u dzieci jak i dorosłych stosujących IWA. W przypadku terapii IWA odnotowano większą całkowitą zmianę FEV1 niż w grupie PLC. Stężenie jonów chlorkowych w grupie stosującej IWA obniżyło się po 24 tygodniach i po 48 tygodniach terapii.
CFF 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Wyszukiwanie przeprowadzono w kwietniu 2016 r. i zaktualizowano je we wrześniu 2017 r. Bazy: Ovid, EMBASE, PubMed, Cochrane Library Scopus i Google Scholar	Przygotowanie zaleceń opartych na dowodach odnośnie zastosowania terapii z wykorzystaniem modulatorów CFTR w	Do analizy włączono m.in. badanie <i>KONNECTION</i> , w którym stosowano IWA u chorych na CF. Zgodnie z wynikami badania <i>KONNECTION</i> absolutna średnia zmiana ppFEV1 uległa poprawie wśród chorych

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			różnych populacjach chorych na CF.	stosujących IWA (13,76; 95% CI ³⁷ = 13,11; 14,41). Jakość życia, mierzona za pomocą domeny dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R zwiększyła się powyżej najmniejszej istotnej klinicznie różnicy wynoszącej 4,0 (12,82; 95% CI = 11,81; 13,83). Stan odżywienia mierzony za pomocą BMI również uległ poprawie u chorych stosujących IWA (MD ³⁸ : 0,66 kg/m ² i 95% CI = 0,44; 0,88). Względne ryzyko zaostrzeń u chorych stosujących IWA uległo obniżeniu, ale różnica nie była istotna statystycznie (RR ³⁹ = 0,80; 95% CI = 0,37; 1,70). Poprawę w zakresie ppFEV1, wyniku CFQ-R i BMI odnotowano u wszystkich chorych, z wyjątkiem chorych z mutacją G970R. Stężenie chlorków w pocie również obniżyło się u wszystkich chorych, z wyjątkiem chorych z mutacją G970R. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły rzadziej wśród chorych stosujących IWA, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.
McColley 2016	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Brak danych na temat daty wyszukiwania. Bazy: PubMed	Ocena bezpieczeństwa IWA u chorych na CF.	<u>Do analizy włączono m.in. 3 badania III fazy, w których stosowano IWA u chorych na CF (KONNECTION, ENVISION, STRIVE).</u> Skuteczność terapii IWA w leczeniu chorych na CF wykazano zarówno w badaniach klinicznych jak i w badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu. Korzyści obejmują poprawę czynności płuc, zmniejszenie zaostrzeń płucnych i poprawę stanu odżywienia. Profil bezpieczeństwa IWA jest korzystny i ogólnie sugeruje, iż korzyści przewyższają ryzyko. Monitorowanie czynności

³⁷ ang. *confidence interval* – przedział ufności

³⁸ ang. *mean difference* – różnica średnich

³⁹ ang. *relative risk* – ryzyko względne

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>wątroby jest zalecane z powodu wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u chorych stosujących IWA i sporadycznie cięższych zaburzeń czynności wątroby zgłaszanych w badaniach klinicznych. Rozwój zaćmy może dotyczyć dzieci w wieku <12 lat, stosujących IWA, ale poziom ryzyka nie został jeszcze w pełni określony. Istnieje możliwość interakcji leków, które należy ocenić, przepisując iwakaftor.</p>
<p><i>Quon 2016</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Wyszukiwanie prowadzono od 1 stycznia 2005 r. do 15 lipca 2015 r. Bazy: PubMed Przeszukiwano także odniesienia bibliograficzne do włączonych badań i istotnych artykułów.</p>	<p>Aktualizacja wiedzy nt. struktury i funkcjonowania CFTR ze szczególnym uwzględnieniem terapii celowanej będącej w fazie rozwoju.</p>	<p><u>Do analizy włączono m.in. badania STRIVE, ENVISION, KIWI, PERSIST, GOAL i KONNECTION.</u></p> <p>Wyniki badania RCT⁴⁰ (STRIVE) wskazują na zasadność stosowania IWA u chorych w wieku ≥12 lat z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR. W badaniu tym wykazano m.in. korzystny wpływ terapii IWA w odniesieniu do parametru FEV1. Zbliżone wyniki uzyskano także w innym badaniu RCT (KONNECTION) prowadzonym u dzieci w wieku 6-11 lat, u których występowała mutacja G551D i łagodniejsza postać choroby płuc. Na podstawie wyników tych badań terapia IWA została dopuszczona do stosowania u chorych na CF od 6 lat z co najmniej 1 mutacją genu CFTR (m.in. G551D). Wyniki jednoramiennego, otwartego badania klinicznego trwającego 24 tygodnie, w którym oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę IWA u chorych w wieku 2-5 lat zostały już przedstawione. Z wyjątkiem zaburzeń dotyczących aktywności enzymów wątrobowych, IWA w dawce 50 mg i 75 mg podawany co 12 godzin, został uznany za terapię bezpieczną, a farmakokinetyka IWA w tej grupie chorych była zbliżona do tej obserwowanej u</p>

⁴⁰ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				osób w starszym wieku. Wykazano także korzystny wpływ IWA na poprawę stężenia jonów chlorkowych w pocie, masę ciała czy BMI. W rezultacie IWA został dopuszczony do stosowania u chorych na CF od 2 lat.
CADTH 2015	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Wyszukiwanie zakończono 14 lipca 2014 roku (aktualizacja przed spotkaniem Kanadyjskiego Komitetu Ekspertów ds. leków w listopadzie 2014 r.) Bazy: MEDLINE: Ovid; Embase przez Ovid i PubMed, Przeszukiwano również szarą literaturę	Ocena korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem IWA w dawce 150 mg u chorych na CF w wieku od 6 lat, u których występuje jedna z mutacji genu CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R lub G970R.	<p><u>Do przeglądu włączono badania III fazy, w których stosowano IWA u chorych na CF (KONNECTION, ENVISION, STRIVE).</u></p> <p>W porównaniu do PLC, IWA wykazał spójną, istotną statystycznie i klinicznie poprawę w ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 8 tygodni badania KONNECTION i w czasie 24 tygodni i 48 tygodni badań STRIVE oraz ENVISION. Największy efekt był obserwowany, gdy IWA był stosowany w ramach terapii dodanej do stabilnego schematu leczenia CF. Dla IWA wykazano także istotną statystycznie i klinicznie poprawę w raportowanych przez chorego objawach ze strony układu oddechowego (mierzone za pomocą kwestionariusza CFQ-R w badaniu KONNECTION i STRIVE). We wszystkich 3 badaniach wykazano istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała w grupie IWA niż w grupie PLC. Nie wykazano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do zaostrzeń choroby wymagających hospitalizacji.</p> <p>Leczenie IWA było związane z kilkoma ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi i kilkoma zdarzeniami prowadzącymi do przerwania leczenia W związku z podwyższonym ryzykiem wzrostu stężenia enzymów wątrobowych u chorych z analizowanej populacji zaleca się monitorowanie stężenia tych enzymów przed leczeniem i w jego trakcie. Brak jest danych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo IWA względem PLC w czasie dłuższym niż 48 tygodni, ale wyniki otwartych badań w fazie przedłużonej sugerują utrzymującą się skuteczność terapii IWA w odniesieniu do</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				ppFEV1, CFQ-R (domena oddechowa), masy ciała i BMI Nie odnotowano w tych badaniach także dodatkowych zagrożeń w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii.
<i>Patel 2015</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość	Wyszukiwanie zakończono 5 marca 2015 r. Bazy: Cochrane (CENTRAL), Medline, Embase, ręczne przeszukiwanie czasopism i abstraktów konferencyjnych, przeszukiwano także pozycje bibliograficzne istotnych artykułów i przeglądów oraz rejestry badań klinicznych. 6 lutego 2014 roku przeszukiwano także rejestry <i>EU Clinical Trials Register, clinicaltrials.gov (USClinicalTrialsRegister)</i> i <i>The International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i> .	Ocena wpływu modulatorów CFTR na klinicznie istotne wyniki u dzieci i dorosłych z mukowiscydozą.	<u>Do przeglądu włączono m.in. 3 badania RCT, trwające od 28 do 48 tygodni, w których przeprowadzono porównawczą ocenę IWA vs PLC u chorych z mutacją G551D (badanie 101, ENVISION i STRIVE).</u> W obu badaniach III fazy wykazano istotny klinicznie wpływ IWA na wyniki leczenia chorych po 24 i 48 tygodniach, udowadniając zasadność stosowania tej terapii u dzieci (od 6 lat) i dorosłych chorych na CF z mutacją genu G551D. Brak jest natomiast dowodów wskazujących na zasadność stosowania IWA u chorych z mutacją F508del. Badania kliniczne dotyczące zastosowania IWA u chorych z innymi mutacjami są obecnie przeprowadzane.
<i>McColley 2014</i>	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Brak danych na temat daty wyszukiwania. Bazy: Medline, strona internetowa <i>US National Institutes of Health clinical trials</i>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii IWA u chorych na CF.	<u>Do przeglądu włączono 3 badania RCT, w których przeprowadzono porównawczą ocenę IWA vs PLC u chorych z mutacją G551D (badanie 101, ENVISION i STRIVE).</u> Wykazano skuteczność monoterapii IWA u chorych z mutacją G551D oraz u chorych z innymi mutacjami genu CFTR. Terapia IWA ma ogromny potencjał w zakresie skutecznej terapii spersonalizowanej u chorych na CF. Jej wpływ na funkcje płuc, masę ciała i zaostżenia płucne jest związany z przeżyciem chorych, sugerując, że terapia tym lekiem może przedłużyć oczekiwaną długość życia chorych.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>IWA jest pierwszą terapią układową wpływającą na przyczynę rozwoju CF i wykazuje znaczące korzyści terapeutyczne w porównaniu z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, które leczą jedynie objawy choroby.</p> <p>Prowadzone są również badania dla terapii skojarzonej IWA + LUM (lumakaftor) u chorych z mutacją F508del.</p>
<i>Whiting 2014</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: niska jakość</p>	<p>Przeszukiwanie prowadzono do lipca 2012 roku Bazy: 10 medycznych baz danych, w tym MEDLINE i EMBASE</p>	<p>Ocena efektywności klinicznej i kosztowej IWA u chorych na CF w wieku ≥ 6 lat, u których występuje mutacja G551D.</p>	<p><u>Do przeglądu włączono 3 badania RCT: 1 przeprowadzone u chorych w wieku ≥ 12 lat, 1 RCT u dzieci (6-11 lat) oraz 1 otwarte badanie fazy przedłużonej (badania STRIVE, ENVISION i PERSIST).</u></p> <p>Terapia IWA wiąże się z istotną statystycznie względem PLC poprawą funkcji płuc mierzoną za pomocą parametru FEV1. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy w podgrupach. Dla IWA wykazano także istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie zaostrzeń choroby, masy ciała i stężenia jonów chlorkowych w pocie porównaniu do PLC. Korzystne wyniki wykazano także w badaniu fazy przedłużonej. Zdarzenia niepożądane miały niewielki stopień nasilenia i porównywalną częstość występowania w obu grupach terapeutycznych.</p>
<i>Deeks 2013</i>	<p>Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Przeszukiwano bazę MEDLINE (od roku 1946) i bazę EMBASE (od roku 1996) (ostatnia aktualizacja 23 sierpnia 2013 roku), pozycje bibliograficzne z opublikowanych artykułów, rejestry badań klinicznych / bazy danych i strony internetowe.</p>	<p>Zastosowanie IWA u chorych na mukowiscydozę.</p>	<p><u>Do przeglądu włączono badania STRIVE, ENVISION i PERSIST.</u></p> <p>W poprawnie zaprojektowanych, 48-tygodniowych badaniach klinicznych u chorych w wieku 6-11 lat (ENVISION) lub ≥ 12 lat (STRIVE) wykazano, że u chorych na CF terapia IWA poprawia funkcjonowanie płuc w porównaniu do PLC. Istotną statystycznie poprawę względem PLC wykazano także w odniesieniu do innych parametrów m.in. zaostrzeń płucnych (STRIVE) i masy ciała (STRIVE i ENVISION). W trwającym badaniu w fazie przedłużonej, wykazano, że korzystny wpływ IWA utrzymuje się do 96 tygodni. Terapia IWA była ogólnie</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				dobrze tolerowana, a stosowanie się chorych do zaleceń było wysokie (90% – dla wziewnych antybiotyków adherencja chorych kształtuje się według danych literaturowych na poziomie 31-53%).
Pettit 2012	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	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.	Ocena modulatorów genu CFTR w leczeniu mukowiscydozy.	Do przeglądu włączono: <i>badanie 101, STRIVE, ENVISION i PERSIST</i> w których przeprowadzono porównawczą ocenę IWA vs PLC u chorych z mutacją G551D. IWA powoduje istotną redukcję stężenia jonów chlorkowych w pocie oraz istotną poprawę funkcji płuc u chorych z mutacją G551D. Wyniki badań wskazują także, iż terapia IWA + LUM jest obiecującą opcją terapeutyczną u chorych z mutacją F508del.

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 3 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie – badanie *ENVISION*, *STRIVE* i *KONNECTION* (część 1.), w których porównywano IWA względem PLC. We wszystkich badaniach zastosowano podejście *superiority* do testowanej hipotezy badawczej i zostały one zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych, odnoszących się do terapii, zaprezentowanej w Wytycznych AOTMiT. Wiarygodność badania *STRIVE* oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną spośród 5 możliwych do uzyskania punktów, natomiast badania *ENVISION* i *KONNECTION* (cz. 1.) oceniono na 3 z 5 punktów. Punkty odjęto za brak opisu metody randomizacji i zaślepienia.

Ponadto, do analizy zostało włączone także: eksperymentalne badanie jednoramienne *KIWI* wraz z badaniem *KLIMB* stanowiącym przedłużenie badania *KIWI* oraz włączono przedłużenia badań randomizowanych – badania *PERSIST* i cz. 2. badania *KONNECTION*. W raporcie uwzględniono także eksperymentalne badanie jednoramienne *ARRIVAL*⁴¹. Badania te zaliczono do kategorii IID według klasyfikacji AOTMiT. Badania oceniono wg skali NICE na 7 z 8 maksymalnie możliwych do uzyskania punktów, ze względu na brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno.

W analizie uwzględniono także badania obserwacyjne jednoramienne, tj. badania *GOAL*, *Taylor-Cousar 2016*, *CORK* i *Hubert 2018* oraz badanie obserwacyjne kohortowe – rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (publikacja *Bessonova 2018* i publikacja *Volkova 2019*), w którym IWA porównywano względem BSC. W raporcie uwzględniono także retrospektywne badanie jednoramienne *Kirwan 2019*, w którym uczestniczyli chorzy na CF w wieku od 6 do 56 lat, u których stwierdzono obecność przynajmniej jednej mutacji G551D. W przypadku badania *GOAL*, *Taylor-Cousar 2016*, *CORK*, *Hubert 2018* i *Kirwan 2019* w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego rodzaju badań, w związku z czym ocena jest niemożliwa, natomiast badanie rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych zaliczono do kategorii IIID. Badania *Taylor-Cousar 2016* i

⁴¹ Badanie to składało się z 2 części – w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę IWA w czasie 4 dni, natomiast w części B analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IWA w czasie 24 tyg. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z części B badania

CORK oceniono według skali NICE na 6 z 8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz brak danych na temat liczby ośrodków / badanie jednoośrodkowe), a *Hubert 2018*, *Kirwan 2019* i *GOAL* na 7 na 8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno). Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych oceniono według skali NOS dla badań kohortowych na 4, 2 i 3 gwiazdki odpowiednio za dobór próby, porównywalność i punkt końcowy.

Okres obserwacji w badaniach eksperymentalnych z komparatorem wynosił od 8 tygodni (w cz. 1. badania *KONNECTION*) do 48 tygodni (badania *STRIVE* i *ENVISION*). W badaniu *KIWI* okres obserwacji wynosił 24 tyg. W badaniu *KLIMB* okres obserwacji wynosił 84 tygodnie. W przedłużeniach badań randomizowanych czas raportowania wynosił co najmniej 96 tyg. (badanie *PERSIST*). W badaniu *ARRIVAL* okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. W jednoramiennych badaniach obserwacyjnych okres obserwacji wynosił od 24 tyg. w badaniu *Taylor-Cousar 2016*, do 36 mies. w badaniu *Kirwan 2019*. W publikacji *Bessonova 2018* obserwację chorych prowadzono do 104 tyg. (rejestr chorych z Wielkiej Brytanii) lub 156 tyg. (rejestr chorych ze Stanów Zjednoczonych), a w publikacji *Volkova 2019* przez 4 lata (208 tyg.) – rejestr chorych z Wielkiej Brytanii i 5 lat (260 tyg.) – rejestr chorych ze Stanów Zjednoczonych.

Populacja chorych na CF w badaniach była zróżnicowana. Do badania *ENVISION* włączono chorych w wieku pomiędzy 6 a 11 lat z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu. W badaniu *STRIVE* uwzględniono chorych z ww. mutacjami, jednak w wieku co najmniej 12 lat. Badanie *KONNECTION* obejmowało chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania inną niż G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR. Z kolei w badaniu *KIWI* i badaniu *KLIMB*⁴² brali udział chorzy w wieku od 2-5 lat z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR. W badaniu *ARRIVAL* uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku od 12 miesięcy do <2 lat z mutacją bramkowania na co najmniej 1 allelu genu CFTR. Do obserwacyjnych badań jednoramiennych włączano chorych z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR (w przypadku badań *Taylor-Cousar 2016*, *GOAL*, *Kirwan 2019* i *CORK* – chorzy ≥ 6 lat). W publikacji *Bessonova 2018* i publikacji *Volkova 2019* uwzględniało wyniki dla chorych,

⁴² do badania włączono dzieci, które ukończyły 24.-tyg., jednoramiennie, otwarte badanie *KIWI* (część B badania)

których dane uwzględniono w rejestrze fundacji zajmującej się terapią chorych na CF w Stanach Zjednoczonych oraz w rejestrze chorych na CF z Wielkiej Brytanii.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.6).

Tabela 4.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ENVISION (Davies 2013)	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe; IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak szczegółowego opisu metody randomizacji i zaślepienia)	48 tyg.	Chorzy pomiędzy 6 a 11 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu	Grupa badana (IWA): N ⁴³ =26 Grupa kontrolna (PLC): N=26	IWA	PLC
						Uwagi: W obu grupach chorzy mogli kontynuować leczenie wspomagające z wyjątkiem roztworu hipertonicznej soli fizjologicznej	
STRIVE (Ramsey 2011)	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy; IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 5/5	48 tyg.	Chorzy ≥12 lat ze zdiagnozowaną CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu	Grupa badana (IWA): N= 83 Grupa kontrolna (PLC): N=78	IWA	PLC
						Uwagi: W obu grupach chorzy mogli kontynuować leczenie wspomagające z wyjątkiem roztworu hipertonicznej soli fizjologicznej. U części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych	
KONNECTION (De Boeck 2014)	Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowym 2-częściowe: 8-tygodniowa cz. 1., randomizowana, podwójnie zaślepiona, w schemacie krzyżowym	Skala Jadad (dot. części 1. badania): 3/5 (brak opisu metody)	część 1. – 8 tyg.; część 2. – 24 tyg.	Chorzy ≥6 lat z potwierdzoną diagnozą CF z mutacją bramkowania inną niż G551D	Grupa badana (IWA → PLC): N= 20	IWA	PLC
						Uwagi:	

⁴³ liczba chorych w grupie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	(ang. <i>cross-over</i>) z PLC oraz 16-tygodniowa cz. 2., stanowiąca fazę przedłużoną badania (następowała po upływie okresu wymywania (ang. <i>wash-out</i>) wynoszącego 4 do 8 tygodni); część 1. – IIA; część 2. – IID; część 1. – <i>superiority</i> ; część 2. – n/d.	randomizacji i zaślepienia); Skala NICE (dot. części 2. badania): 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)		na co najmniej 1 allelu genu CFTR	Grupa kontrolna (PLC → IWA): N=19	U części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych	
<i>KIWI (Davies 2016)</i>	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe, 2-częściowe: 4-dniowa część A dotyczyła oceny farmakokinetyki i krótkoterminowego bezpieczeństwa IWA, natomiast 24-tygodniowa część B oceniała bezpieczeństwo i farmakodynamikę IWA; IID	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	część A – 4 dni; część B – 24 tyg.	Chorzy od 2-5 lat z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR	Grupa badana (IWA): N=34	IWA	Uwagi: 1 chory, u którego początkowe stężenie elastazy-1 w stolcu wynosiło >500 µg/g (górną granicę oznaczalności) miał mutację Gly551Asp/Arg117His i nie otrzymał suplementacji enzymami trzustki. U części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych
<i>KLIMB (Rosenfeld 2019, NCT01946412)</i>	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe (badanie stanowiło przedłużenie badania <i>KIWI</i>) Klasyfikacja AOTMiT: IID	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	do 84 tyg.	Dzieci, które ukończyły 24.-tyg., jednoramienne, otwarte badanie <i>KIWI</i> (część B badania).	Grupa badana (IWA): N=33	IWA podawano co 12 godzin, w dawce dobranej odpowiednio do masy ciała chorego (50 mg dla chorych o masie ciała <14 kg i 75 mg dla chorych o masie ciała ≥14 kg) w postaci granulatu w kapsułkach.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Chorzy którzy osiągnęli 6 r.ż. w czasie badania <i>KLIMB</i> otrzymali IWA w tabletkach w dawce 150 mg co 12 godzin.	
PERSIST (McKone 2014)	Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe Badanie stanowiło przedłużenie badań <i>STRIVE</i> oraz <i>ENVISION</i> ; IID	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Nie krótszy niż 96 tygodni u chorych z grupy otrzymującej PLC → IWA oraz nie krótszy niż 144 tygodnie u chorych z grupy otrzymującej IWA → IWA	Chorzy, którzy ukończyli 48 tyg. badania <i>STRIVE</i> lub <i>ENVISION</i> , z mutacją Gly551Asp genu CFTR na co najmniej 1 allelu	Chorzy z badania <i>STRIVE</i> : Grupa badana (PLC → IWA): N=67 Grupa kontrolna (IWA → IWA): N=77; Chorzy z badania <i>ENVISION</i> : Grupa badana (PLC → IWA): N=22 Grupa kontrolna (IWA → IWA): N=26	IWA	Uwagi: dozwolone było stosowanie hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	Eksperymentalne, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe ⁴⁴ . Klasyfikacja AOTMiT: IID.	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).	Część A: 4 dni; Część B: 24 tygodnie.	Dzieci chore na CF w wieku od 12 mies. do <2 lat z mutacją bramkowania na co najmniej 1	N=19 chorych	<u>IWA</u> w postaci granulatu w dawce: ⊕ 50 mg co 12 godzin – chorzy o masie ciała 7 do <14 kg; ⊕ 75 mg co 12 godzin – chorzy o masie ciała ≥14 do <25 kg.	

⁴⁴ Badanie 2-częściowe: część A: 4-dniowa ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa IWA; część B: 24-tygodniowa ocena m.in. skuteczności i bezpieczeństwa IWA. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z części B badania

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				allelu genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D).		Lek podawano doustnie po zmieszaniu z 5 ml miękkiego pokarmu lub płynu z posiłkiem zawierającym tłuszcz***.	
						Leczenie wspomagające: w trakcie badania chorzy przyjmowali m.in. antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych.	
GOAL (Rowe 2014)	Jednoramiennie, obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wielośrodkowe ⁴⁵ ; Klasyfikacja AOTMiT: n/o ⁴⁶ ; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania)	Do 6 mies.	Chorzy na CF w wieku 6 lat i starsi, u których stwierdzono obecność przynajmniej jednej mutacji G551D.	Grupa badana: N= 151	IWA Chorzy otrzymywali IWA w latach 2012-2013 r. po zatwierdzeniu IWA przez FDA do stosowania w badanej populacji w Stanach Zjednoczonych.	
Taylor-Cousar 2016	Obserwacyjne, jednoramiennie, prospektywne, otwarte (badanie przeprowadzone w ramach EAP);	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz brak danych)	24 tyg.	Chorzy ≥6 lat z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR	Grupa badana (IWA:) N=44	IWA Uwagi: w trakcie terapii chorzy mogli stosować m.in. antybiotyki	

⁴⁵ W ramach badania GOAL wykonano także 4 badania dodatkowe mające na celu: oznaczenie klirensu śluzowo-rzęskowego, wyznaczenie profilu pH żołądkowo-jelitowego, dokonanie oceny stanu zapalnego w płwocinie i obecności w niej mikroorganizmów, oznaczenie wskaźnika wydzielania β-adrenergicznego w pocie. Wyniki dla tych 4 badań dodatkowych nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie z uwagi na rodzaj analizowanych punktów końcowych oraz fakt, iż w badaniach tych analizę przedstawiono dla nie więcej niż 21 chorych z badania GOAL. Zgodnie z kryteriami włączenia w przypadku badań jednoramiennych do analizy włączano badania, w których uczestniczyło ponad 30 chorych

⁴⁶ w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa	na temat liczby ośrodków)				dożylne (w przypadku zaostrzenia objawów płucnych)	
CORK (Ronan 2018)	Obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe; w klasyfikacji AOTMiT 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)	12 miesięcy (52 tyg.)	Chorzy ≥6 lat ze zdiagnozowaną CF, z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR	Grupa badana (IWA): N=33	IWA*	Uwagi: u części chorych zastosowano antybiotyki dożylne w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych
Hubert 2018	Obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, 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)	Od roku (52 tyg.) do maksymalnie 2 lat (104 tyg.)	Chorzy na CF leczeni z mutacją Gly551Asp na co najmniej 1 allelu genu CFTR	Grupa badana (IWA): N=57	IWA*	Uwagi: w trakcie terapii chorzy mogli stosować m.in. antybiotyki dożylne i doustne, enzymy trzustkowe, dornazę alfa, doustne suplementy, hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej, wziewne leki rozszerzające ostrzela i kortykosteroidy
Kirwan 2019	Obserwacyjne, retrospektywne ⁴⁷ , kohortowe,	Skala NICE: 7/8	do 36 mies.	Chorzy na CF w wieku od 6 do 56 lat, u których stwierdzono obecność	Grupa badana: N= 80	IWA	Uwagi: chorzy mogli przyjmować m.in. antybiotyki dożylne oraz

⁴⁷ W badaniu wykorzystano retrospektywnie zbierane dane dla chorych na CF w Irlandii w ramach rejestru CFRI (ang. *CF Registry of Ireland* – rejestr chorych na mukowiscydozę w Irlandii)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	wieloośrodkowe, jednoramienne ⁴⁸ Klasyfikacja AOTMiT: n/o ⁴⁹ ;			przynajmniej jednej mutacji G551D i dla których dostępne były dane w CFRI		doustne w przypadku zaostżeń objawów płucnych.	
Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (publikacja <i>Bessonova 2018</i> i <i>Volkova 2019</i>)	Obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, międzynarodowe (badanie PASS; rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych); IIID; <i>Superiority</i> .	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **, Punkt końcowy: ***	<i>Bessonova 2018</i> : 2 lata (104 tyg.) – rejestr chorych z Wielkiej Brytanii i 3 lata (156 tyg.) – rejestr chorych ze Stanów Zjednoczonych ⁵⁰ ; <i>Volkova 2019</i> : 4 lata (208 tyg.) –	Chorzy na CF, których dane uwzględniono w rejestrze fundacji zajmującej się terapią chorych na CF w Stanach Zjednoczonych oraz w rejestrze chorych na CF z Wielkiej Brytanii ⁵¹	<i>Bessonova 2018</i> Grupa chorych z USA: Grupa badana (IWA): N=1256 Grupa kontrolna (BSC): N=6200; Grupa chorych z UK:	IWA*	BSC**
						Uwagi: u części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostżeń objawów płucnych (u chorych z Wielkiej Brytanii zaostżenia objawów płucnych definiowano jako konieczność zastosowania dożylnej antybiotykoterapii w domu lub w szpitalu)	

⁴⁸ W badaniu przedstawiono wyniki dla grupy 80 chorych stosujących IWA do 36 miesięcy przed rozpoczęcia terapii i po 36 miesiącach terapii. Z uwagi na kryteria włączenia do analizy oraz fakt, iż dane dotyczące charakterystyki chorych i terapii stosowanych przed rozpoczęciem terapii IWA nie zostały podane w publikacji *Kirwan 2019*, dane dotyczące okresu do 36 miesięcy przed rozpoczęciem terapii IWA nie zostały uwzględnione w raporcie

⁴⁹ w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, retrospektywnego

⁵⁰ docelowo czas trwania badania określono na 5 lat, natomiast w publikacji *Bessonova 2018* wyniki przedstawiono dla okresu od 2014 r. (odpowiednio 2 i 3 lata od wprowadzenia IWA na rynek brytyjski i amerykański)

⁵¹ *Bessonova 2018*: kohorta chorych stosujących IWA w każdym rejestrze obejmowała wszystkich chorych z co najmniej jednym zapisem dot. stosowania leku w 2014 r. (zarówno rozpoczynających leczenie w 2014 r. jak i w trakcie terapii rozpoczętej przed 2014 r.); *Volkova 2019*: kohorta IWA obejmowała wszystkich chorych, którzy zastosowali IWA w pierwszym roku kalendarzowym rynkowej dostępności IWA (2012 rok w Stanach Zjednoczonych i 2013 rok w Wielkiej Brytanii), dla których dane zbierano prospektywnie, chorych nadal stosujących leczenie, żyjących i bez utraconego okresu obserwacji oraz bez wykonanego przeszczepienia płuc w 2016 roku. Kohorta komparatora obejmowała chorych, którzy nie zastosowali IWA w pierwszym roku kalendarzowym rynkowej dostępności IWA, dla których dane zbierano prospektywnie, żyjących i bez utraconego okresu obserwacji, bez wykonanego przeszczepienia płuc i u których nie rozpoczęto stosowania modulatora CFTR w 2016 roku

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			rejestr chorych z Wielkiej Brytanii i 5 lat (260 tyg.) – rejestr chorych ze Stanów Zjednoczonych;		Grupa badana (IWA): N=411 Grupa kontrolna (BSC): N=2069 <u>Volkova 2019</u> Grupa chorych z USA: Grupa badana (IWA): N=635 Grupa kontrolna (BSC): N=1874; Grupa chorych z UK: Grupa badana (IWA): N=247 Grupa kontrolna (BSC): N=1230		

*w badaniu nie podano 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 zgodnie z *ChPL Kalydeco*®

**autorzy badania nie przedstawili danych dotyczących terapii stosowanej w ramieniu komparatora, uznano że chorzy Ci mogli stosować BSC, gdyż mukowiscydoza należy do chorób, których terapia, oparta chociażby na najlepszym leczeniu wspomagającym, jest konieczna w celu umożliwienia prawidłowego funkcjonowania chorych

***wszystkie dzieci przyjęły w całości dawki IWA i zaakceptowały go pod kątem walorów smakowych

3.7.2. Punkty końcowe

W analizie przedstawiono punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa 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 – oceniana na podstawie kwestionariusza CFQ-R, CFRSD⁵² i SNOT-20⁵³;
- ⊕ wartość FEV1 – na podstawie badań spirometrycznych oceniano m.in. zmianę wartości ppFEV1, czy częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanych przez chorych zmian wartości ppFEV1;
- ⊕ indeks klirensu płucnego – oceniano w badaniu *ARRIVAL*;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie – oceniano zmiany stężenia chlorków w pocie czy częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanych przez chorych zmian stężeń chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała, BMI i wzrost – oceniano wartości bezwzględne, jak i wyrażone w postaci *z-score*;
- ⊕ wydolność fizyczna – oceniana wyłącznie w badaniu *CORK* na podstawie zmodyfikowanego wahadłowego testu chodu;
- ⊕ obecność kultur bakterii w układzie oddechowym – oceniana w badaniach *ARRIVAL*, *GOAL*, *CORK*, *Volkova 2019* i *Hubert 2018*;
- ⊕ mediatory stanu zapalnego – oceniano zmiany stężenia mediatorów stanu zapalnego we krwi;
- ⊕ parametry oceny funkcjonowania trzustki – oceniano zmiany stężeń tych parametrów – w badaniu *Hubert 2018* – w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano parametry dotyczące funkcji trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych – oceniano częstość występowania, czas do wystąpienia, czy czas trwania zaostrzeń objawów płucnych;

⁵² ang. *Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary* - dziennik objawów związanych z układem oddechowym w przebiegu mukowiscydozy

⁵³ ang. *Sino-Nasal Outcome Test-20* – test składający się z 20 pytań, służący do oceny dolegliwości dotyczących nosa i zatok

- ⊕ wyniki badań radiologicznych – oceniane w badaniach *CORK* i *Hubert 2018*;
- ⊕ hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne – w badaniu *Hubert 2018* i *Kirwan 2019* oceniano liczby hospitalizacji i/lub wizyt ambulatoryjnych;
- ⊕ leczenie wspomagające – w badaniu *Hubert 2018* i *Kirwan 2019* oceniano liczbę leków stosowanych w ramach terapii wspomagającej;
- ⊕ profil bezpieczeństwa – przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zgonu, zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych (w tym ciężkich i o ciężkim stopniu nasilenia) oraz zmian parametrów laboratoryjnych.

W przypadku punktów końcowych przedstawionych w postaci danych ciągłych, w raporcie przedstawiono zmianę wyniku względem wartości początkowych, a w przypadku braku takich danych w publikacji prezentowano średnią wartość po zakończeniu leczenia⁵⁴. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe [16].

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 bezpieczeństwa, gdyż jak wskazano w *ChPL Kalydeco®*, „Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży. Jest on również podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów”.

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 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

⁵⁴ W przypadku badania *ARRIVAL*, z uwagi na niewielką liczbę dostępnych danych, uwzględniono zarówno wartość średnią po 24. tyg. leczenia jak i średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych

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 [11].

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).

Tabela 5.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla IWA

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Jakość życia – CFQ-R	STRIVE (Ramsey 2011)	<p>Samodzielnej oceny jakości życia dot. objawów ze strony układu oddechowego dokonano na podstawie wyników dla domeny dot. układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R. Kwestionariusz ten stanowi specyficzne narzędzie do oceny jakości życia u chorych na CF. Chorzy wypełniali kwestionariusz przed podaniem badanego leku i każdą inną oceną podczas danej wizyty. Zastosowano odpowiednie wersje CFQ-R dla dorosłych/młodzieży lub dzieci. Wyniki dla domeny dot. objawów ze strony układu oddechowego obliczono sumując wyniki z wszystkich wersji kwestionariuszy. Kwestionariusz zawiera pytania, na które odpowiada się w 4-stopniowej skali Likerta. Wyniki w poszczególnych domenach są obliczane i standaryzowane i mogą wahać się od 0 do 100 punktów.</p> <p>Ocena bezwzględnej zmiany wyniku dot. objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R w czasie 24 i 48 tygodni stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>	Wyższy punktacja w kwestionariuszu CFQ-R oznacza wyższą jakość życia chorego.	Ocena jakości życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy w terapii chorych na CF. MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica) wynosi 4 punkty.
	ENVISION (Davies 2013)	<p>Jakość życia dot. objawów ze strony układu oddechowego oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (opisany powyżej). Dla dzieci w wieku 6-11 lat kwestionariusz był wypełniany przez badacza (forma wywiadu z chorym), natomiast wersję kwestionariusza dla dorosłych wypełniali opiekunowie/rodzice.</p> <p>Oceny dokonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 8., a następnie co 8 tyg. aż do 48. tyg. badania.</p> <p>Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci) w czasie 24 i 48 tygodni stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PERSIST (McKone 2014)	<p>Jakość życia dot. objawów ze strony układu oddechowego oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (opisany powyżej).</p> <p>Oceny dokonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 12., a następnie co 12 tyg. aż do 96. tyg. badania (lub wcześniejszego zakończenia badania przez chorego).</p> <p>Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		
	KONNECTION (De Boeck 2014)	<p>Jakość życia dot. objawów ze strony układu oddechowego oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (opisany powyżej).</p> <p>Ocena bezwzględnej zmiany wyniku objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w części 1. badania (zmiany w czasie 8 tygodni) i 2. badania (zmiany w czasie 24 tygodni).</p>		
	GOAL (Rowe 2014)	<p>Oceny dokonywano poprzez uzupełnienie przez chorego wskazanej domeny kwestionariusza CFQ-R.</p> <p>Oceny liczby punktów uzyskanych w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania.</p> <p>Oceny liczby punktów uzyskanych w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R w badaniu skriningowym oraz całkowitej zmiany liczby punktów uzyskanych w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R w 6. mies. badania względem wartości otrzymanej w badaniu skriningowym dokonano w następujących podgrupach wiekowych chorych: 6-11 lat, 12-17 lat oraz ≥18 lat.</p>		
	CORK (Ronan 2018)	<p>Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza CFQ-R (opisany powyżej) dla następujących domen: objawy ze strony układu oddechowego, zachowania związane z jedzeniem, funkcjonowanie fizyczne, witalność, stan emocjonalny, ograniczenia związane z</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>leczeniem, postrzeganie stanu zdrowia, wygląd ciała, masa ciała, funkcjonowanie układu pokarmowego (obie wersje kwestionariusza). Dodatkowo, w wersji kwestionariusza dla nastolatków i dorosłych oceniano funkcjonowanie społeczne i role społeczne, a wersji dla opiekunów i rodziców oceniano domenę związaną ze szkołą. Kwestionariusz wypełniali chorzy w wieku ≥ 14 lat lub rodzice opiekunowie chorych w wieku 6-14 lat.</p> <p>Oceny dokonywano co 3 mies.</p>		
Jakość życia – CFRSD	GOAL (Rowe 2014)	<p>Oceny nasilenia objawów oddechowych dokonywano poprzez uzupełnienie wskazanego kwestionariusza CFRSD.</p> <p>Ocenę wykonano w 1., 3. i 6. mies. badania.</p>	<p>Poprawa wyniku kwestionariusza CFRSD świadczy o poprawie stanu chorego i większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Poprawa wyniku osiągniętego w skali CFRSD oznacza obniżenie nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
Jakość życia – SNOT-20	GOAL (Rowe 2014, McCormick 2018)	<p>Oceny dokonywano poprzez uzupełnienie przez chorego testu SNOT-20, który służy do oceny jakości życia związanej z chorobą zatokową u chorych na CF.</p> <p>W ramach testu SNOT-20 ocenia się 4 domeny: problemy z nosem, samopoczucie psychiczne, problemy ze snem, problemy z uchem/twarzą. Test dzieli się na 2 zestawy 10. pytań. Pierwsze 10 pytań zawartych w teście dotyczy objawów fizycznych, podzielonych na objawy dotyczące nosa (potrzeba wydmuchania nosa, kichanie, katar, drenaż w przestrzeni między jamą nosową a gardłem, gęsta wydzielina z nosa) oraz ucha/twarzy (uczucie zatkania w uszach, zawroty głowy, ból ucha, ból/ucisk twarzy). Drugie 10 pytań dotyczy oceny jakości życia w zakresie objawów dotyczących snu (trudność w zasypianiu, wybudzanie w nocy, niewystarczająca ilość snu) i samopoczucia</p>	<p>Obniżenie liczby punktów uzyskanych w teście SNOT-20 oznacza poprawę stanu chorego.</p>	<p>W oparciu o poprzednie badanie walidujące skalę SNOT-20, średnia zmiana o 0,8, zaobserwowana w czasie 6 mies. została określona jako klinicznie znacząca.</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>psychicznego (zmęczenie, zmniejszona produktywność, obniżona koncentracja, frustracja/niepokój/irytacja, smutek, zażenowanie). Każdą z domen oceniano osobno wyznaczając średnią ocenę dla każdej z nich.</p> <p>Oceny średniej liczby punktów uzyskanych w teście SNOT-20 oraz średniej zmiany liczby punktów uzyskanych w teście SNOT-20 względem wartości otrzymanych na badaniu skriningowym dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania.</p>		
Wartość FEV1	STRIVE (Ramsey 2011)	<p>Spirometrię przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej. Oceny dokonano przed zastosowaniem leków rozszerzających oskrzela (co najmniej 4 godziny od ostatniej aplikacji krótkodziałającego beta-agonisty lub leku antycholinergicznego, 12 godzin od ostatniej aplikacji leku długodziałającego i 24 godziny od ostatniego zastosowania leku stosowanego raz na dobę) i przed podaniem badanego leku w dniu wizyty. Oznaczano FEV1, FVC (ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa) i FEF_{25-75%} (lub FEV_{25/75}, ang. <i>forced expiratory flow at 25% and 75% of the pulmonary volume</i> – natężony przepływ wydechowy na poziomie od 25% do 75% natężonej pojemności życiowej). Wartości zapisywano jako objętości (l) dla FEV1 i FVC lub wskaźnik (l/s) dla FEF_{25-75%} i jako procent wartości należnej odpowiedni dla wieku, płci i wzrostu.</p> <p>Ocena bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Z kolei zmiana ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 48 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>	Wyższa wartość ppFEV1, czy FVC świadczy o lepszym funkcjonowaniu płuc.	<p>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 w układzie oddechowym, w badaniach dot. skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowy punkt końcowy powinna stanowić ocena FEV1.</p> <p>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 wymuszane w badaniu manewry wydechowe powodują zapaść dróg oddechowych i utrudniają odpowiednią ocenę czynności płuc. W związku z tym, do badania funkcji oddechowych, w</p>
	ENVISION (Davies 2013)	<p>Oceny dokonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 8., a następnie co 8 tyg. aż do 48. tyg. badania.</p> <p>Badania spirometryczne przeprowadzono analogicznie jak w badaniu STRIVE.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Ocena bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Z kolei zmiana ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 48 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		ramach drugorzędowych punktów końcowych, może być wykonana ocena FVC i/lub FEV25/75. 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 [11].
	PERSIST (McKone 2014)	Spirometrię wykonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 12., a następnie co 12 tyg. aż do 96. tyg. badania (lub wcześniejszego zakończenia badania przez chorego). Ocena bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		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 i czas do wystąpienia zaostrzeń płucnych, czy odsetek chorych ze zmniejszoną liczbą lub czasem do wystąpienia zaostrzeń [11].
	KONNECTION (De Boeck 2014)	Ocena bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 8 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w części 1. badania. W części 2. badania pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni (wyniki dla chorych przydzielonych losowo w części 1. do leczenia iwakaftor/placebo (8 tyg. terapii w części 1. i 16 tyg. w części 2.)).		MCID dla ppFEV1 nie została dokładnie określona z powodu heterogeniczności postaci CF. Według niektórych źródeł, MCID dla
	GOAL (Rowe 2014)	Oceny średniej wartości FEV1 oraz średniej zmiany wartości FEV1 względem wartości otrzymanych w badaniu skринingowym dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania. Oceny wartości ppFEV1 dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania. Oceny wartości ppFEV1 w badaniu skринingowym oraz całkowitej zmiany wartości ppFEV1 w 6. mies. badania względem wartości otrzymanej w badaniu skринingowym dokonano w następujących podgrupach wiekowych chorych: 6-11 lat, 12-17 lat oraz ≥18 lat. Oceny wartości FVC dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania. Oceny wartości ppFVC dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania.		
	Bessonova 2018	W ramach oceny czynności płuc oceniano ppFEV1 (ocena dla każdego roku analizy), a także zmiany względem rozpoczęcia zbierania danych (przed rozpoczęciem leczenia: w Stanach Zjednoczonych: 2011 r., w Wielkiej Brytanii: 2012 r.) aż do 2014 r.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Volkova 2019	W ramach oceny czynności płuc oceniano ppFEV1 (ocena dla każdego roku analizy, a także zmiany względem rozpoczęcia zbierania danych aż do 2016 r.). W Stanach Zjednoczonych ppFEV1 definiowano dla każdego roku jako średnią z najlepszych wyników dla każdego z kwartałów w danym roku. W Wielkiej Brytanii stosowano roczną ocenę ppFEV1.		ppFEV1 wynosi ≥ 5 punktów procentowych [21, 22].
	CORK (Ronan 2018)	Badania spirometryczne wykonywano zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Oddechowego / Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej za pomocą skalibrowanego spirometru MicroLab (CareFusion).		
	Hubert 2018	Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 względem wartości początkowych w czasie 12 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Dane dla FEV1 podawano w litrach i wyrażano jako procent wartości należnej zgodnie z zaleceniami Knudsona. Zmiana ppFEV1 względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęto przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).		
	Taylor-Cousar 2016	Dane dotyczące skuteczności były zbierane przez cały okres badania, które trwało do momentu uzyskania dopuszczenia do obrotu IWA. Wyniki badań spirometrycznych raportowano dla początkowych 24 tygodni leczenia, ponieważ liczba chorych, dla których dostępne były wyniki dla okresu wykraczającego poza ten punkt czasowy była ograniczona z powodu zakończenia udziału w badaniu chorych po wprowadzeniu IWA do dostępu komercyjnego. Nie dla wszystkich chorych dostępne były dane dla 24 tygodni badania. Dla każdego punktu czasowego, wyniki raportowano dla wszystkich dostępnych danych.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Badanie spirometryczne wykonywano dla podgrupy chorych, u których wykonano spirometrię w czasie ≤ 31 dni przed rozpoczęciem leczenia. Procent wartości należnej obliczano zgodnie z zaleceniami Knudsona. Dokonano również oceny zmian FEV1 (w litrach) i FEF _{25-75%} . Ocena zmiany wartości ppFEV1 względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		
	Kirwan 2019	Skuteczność terapii IWA oceniano dokonując oceny wartości ppFEV1. Wartość ppFEV1 obliczono za pomocą równań zatwierdzonych przez Globalną Inicjatywę na rzecz Sprawności Płuc.		
Indeks klirensu płucnego	ARRIVAL	Ocena mogła być wykonana opcjonalnie.	Podwyższony indeks klirensu płucnego świadczy o nierównomiernej wentylacji płuc i mniejszej skuteczności leczenia.	Uznaje się, że w populacji dzieci w wieku <5 lat badania funkcji oddechowych są trudne do przeprowadzenia. U tych chorych parametrem przewyższającym czułością pomiar FEV1 czy pomiary oporu dróg oddechowych jest indeks klirensu płucnego.
Stężenie chlorków w pocie	STRIVE (Ramsey 2011)	Oznaczenia stężenia chlorków w pocie wykonano za pomocą jonoforezy pilokarpinowej, a próbki zebrano przy użyciu zatwierdzonego urządzenia Macroduct® (Wescor, Logan UT). Próbki potu wysłano do centralnego laboratorium w celu analizy i interpretacji wyników (Uniwersytet w Kolorado). Testy wykonywano w czasie ok. 2 godzin w zależności od przyjęcia porannej dawki badanego leku, z wyjątkiem pierwszego dnia badania, kiedy test przeprowadzono przed zastosowaniem leku i możliwe było jego wykonanie już poprzedniego dnia. Ocena zmiany stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych w czasie 24 i 48 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	Wyższy spadek stężenia chlorków w pocie świadczy o większej skuteczności terapii.	Zwiększone stężenie elektrolitów w pocie wskazuje na dysfunkcję białka CFTR. Ocena 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, 11].
	ENVISION (Davies 2013)	Oznaczenia stężenia chlorków w pocie przeprowadzono analogicznie jak w badaniu STRIVE.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Oceny dokonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 8., a następnie co 8 tyg. aż do 48. tyg. badania.</p> <p>Ocena zmiany stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych w czasie 24 i 48 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		<p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
	<p>KONNECTION (De Boeck 2014)</p>	<p>Oznaczenia stężenia chlorków w pocie wykonano wykorzystując urządzenie Macroduct® (Wescor, Logan UT). Próbkę potu wysłano do centralnego laboratorium w celu analizy i interpretacji wyników (miareczkowanie kolorymetryczne).</p> <p>Ocena zmian stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w części 1. badania (zmiany w czasie 8 tygodni) i 2. badania (zmiany w czasie 24 tygodni).</p>		
	<p>KIWI (Davies 2016)</p>	<p>W celu oceny stężenia chlorków w pocie, próbki potu zbierano przed podaniem porannej dawki leku w dniu 1. i w ciągu 2 godzin od przyjęcia porannej dawki leku w 2., 8., 16. i 24. tygodniu, stosując zatwierdzone urządzenie Macroduct® (Wescor; Logan, UT). Próbkę zostały wysłane do centralnego laboratorium w celu analizy i interpretacji wyników.</p> <p>Ocena zmiany stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w części B badania.</p>		
	<p>KLIMB (Rosenfeld 2019)</p>	<p>Ocena zmiany stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Stężenie chlorków w pocie oceniano w 1. dniu badania i po 24., 48., 84. tyg.</p>		
	<p>ARRIVAL</p>	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu (w części B) była zmiana stężenia chlorków w pocie w 24. tyg. badania względem wartości początkowych.</p> <p>Prawidłowy zakres stężenia chlorków w pocie wynosi <30 mmol/l. Chorzy byli poddawani ocenie podczas wizyt w 1. dniu i 2., 4., 8., 12., 18. i 24. tyg. badania w części B.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	GOAL (Rowe 2014)	Oceny stężenia chlorków w pocie dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania. Oceny stężenia chlorków w pocie w badaniu skriningowym oraz całkowitej zmiany stężenia chlorków w pocie w 6. mies. badania względem wartości otrzymanej w badaniu skriningowym dokonano w następujących podgrupach wiekowych chorych: 6-11 lat, 12-17 lat oraz ≥18 lat.		
	CORK (Ronan 2018)	Oznaczenia stężenia chlorków w pocie wykonano wykorzystując urządzenie Macroduct® (Wescor Inc) zgodnie z instrukcją producenta.		
	Hubert 2018	Oceny stężenia chlorków w pocie dokonywano przed i po rozpoczęciu terapii IWA. Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęło przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).		
Masa ciała, BMI, wzrost	STRIVE (Ramsey 2011)	Masę ciała mierzono po zdjęciu przez chorych butów przed przyjęciem porannej dawki leku. Ocena zmiany masy ciała względem wartości początkowych w czasie 24 i 48 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.	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., wykazano że odpowiedni stan odżywienia jest silnie dodatnio skorelowany z funkcją płuc i przeżyciem u chorych na CF. U 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 [4, 11].
	ENVISION (Davies 2013)	Masę ciała mierzono przed przyjęciem porannej dawki leku. W celu określenia wiarygodności wyników dot. zmian masy ciała względem wartości początkowych, przeprowadzono dodatkowe analizy, w których masa ciała i BMI zostały dopasowane względem wieku i płci z wykorzystaniem wskaźników z-score obliczanych na podstawie tablic rozwojowych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Oceny dokonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 8., a następnie co 8 tyg. aż do 48. tyg. badania. Ocena zmiany masy ciała względem wartości początkowych w czasie 24 i 48 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PERSIST (McKone 2014)	Ocena zmiany masy ciała oraz BMI względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceny masy ciała dokonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 12., a następnie co 12 tyg. aż do 96. tyg. badania (lub wcześniejszego zakończenia badania przez chorego).		Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.
	KONNECTION (De Boeck 2014)	Ocena zmian BMI względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w części 1. badania (zmiany w czasie 8 tygodni) i 2. badania (zmiany w czasie 24 tygodni).		
	KIWI (Davies 2016)	W celu oceny stanu odżywienia, masy ciała, wzrostu i BMI wyniki zostały skorygowane o wiek i płeć i wyrażone jako z-score, które obliczono na podstawie tablic rozwojowych dla dzieci Narodowego Centrum Statystyki Medycznej. Ocena zmiany masy ciała, BMI i wzrostu (z-score) względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w części B badania.		
	KLIMB (Rosenfeld 2019)	Parametry dotyczące wzrostu, masy ciała i BMI oceniano w 1. dniu badania i po 12., 24., 36., 48., 60., 72., 84. tyg.		
	ARRIVAL	Jako dodatkowe, trzeciorzędowe punkty końcowe (w części B badania), w 24. tyg. oceniano zmiany względem wartości początkowych współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, długości ciała i wieku i stosunku BMI i wieku. Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku poddano ocenie w badaniu przesiewowym oraz w 2., 4., 8., 12., 18. i 24. tyg. badania.		
	GOAL (Rowe 2014)	Ocenianymi parametrami były: wskaźnik BMI i masa ciała. Oceny wskaźnika BMI i masy ciała dokonano w 1., 3. i 6. mies. badania. Oceny wartości wskaźnika BMI i masy ciała w badaniu skriningowym oraz całkowitej zmiany wskaźnika BMI w 6. mies. badania względem wartości otrzymanej w badaniu skriningowym dokonano w		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		następujących podgrupach wiekowych chorych: 6-11 lat, 12-17 lat oraz ≥18 lat.		
	Volkova 2019	W ramach oceny stanu odżywienia chorych oceniano BMI (ocena dla każdego roku analizy, a także zmiany względem rozpoczęcia zbierania danych aż do 2016 r.). Percentyle BMI oceniano dla chorych poniżej 18 r.ż.		
	CORK (Ronan 2018)	W badaniu oznaczano zmiany BMI.		
	Hubert 2018	Ocena zmiany masy ciała i BMI (z-score) względem wartości początkowych w czasie 12 i 24 tyg. od rozpoczęcia terapii IWA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęto przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).		
	Taylor-Cousar 2016	Dane dotyczące skuteczności były zbierane przez cały okres badania, które trwały do momentu uzyskania dopuszczenia do obrotu IWA. Wyniki dot. przyrostu masy ciała raportowano dla początkowych 24 tygodni leczenia, ponieważ liczba chorych, dla których dostępne były wyniki dla okresu wykraczającego poza ten punkt czasowy była ograniczona z powodu zakończenia udziału w badaniu chorych po wprowadzeniu IWA do dostępu komercyjnego. Nie dla wszystkich chorych dostępne były dane dla 24 tygodni badania. Dla każdego punktu czasowego, wyniki raportowano dla wszystkich dostępnych danych. Ocena zmiany masy ciała względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		
	Kirwan 2019	Ocenianymi parametrami były: ⊕ wskaźnik BMI;		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>⊕ współczynnik z-score dla BMI.</p> <p>Wskaźnik BMI został oceniono u chorych w wieku 18 lat i starszych, a współczynnik BMI z-score u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>Wskaźnik BMI <18,5 kg/m² lub współczynnik BMI z-score <-2 definiowano jako niedowagę, wskaźnik BMI >25 kg/m² lub współczynnik BMI z-score >2 został zaklasyfikowany jako nadwaga, a w pozostałych przypadkach uznano, że chory miał prawidłową masę ciała.</p>		
Wydolność fizyczna	CORK (Ronan 2018)	Wydolność fizyczną oceniano na podstawie zmodyfikowanego wahadłowego testu chodu. W badaniu nie przedstawiono definicji testu.	Im lepszy wynik w zmodyfikowanym wahadłowym teście chodu (większa przebyta odległość), tym skuteczniejsze leczenie.	Wykonywanie ćwiczeń fizycznych u chorych na CF wiąże się z poprawą samopoczucia fizycznego i psychicznego chorych. Testy wysiłkowe mogą odgrywać istotną rolę w ocenie zdolności do ćwiczeń i dostosowywaniu programów ćwiczeń specyficznych dla chorego, a wyniki pomiarów związanych z ćwiczeniami mogą okazać się bardzo przydatne w badaniach interwencyjnych. Zdolność do ćwiczeń ma istotne znaczenie prognostyczne zarówno u dorosłych, jak i u dzieci z CF. Ponadto, badanie wysiłkowe jest niezbędnym narzędziem diagnostycznym do identyfikacji chorych zagrożonych obniżeniem funkcji płuc [32].
Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym	ARRIVAL	W badaniu oceniano obecność następujących kultur bakterii: <i>Burkholderia</i> spp, <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (postać oporna na metycylinę) i <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	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
	GOAL (Rowe 2014)	Wyniki dotyczące zakażeń <i>P. aeruginosa</i> przedstawiono w publikacji Rowe 2014 na podstawie danych z rejestru CFFNPR (ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry</i> – krajowy rejestr fundacji chorych na CF). W badaniu przedstawiono dane do 12 miesięcy przed		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		rozpoczęciem terapii IWA oraz do 12 miesięcy po rozpoczęciu stosowania IWA.		<p>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 [11, 20, 30].</p> <p>W związku z powyższym ocenę obecności kultur bakterii w układzie oddechowym można uznać za punkt istotny klinicznie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
	Volkova 2019	W badaniu oceniano obecność patogenu <i>P. aeruginosa</i> (w Stanach Zjednoczonych ≥ 1 pozytywna kultura w płwocinie w czasie 12-mies. okresu obs.; w Wielkiej Brytanii obecność ≥ 3 pozytywne kultury w 12-mies. okresu obs.).		
	CORK (Ronan 2018)	Próbkę płwociny pobierano od dorosłych chorych na początku badania, gdy byli stabilni klinicznie, przed rozpoczęciem leczenia IWA i podczas wizyt co 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia IWA, gdy chorzy byli w stanie wykrztusić płwocinę.		
	Hubert 2018	Ocena obecności kultur bakterii tj. <i>P. aeruginosa</i> , czy <i>S. aureus</i> w czasie 12 i 24 tyg. od rozpoczęcia terapii IWA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęto przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).		
Mediatory stanu zapalnego	KONNECTION (De Boeck 2014)	W części 1. badania oceniano zmiany stężeń mediatorów stanu zapalnego we krwi (tj. leukocytów, CRP (ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko ostrej fazy), immunoglobulin i interleukiny-8).	Zmniejszenie stężeń mediatorów stanu zapalnego, tj. leukocyty, CRP, immunoglobuliny, czy interleukiny, świadczy o redukcji stanu zapalnego, czyli o skuteczności terapii.	<p>Badania wykazały, że interleukina-6 jest silnym induktorem odpowiedzi ostrej fazy, a CRP jest zastępczym markerem dla interleukiny-6.</p> <p>Stwierdzono również, że markery stanu zapalnego, takie jak CRP, TNF-alfa i kompleks elastazy, są podwyższone podczas objawowego pogorszenia stanu chorego, a następnie ulegają zmniejszeniu podczas odpowiedniej antybiotykoterapii. Wykazano także, że u chorych ze stabilną postacią choroby podwyższone stężenie CRP</p>
	CORK (Ronan 2018)	Próbki krwi pobrano od wszystkich chorych do pojemników zawierających cytrynian sodu z oddzielną warstwą osocza i przechowywano w temperaturze -80°C . Krążące markery stanu zapalnego, w tym interleukina-1b, interleukina-6, interleukina-8, interleukina-10, TNF-alfa (ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu) i CRP, zostały oznaczone przy użyciu multipleksowego testu immunoenzymatycznego (ang. <i>MesoScale Discovery platform</i>) zgodnie z zaleceniami producenta.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>więzało się z pogorszeniem jakości życia, czy klinicznej aktywności choroby. Wytyczne EMA wymieniają m.in. ocenę mediatorów stanu zapalnego lub zakażenia jako biologiczne punkty końcowe możliwe do oceny w badaniach przeprowadzanych u chorych na CF [8, 11, 18].</p>
<p>Parametry oceny funkcjonowania trzustki</p>	<p>ARRIVAL</p>	<p>Jako dodatkowe, trzeciorzędowe punkty końcowe w części B badania, w 24. tyg. oceniano zmiany względem wartości początkowych w aktywności enzymów trzustki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ aktywność elastazyny-1 w próbkach kału (trzustkowa niewydolność zewnątrzwydzielnicza <200 µg/g); ⊕ aktywność immunoreaktywnego trypsynogenu w surowicy (zakres referencyjny nie został ustalony, ale zmniejszenie stężenia wskazywało na poprawę). <p>Aktywność elastazyny-1 poddano ocenie w badaniu przesiewowym oraz w 2., 4., 8., 12., 18. i 24. tyg. badania.</p> <p>Aktywność immunoreaktywnego trypsynogenu poddano ocenie w badaniu przesiewowym oraz w 2., 8., 12., 18. i 24. tyg. badania. Ocena z zastosowaniem TRYPS-US RIA (zestaw dla ludzi). Zakres pomiaru od 0,1 do 1200 ng/ml.</p> <p>Badania laboratoryjne wykonywano na materiale pobranym od chorych, w kale lub krwi, które zbierano na wizytach w ośrodku badawczym, 1. oraz 5. dnia w części A badania i podczas wszystkich wizyt jakie odbyły się w części B badania.</p>	<p>Im aktywności enzymów bardziej zbliżone do wartości prawidłowych, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>
	<p>KLIMB (Rosenfeld 2019)</p>	<p>Zmianę stężenia elastazy-1 w stolcu względem wartości początkowej oceniano w 1. dniu badania i po 12., 24., 36., 48., 60., 72., 84. tyg, w ramach eksploracyjnych punktów końcowych.</p> <p>Aktywność immunoreaktywnego trypsynogenu oceniano w 1. dniu badania i po 24., 48., 60., 72., 84. tyg.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zaostrzenia objawów płucnych	STRIVE (Ramsey 2011)	<p>Zaostrzenia objawów płucnych definiowano przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa (zastosowanie nowych lub zmienionych antybiotyków (dożylnie, doustnie lub wziewnie) w celu leczenia 4 lub więcej z następujących objawów: 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 w badaniu fizykalnym klatki piersiowej; zmniejszenie czynności płuc o 10%, zmiany radiologiczne wskazujące na zakażenie płuc. Dane dla chorego, u którego nie wystąpiło zdarzenie przed zaprzestaniem stosowania leku lub zakończeniem badania były uważane za cenzurowane w momencie wycofania z badania lub zakończenia badania.</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia objawów płucnych w czasie 24 i 48 tyg. stanowił drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Z kolei, ocena liczby i czasu trwania zaostrzeń objawów płucnych, czas trwania hospitalizacji oraz konieczności zastosowania antybiotyków z powodu tych zaostrzeń stanowiła trzeciorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>	Mniejsza częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych świadczy o lepszej skuteczności terapii.	<p>Według EMA, w celu ustalenia korzyści klinicznych w leczeniu przewlekłego zakażenia, 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 [11]. W związku z powyższym ocenę zaostrzeń objawów płucnych należy uznać za punkt istotny klinicznie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
	ENVISION (Davies 2013)	<p>Zaostrzenia objawów płucnych definiowano analogicznie jak w badaniu STRIVE (wśród wymienionych objawów podano także zmiany w plwocinie).</p> <p>Oceny dokonywano podczas wizyty w dniu 1., 15., tygodniu 8., a następnie co 8 tyg. aż do 48. tyg. badania.</p>		
	PERSIST (McKone 2014)	<p>Zaostrzenia objawów płucnych definiowano analogicznie jak w badaniu STRIVE (wśród wymienionych objawów podano także zmiany w plwocinie).</p> <p>Ocena częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	KONNECTION (De Boeck 2014)	W części 1. badania oceniano zaostrzenia objawów płucnych, zdefiniowane analogicznie jak w badaniu <i>STRIVE</i> .		
	KIWI (Davies 2016, EMA 2015)	Zaostrzenia objawów płucnych oceniano w części B badania. Zgodnie z publikacją <i>EMA 2015</i> zaostrzenia objawów płucnych określano według 2 definicji: definicja druga była bardziej konserwatywna niż pierwsza, nie przedstawiono jednak ich dokładnych opisów. Podano jedynie informację, że wspólnym kryterium dla obu definicji była potrzeba stosowania doustnych, wziewnych lub dożylnych antybiotyków.		
	ARRIVAL	<p>Jako dodatkowe punkty końcowe w części B badania oceniano zaostrzenia objawów płucnych u chorych.</p> <p>Zaostrzenia objawów płucnych były oceniane zgodnie z 2 różnymi definicjami, w oparciu o modyfikację kryteriów stosowanych w przeprowadzonych wcześniej badaniach klinicznych⁵⁵.</p> <p>Definicja 1: leczenie antybiotykami podawanymi doustnie, wziewnie lub dożylnie oraz spełnienie co najmniej jednego z kryteriów z listy A lub B, w czasie 3 dni przed datą rozpoczęcia terapii antybiotykowej do daty zakończenia leczenia;</p> <p>Definicja 2: leczenie antybiotykami podawanymi doustnie, wziewnie lub dożylnie oraz spełnienie jednego kryterium z listy A lub dwóch kryteriów z listy B, w czasie 3 dni przed datą rozpoczęcia terapii antybiotykowej do daty zakończenia leczenia;</p> <p>Lista A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nasycenie tlenem <90% w powietrzu pokojowym lub ≥5% spadek w stosunku do wartości wyjściowej; 		

⁵⁵ ponieważ definicje zaostrzeń objawów płucnych u chorych w wieku <24 miesięcy były oceniane w trwających badaniach dotyczących terapii CF, zaostrzenie objawów płucnych zostało określone w oparciu o modyfikację kryteriów stosowanych w poprzednich i trwających badaniach u starszych chorych z CF w celu uwzględnienia wzorców klinicznych obserwowanych w tej grupie wiekowej

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>2. nowy naciek lub niedodma na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej;</p> <p>3. krwioplucie (co najmniej smugi zaobserwowane przy więcej niż jednej okazji w poprzednim tygodniu).</p> <p>Lista B:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zwiększona praca oddechowa lub częstość oddechów (czas trwania ≥ 3 dni); 2. nowo obserwowane lub zwiększona intensywność dźwięków przydawkowych w badaniu płuc (czas trwania ≥ 3 dni); 3. utrata masy ciała o $\geq 5\%$ od najwyższej wartości lub spadek o jeden główny percentyl odpowiedni dla danego wieku w czasie ostatnich 6. mies.; 4. zwiększona częstość kaszlu (czas trwania ≥ 3 dni); 5. zwiększona praca oddechowa podczas aktywności fizycznej (czas trwania ≥ 3 dni); 6. zwiększony ucisk w klatce piersiowej lub zmiana w plwocinie (czas trwania ≥ 3 dni); <p>Chorzy byli poddawani ocenie podczas wizyt w 1. dniu i 2., 4., 8., 12., 18. i 24. tyg. badania w części B.</p>		
	Bessonova 2018	Do najważniejszych klinicznych punktów końcowych zaliczano m.in. zaostrzenia objawów płucnych. W obu rejestrach zaostrzenia objawów płucnych zdefiniowano jako wymagające dożylnego stosowania antybiotyków w domu lub w szpitalu.		
	Volkova 2019	W badaniu oceniano zaostrzenia objawów płucnych (definiowano jako epizody wymagające podania dożylnych antybiotyków w domu lub w szpitalu).		
	CORK (Ronan 2018)	Liczba zastosowanych antybiotyków dożylnych na zaostrzenia objawów płucnych była oceniana prospektywnie przez 12 mies. od rozpoczęcia terapii IWA i porównywana z liczbą stosowanych antybiotyków w czasie 12 mies. przed rozpoczęciem terapii IWA.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Taylor-Cousar 2016	Zaostrzenia objawów płucnych definiował badacz. Ocena występowania zaostrzeń objawów płucnych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.		
Wyniki badań radiologicznych	CORK (Ronan 2018)	Oceny dokonano wykorzystując niskodawkową tomografię komputerową klatki piersiowej (średnia skuteczna dawka promieniowania: 0,08 milisiwertów), stosując wcześniej zatwierdzony protokół. Chorych w wieku ≥ 16 lat oceniano na początku badania oraz po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. Skany klatki piersiowej oceniano na drodze konsensusu pomiędzy dwoma doświadczonymi radiologami, stosując system punktacji Bhalla.	Im mniej zmian widocznych w wynikach badań radiologicznych, tym skuteczniejsze leczenie.	Badania obrazowe mogą stanowić użyteczne surogatowe punkty końcowe (np. w przypadku badań tomograficznych) dla obecności i stopnia nasilenia choroby płuc w CF, odpowiedzi terapeutycznej, związku z zaostrzeniami objawów płucnych, jakości życia, przeżycia i innych punktów końcowych [31].
	Hubert 2018	W badaniu oceniano wyniki badań densytometrycznych wykonanych za pomocą absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach na wysokości L2-L4 odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej na początku badania oraz po co najmniej roku od rozpoczęcia terapii IWA. Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęto przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).		
Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne	Hubert 2018	Ocena liczby hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w czasie 12 i 24 tyg. od rozpoczęcia terapii IWA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęto przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).	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 [11].
	GOAL (Rowe 2014)	Wyniki dotyczące hospitalizacji przedstawiono w publikacji Rowe 2014 na podstawie danych z rejestru CFFNPR. W badaniu przedstawiono		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		dane do 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii IWA oraz do 12 miesięcy po rozpoczęciu stosowania IWA.		Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.
	Volkova 2019	W badaniu oceniano hospitalizacje (w Stanach Zjednoczonych hospitalizacje z dowolnej przyczyny, a w Wielkiej Brytanii hospitalizacje z powodu podania dożylnych antybiotyków).		
	Kirwan 2019	Oceniano częstości przyjęć do szpitala oraz długość pobytu w szpitalu z powodu wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych. Uśrednione wartości w skali roku, obliczono dla 12-miesięcznych okresów, z datą rozpoczęcia stosowania IWA zdefiniowaną jako dzień 0. Dokonano oceny średniej liczby przyjęć do szpitala oraz średniego czasu trwania pobytu w szpitalu, w ujęciu rocznym, po rozpoczęciu stosowania IWA (w punktach czasowych: 1 rok po, 2 lata po i 3 lata po rozpoczęciu stosowania IWA).		
Leczenie wspomagające	Hubert 2018	Ocena liczby stosowanych antybiotyków dożylnych i doustnych (i liczby dni, w czasie których były stosowane) oraz leków stosowanych w ramach terapii wspomagającej w czasie 12 i 24 tyg. od rozpoczęcia terapii IWA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęto przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).	Im mniejsza liczba leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego, 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 leków stosowanych dożylnie [11]. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.
	Kirwan 2019	Oceniano częstość przyjmowania antybiotyków doustnych i dożylnych z powodu wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych. Uśrednione wartości w skali roku, obliczono dla 12-miesięcznych okresów, z datą rozpoczęcia stosowania IWA zdefiniowaną jako dzień 0. Dokonano oceny średniej liczby oraz średniego czasu stosowania antybiotyków doustnych oraz dożylnych, w ujęciu rocznym, po		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		rozpoczęciu terapii IWA (w punktach czasowych: 1 rok po, 2 lata po i 3 lata po rozpoczęciu stosowania IWA).		
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [15] 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 style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <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> <p>⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im lepsze wyniki dot. funkcjonowania trzustki (np. obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej), tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [6].</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 klasy I-III genu CFTR często objawia się jako ciężka postać CF, włączając obecność zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (schorzenie to może prowadzić m.in. do wystąpienia cukrzycy w przebiegu CF) [11].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ 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; ⊕ łagodne. 		
	STRIVE (Ramsey 2011)	W badaniu oceniano zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych, wyniki badania elektrokardiograficznego (pomiar standardowy cyfrowy i 24-godzinny zapis ambulatoryjny), parametry życiowe i wyniki badań fizykalnych.		
	ENVISION (Davies 2013)	W badaniu oceniano analogiczne parametry jak w badaniu <i>STRIVE</i> . Oceny dokonywano w dniu 1., 15., tygodniu 8. i następnie co 8 tygodni.		
	PERSIST (McKone 2014)	W badaniu oceniano zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne (badanie chemiczne i hematologiczne krwi, badanie krzepliwości krwi, analiza moczu), wykonywano badania elektrokardiograficzne, oceniano parametry życiowe i wyniki badań fizykalnych. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	KONNECTION (De Boeck 2014)	W badaniu (część 1. i 2. badania) oceniano zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne (badanie chemiczne i hematologiczne krwi, badanie krzepliwości krwi), wykonywano badania oftalmologiczne, badania elektrokardiograficzne, oceniano parametry życiowe.		
	KIWI (Davies 2016)	Oceniano zdarzenia niepożądane (zgodnie z CTCAE w wersji 4.0), wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, wyniki badania elektrokardiograficznego (12-odprowadzeniowe), wyniki badań krzepliwości krwi, badań oftalmologicznych i fizykalnych. Zdarzenia niepożądane monitorowano podczas całego badania, w tym podczas badania przesiewowego i do 4 tygodni (+/- 7 dni) od ostatniej dawki leku podanej w części B badania. Badania oftalmologiczne przeprowadzono podczas badania przesiewowego przed częścią A i B badania, w 12 tygodniu po ostatnim podaniu IWA w części A badania oraz w tygodniach 12. i 24. w części B badania. Ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.		
	KLIMB (Rosenfeld 2019)	Ocena bezpieczeństwa stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według kryteriów CTCAE wersja 4.0. W badaniu oceniano także parametry laboratoryjne, parametry życiowe, wyniki badań fizycznych i okulistycznych. Standaryzowane badania okulistyczne było wykonywane przez licencjonowanego okulistę. Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji na temat Harmonizacji.		
	ARRIVAL	Ocena bezpieczeństwa stosowania IWA i jego metabolitów była pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu w części B. W części B badania, składała się na nią ocena występowania zdarzeń niepożądanych oraz ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Przeprowadzono ją w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę IWA. Ocena bezpieczeństwa obejmowała kontrolę:		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzeń niepożądanych; ⊕ zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia; ⊕ ciężkich zdarzeń niepożądanych; ⊕ aktywności lipazy i amylazy trzustkowej; ⊕ aktywności immunoreaktywnego trypsynogenu w surowicy; ⊕ aktywności AIAT i AspAT oraz stężenia bilirubiny w osoczu. <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0, na każdej wizycie chorych w ośrodku badawczym i oceniano jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie.</p> <p>Prawidłowy zakres aktywności lipazy wynosi od >4 do <31 j./l, a dla aktywności amylazy od >8 do <79 j/l.</p> <p>Aktywność amylazy oraz lipazy trzustkowej poddano ocenie w badaniu przesiewowym oraz w 2., 8., 12., 18. i 24. tyg. badania.</p> <p>Prawidłowy zakres aktywności wynosi dla AIAT od 5 do 30 j/l, a dla AspAT (dla wieku od 1 do 3 lat), dla mężczyzn od 0 do 55 j/l, a dla kobiet od 0 do 68 j/l.</p> <p>Prawidłowe stężenie bilirubiny w osoczu wynosi od 0 do 20,5 μmol/l.</p> <p>Aktywność AIAT, AspAT oraz stężenie bilirubiny w osoczu poddano ocenie w badaniu przesiewowym oraz w 2., 4., 8., 12., 18. i 24. tyg. badania.</p> <p>Podczas wizyt odbywających się w ramach części B badania, dokonano także oceny parametrów życiowych i przeprowadzono badanie EKG, a także badania krzepliwości krwi, fizykalne i okulistyczne.</p> <p>Do pomiaru aktywności immunoreaktywnego trypsynogenu użyto zestawu RIA TRYPS-US, który mierzy wszystkie formy trypsyny i trypsynogenu z zakresem pomiaru od 0,1 do 1200 ng/ml.</p>		
	<p>Bessonova 2018</p>	<p>Wszystkie wyniki zostały ocenione jako część ogólnego nadzoru nad bezpieczeństwem, przy czym wszelkie wyniki nefaworyzujące chorych leczonych IWA były dodatkowo oceniane, aby określić, czy stanowią</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>potencjalny nowy sygnał bezpieczeństwa. Analizy były ograniczone do wyników rutynowo zbieranych w ramach rejestrów.</p> <p>Do najważniejszych klinicznych punktów końcowych zaliczano m.in. zgon, przeszczep narządów, czy hospitalizacje (rejestr w Stanach Zjednoczonych: hospitalizacje z jakiegokolwiek powodu, w Wielkiej Brytanii: hospitalizacje wyłącznie w celu terapii dożylny).</p> <p>Rejestr w Wielkiej Brytanii definiował przewlekłe zakażenia (tj. <i>Pseudomonas</i>) bazując na obecności co najmniej 3 pozytywnych wyników dla kultur bakterii w czasie 12 mies.</p>		
	Hubert 2018	<p>Dane dot. zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zaostrzeń objawów płucnych, zebrano retrospektywnie z kartotek chorych. Dane zebrane w celu przeprowadzenia badania zostały dodane do rejestru francuskiego po jego zakończeniu. Oceny bezpieczeństwa i tolerancji leczenia dokonano na podstawie zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas dwuletniego okresu obserwacji. Kliniczne dane laboratoryjne (hematologia, CRP, enzymy wątrobowe, hemoglobina glikowana) zebrano przed rozpoczęciem terapii IWA oraz po 12 i 24 miesiącach.</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano także parametry dotyczące funkcji trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą.</p> <p>Dane kliniczne zostały zebrane z kartotek chorych na rok przed i rok po rozpoczęciu terapii IWA. Gdy było to możliwe gromadzenie danych zostało przedłużone na kolejny rok terapii IWA (dotyczy to chorych, których leczenie rozpoczęto przed 30 września 2012 r., ponieważ gromadzenie danych zakończyło się 30 września 2014 r.).</p>		
	Taylor-Cousar 2016	<p>Ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Określano je na podstawie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa były zbierane przez cały okres badania, które trwało do momentu uzyskania dopuszczenia do obrotu IWA. Bezpieczeństwo raportowano dla wszystkich dostępnych danych.</p>		

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.

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) i występujących mutacji genu CFTR oraz metodykę badań włączonych do analizy (badania eksperymentalne i obserwacyjne, badania dla grup równoległych (np. badania *STRIVE*, *ENVISION*) i naprzemiennych (ang. *cross-over* w badaniu *KONNECTION*)), stwierdzono iż wykonanie metaanalizy nie jest zasadne.

3.7.4. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *ENVISION*, *KONNECTION* i *STRIVE* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook [15]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 167).

W badaniu *STRIVE* opis metody generowania sekwencji alokacji i metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup zostały przedstawione, dlatego też ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji oceniono jako niskie. W pozostałych 2 badaniach ryzyko błędu było niemożliwe do określenia z uwagi na niepełne informacje podane w publikacji.

Ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oceniono w badaniu *STRIVE* jako niskie. W badaniach *ENVISION* i *KONNECTION* nie podano szczegółowego opisu wszystkich działań (jeżeli jakiegokolwiek podjęto) w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Dlatego też ryzyko błędu uznano za niemożliwe do określenia. Ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych nie było możliwe do oszacowania w przypadku badań *ENVISION* i *KONNECTION*, gdyż w publikacjach do tych badań nie przedstawiono opisu działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki

badania. W badaniu *STRIVE* ryzyko błędu związanego z oceną punktów końcowych oceniono jako niskie.

We wszystkich czterech badaniach, w związku z opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano także innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *ENVISION*, *KONNECTION* i *STRIVE* przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

Domena	Badanie		
	<i>ENVISION</i>	<i>KONNECTION</i> (dotyczy 1. części badania)	<i>STRIVE</i>
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 nie został przedstawiony w badaniu w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę. Wskazano jedynie, że chorych zrandomizowano do grup w stosunku 1:1. Ocena ryzyka błędu: ryzyko niemożliwe do określenia.	Opis metody generowania sekwencji alokacji nie został przedstawiony w badaniu w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę. Wskazano jedynie, że chorych zrandomizowano do grup w stosunku 1:1. Ocena ryzyka błędu: ryzyko niemożliwe do określenia.	Randomizacja do grup w stosunku 1:1, stratyfikacja względem wieku (<18 vs ≥18 lat) i czynności płuc (ppFEV1 <70 vs ≥70%). Podczas przydziału chorych do grup zastosowano IVRS/IWRS ⁵⁶ . Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	W badaniu nie przedstawiono opisu metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup. Nie można ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych. Ocena ryzyka błędu: ryzyko niemożliwe do określenia.	W badaniu nie przedstawiono opisu metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup. Nie można ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych. Ocena ryzyka błędu: ryzyko niemożliwe do określenia.	W badaniu zaślepieni byli zespół pracowników firmy Vertex (<u>w tym 1 z biostatystyków włączony w tworzenie kodów randomizacyjnych</u>). 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	W badaniu podano jedynie informację, że zastosowano podwójne zaślepienie, a PLC odpowiadało badanej interwencji. Nie przedstawiono w badaniu szczegółowego	W badaniu podano jedynie informację, że zastosowano podwójne zaślepienie. Nie przedstawiono w badaniu szczegółowego opisu wszystkich działań (jeżeli jakiegokolwiek	W badaniu zaślepieni byli chorzy, personel badawczy, w tym badacz, monitor badania, zespół pracowników firmy Vertex (w tym 1 z

⁵⁶ ang. *Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System* – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej

Domena	Badanie		
	ENVISION	KONNECTION (dotyczy 1. części badania)	STRIVE
głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	opisu wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Ocena ryzyka błędu: ryzyko niemożliwe do określenia.	podjęto) w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Ocena ryzyka błędu: ryzyko niemożliwe do określenia.	biostatystyków włączony w tworzenie kodów randomizacyjnych). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
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)	W badaniu nie przedstawiono opisu działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Ocena ryzyka błędu: ryzyko niemożliwe do określenia.		W badaniu zaślepieni byli badacz, monitor badania, zespół pracowników firmy Vertex (w tym 1 z biostatystyków włączony w tworzenie kodów randomizacyjnych). Personel laboratorium zajmującego się badaniem stężeń chlorków w pocie, a także laboratorium zajmującego się badaniem metabolizmu i farmakokinetyki leków oraz monitor, który sprawdzał wyniki stężeń chlorków w pocie byli niezaślepieni w stosunku do wyników badań, ale pozostali zaślepieni względem przydzielonego leczenia. Farmakolog kliniczny, który nie był zaangażowany w przeprowadzanie badania, na bieżąco sprawdzał wyniki bioanalizy, ale pozostał zaślepiony względem tożsamość chorego (tj. unikalny numer chorego i przypisane leczenie). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
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	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.		

Domena	Badanie		
	<i>ENVISION</i>	<i>KONNECTION</i> (dotyczy 1. części badania)	<i>STRIVE</i>
przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)			
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)			
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.		
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)			
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.		

3.7.5. Ekstrakcja danych

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

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [9] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ 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.

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora 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. W analizie przedstawiono również wynik dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)⁵⁷ w przypadku, gdy został on podany w badaniu.

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 przedstawiono w raporcie wartości średnie i **SD** (ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe) oraz różnice średnich wraz z 95% CI, które zostały wskazane przez autorów badania.

W części punktów końcowych, dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, samodzielnie obliczano jedynie wartość MD. Nie przeprowadzono w takich przypadkach własnej analizy statystycznej dla MD na podstawie samodzielnie obliczonej wartości 95% CI z uwagi na niepewność takich oszacowań.

⁵⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych)

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

Dla części punktów końcowych np. dla częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych, przedstawiono w analizie podaną przez autorów liczbę zaostrzeń objawów płucnych/ pacjentolata ekspozycji i/lub parametr **RR**.

Dane ciągle 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
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<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
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 w badaniu *KONNECTION* 12,39 (95% CI: 4,13; 37,21), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych IWA jest około 12 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 0,43 (95% CI: 0,27; 0,59), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 43% większe w grupie leczonej IWA niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu IWA zamiast zastosować PLC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek zmiany wartości ppFEV1 $\geq 10\%$ w czasie 8 tygodni leczenia. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. spadek wyników w testach czynnościowych płuc) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania spadku wyników w testach czynnościowych płuc w badaniu *STRIVE* parametr OR wyniósł 0,23 (95% CI: 0,06; 0,85), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej IWA stanowi około 23% tej szansy w grupie leczonej PLC. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,10 (95% CI: -0,19; -0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 10% niższe w grupie leczonej IWA niż w grupie leczonej PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 6; 50), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu IWA zamiast PLC, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku spadku wyników w testach czynnościowych płuc w czasie 48 tygodni.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. zaostrzenie objawów płucnych wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. W badaniu *STRIVE* parametr HR dla czasu do wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych wyniósł 0,455 (95% CI: b/d (brak danych); $p=0,001$) i oznacza, że podanie chorym IWA zmniejszy ryzyko występowania zaostrzeń objawów płucnych o ok. 55% w porównaniu z zastosowaniem PLC. Podana w publikacji p-wartość oraz świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

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.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim są np. zaostrzenia objawów płucnych wartość RR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Parametr RR dla częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych wyniósł w badaniu *Bessonova 2018* u chorych z Wielkiej Brytanii z ppFEV1 <40%, wynosił 0,81 (0,66; 1,00). Oznacza to 19% redukcję ryzyka wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych u chorych otrzymujących IWA w porównaniu z chorymi otrzymującymi BSC. Przedział ufności zawierający 1 świadczy o statystycznie nieistotnej różnicy między grupami.

W pierwszej części badania *KONNECTION* zastosowano metodykę badania *cross-over*, ale w badaniu przedstawiono osobno wyniki przed i po skrzyżowaniu grup, nie dotyczą więc one grup zależnych. W związku z powyższym w raporcie wykonano obliczenia parametrów względnych i/lub bezwzględnych oraz wskazano istotne statystycznie różnice między grupami.

3.9. Ocena skuteczności iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

Analizę skuteczności iwakaftoru względem placebo w populacji dzieci chorych na CF w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR dokonano na podstawie badania *ENVISION* (publikacja *Davies 2013, EMA 2012 i ChPL Kalydeco®*) względem następujących punktów końcowych:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki

3.9.1. Jakość życia

W czasie 24 oraz 48 tygodni badania *ENVISION* w grupie IWA odnotowano wyższy wzrost liczby punktów kwestionariusza CFQ-R wypełnianego przez dzieci, w odniesieniu do oceny objawów ze strony układu oddechowego, w porównaniu do grupy PLC. Podobnie, wzrost punktacji w grupie IWA oraz spadek liczby punktów w grupie PLC zaobserwowano w przypadku gdy kwestionariusz wypełniali opiekunowie chorych. Różnice znamienne statystycznie wskazujące na korzyść IWA odnotowano jedynie w przypadku oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wypełnianego przez opiekunów dla 24 tyg. obserwacji.

Biorąc pod uwagę, iż MCID dla oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wynosi 4 punkty, za istotne klinicznie należy uznać różnice między grupami dla wszystkich ocenianych parametrów.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 8.
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania ENVISION

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, wersja dla dzieci [punkty]							
ENVISION (Davies 2013)	24 tyg.	6,3 (b/d)	26	0,3 (b/d)	26	6,1 (-1,4; 13,5)***	NIE p=0,1092
	48 tyg.	6,1 (b/d)	26	1,0 (b/d)	26	5,1 (-1,6; 11,8)	NIE p=0,1354
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, wersja dla opiekunów [punkty]							
ENVISION (Davies 2013)	24 tyg.	4,9 (b/d)	26	-1,1 (b/d)	26	5,9 (0,5; 11,4)	TAK p=0,0330
	48 tyg.	3,7 (b/d)	26	-1,2 (b/d)	26	4,9 (-0,4; 10,2)	NIE p=0,0713

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***według publikacji EMA 2012, wartości MD (95% CI) zostały obliczone dla mniejszej liczby chorych niż z populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), tj. dla 26 chorych z grupy IWA oraz 23 chorych z grupy PLC

3.9.2. Wartość FEV1

Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej (ppFEV1), od początku badania do 24 tygodnia leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ENVISION. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego wynosiła 12,5 (95% CI: 6,6; 18,3) punktów procentowych i była znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Analiza bezwzględnej zmiany ppFEV1 w podgrupach wykazała znamienne statystycznie różnice na niekorzyść PLC dla podgrup chorych z wartością początkową ppFEV1 <70% oraz ≤90%, chorych pochodzących z Europy, chorych płci żeńskiej oraz chorych z klasą II drugiego allelu genu CFTR.

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść stosowania IWA odnotowano także dla oceny bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 w 48 tyg., względnej zmiany FEV1 wyrażonej jako % wartości należnej w 24 tyg., zmiany wartości FEV1 wyrażonej w litrach oraz bezwzględnej zmiany wartości FEV_{25/75} w 24 i 48 tyg.

Jak wskazali autorzy badania *ENVISION*, poprawa FEV1 następowała szybko (dzień 15.) i utrzymywała się przez 48 tygodni.

Biorąc pod uwagę, iż MCID dla wartości ppFEV1 wynosi według wybranych źródeł ≥ 5 punktów procentowych, zarówno dla populacji ogółem, jak i dla większości podgrup, różnice między grupami można także uznać za znamienne klinicznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania *ENVISION*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]								
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	24 tyg.	Ogółem	12,6 ^{^^^} (b/d)	26	0,1 ^{^^^} (b/d)	26	12,5 (6,6; 18,3) ^{***}	TAK p<0,0001
	48 tyg.		10,7 ^{^^^} (b/d)	26	0,7 ^{^^^} (b/d)	26	10,0 (4,5; 15,5) ^{***}	TAK p=0,0006
<i>ENVISION</i> (EMA 2012)	24 tyg.	ppFEV1 <70%	21,9313 (14,20915)	4	3,1087 (9,02458)	8	18,82 (3,56; 34,09) ^{^^}	TAK
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)		ppFEV1 \leq 90%	b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	14	14,9 (7,3; 22,5) [^]	TAK
		ppFEV1 >90%	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	11	6,9 (-3,8; 17,6) [^]	NIE
		Ameryka Północna	b/d (b/d)	12	b/d (b/d)	14	5,8 (-2,6; 14,1) [^]	NIE
		Europa	b/d (b/d)	6	b/d (b/d)	5	24,6 (6,4; 42,9) [^]	TAK
		Australia	b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	6	4,2 (-3,7; 12,0) [^]	NIE
		Mężczyźni	b/d (b/d)	9	b/d (b/d)	15	5,2 (-2,2; 12,5) [^]	NIE
		Kobiety	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	10	13,8 (4,2; 23,4) [^]	TAK
<i>ENVISION</i> (EMA 2012)	24 tyg.	Klasa II drugiego allelu genu CFTR	14,4 (13,62)	23	-0,4 (8,54)	20	14,80 (8,09; 21,51) ^{^^}	TAK
Względna zmiana FEV1 [% wartości należnej]								
<i>ENVISION</i> (ChPL Kalydeco®)	24 tyg.	Ogółem	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	15,8 (8,4; 23,2)	TAK
Zmiana wartości FEV1 [l]								

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	24 tyg.	Ogółem	0,303 ^{^^^} (b/d)	26	0,067 ^{^^^} (b/d)	26	0,236 (0,123; 0,349)	TAK p=0,0001
	48 tyg.		0,325 ^{^^^} (b/d)	26	0,125 ^{^^^} (b/d)	26	0,200 (0,089; 0,311)	TAK p=0,0007
Bezwzględna zmiana wartości FEV_{25/75}								
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	24 tyg.	Ogółem	20,7 ^{^^^} (b/d)	26	-1,6 ^{^^^} (b/d)	24	22,3 (11,1; 33,5)	TAK p=0,0002
	48 tyg.		18,5 ^{^^^} (b/d)	26	-0,7 ^{^^^} (b/d)	24	19,2 (8,1; 30,2)	TAK p=0,0011

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***według publikacji *EMA 2012*, wartości MD (95% CI) zostały obliczone dla mniejszej liczby chorych niż z populacji mITT, tj. dla 26 chorych z grupy IWA oraz 25 chorych z grupy PLC

^zakres

^^ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych i na podstawie MD (95% CI) określono IS

^^^LSM

3.9.3. Stężenie chlorków w pocie

Zarówno dla 24, jak i 48 tygodni obserwacji w badaniu *ENVISION* odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny zmiany stężenia chlorków w pocie.

W grupie IWA zaobserwowano nagły spadek stężenia chlorków w pocie (efekt leczenia zaobserwowano podczas pierwszej wizyty w trakcie badania, w dniu 15.), które było stabilne w tygodniach 24 i 48, co wskazywało na poprawę funkcji białka CFTR.

Tylko 1 chory miał homozygotyczną mutację G551D, u tego chorego bezwzględna zmiana względem wartości początkowych w stężeniu chlorków w pocie w tygodniu 48. wynosiła 54,5 mmol/l.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 10.

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

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]							
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	24 tyg.	-55,5 (b/d)	26	-1,2 (b/d)	26	-54,3 (-61,8; -46,8)***	TAK p<0,0001
	48 tyg.	-56,0 (b/d)	26	-2,6 (b/d)	26	-53,5 (-60,9; -46,0)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***według publikacji *EMA 2012*, wartości MD (95% CI) zostały obliczone dla mniejszej liczby chorych niż z populacji mITT, tj. dla 23 chorych z grupy IWA oraz 23 chorych z grupy PLC

3.9.4. Masa ciała, BMI i wzrost

W odniesieniu do oceny zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI w czasie 24 i 48 tyg. badania *ENVISION* odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść IWA.

Poprawę w wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku w grupie IWA zaobserwowano już w tygodniu 8. i utrzymywała się ona aż do końca badania.

Istotna statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść IWA odnotowano też w odniesieniu do bezwzględnej zmiany wzrostu wyrażonej w cm.

Różnicę między grupami w odniesieniu do bezwzględnej zmiany BMI wyrażoną w kg/m² można również uznać za istotną klinicznie, gdyż MCID dla tego punktu końcowego wynosi 0,3.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania *ENVISION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]							
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	24 tyg.	3,7 (b/d)	26	1,8 (b/d)	26	1,9 (0,9; 2,9)	TAK p=0,0004

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	48 tyg.	5,9 (b/d)	26	3,1 (b/d)	26	2,8 (1,3; 4,2)	TAK p=0,0002
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]							
ENVISION (EMA 2012)	24 tyg.	0,3046 (b/d)	26	-0,0330 (b/d)	26	0,3376 (0,1607; 0,5144)	TAK p<0,001
	48 tyg.	0,2788 (b/d)	26	-0,1755 (b/d)	26	0,4543 (0,2575; 0,6511)	TAK p<0,001
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]							
ENVISION (EMA 2012)	24 tyg.	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	0,2730 (0,1508; 0,3951)	TAK
	48 tyg.	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	0,3873 (0,2406; 0,5340)	TAK
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]							
ENVISION (ChPL Kalydeco®)	24 tyg.	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	0,81 (0,34; 1,28)	TAK p=0,0008
	48 tyg.	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	1,09 (0,51; 1,67)	TAK p=0,0003
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]							
ENVISION (EMA 2012)	48 tyg.	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	0,12 (-0,004; 0,24)	NIE
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]							
ENVISION (EMA 2012)	48 tyg.	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	0,99 (0,07; 1,92)	TAK

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

3.9.5. Zaostrzenia objawów płucnych

Zdefiniowany zgodnie z protokołem badania wskaźnik zaostrzenia objawów płucnych zaobserwowano u nielicznych chorych w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania ENVISION

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n** (%)	N	n (%)	N			
Wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych								
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.*	4 (15,4)	26	3 (11,5)	26	1,39 (0,28; 6,95)	0,04 (-0,15; 0,22)	NIE

*autorzy publikacji nie podali informacji dot. okresu obserwacji tego punktu końcowego, założono, że został on oceniony w maksymalnym okresie obserwacji

**liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

3.10. Ocena skuteczności iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

Analizę skuteczności iwakaftoru względem placebo w populacji chorych na CF w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie badania *STRIVE* (publikacja Ramsey 2011, EMA 2012 oraz ChPL Kalydeco®) względem następujących punktów końcowych:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.10.1. Jakość życia

W badaniu *STRIVE*, w ciągu 24 i 48 tyg. obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do oceny bezwzględnej zmiany objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wspólne wyniki z wersji dla dzieci w wieku 12-13 lat oraz dla młodzieży i dorosłych), wskazującą na korzyść IWA.

Różnica zmian wyniku między grupami przekraczała MCID wynoszącą 4 punkty.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki

Tabela 13.
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, wspólne wyniki z wersji dla dzieci w wieku 12-13 lat oraz dla młodzieży i dorosłych [punkty]							
STRIVE (ChPL Kalydeco®)	24 tyg.	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	8,1 (4,7; 11,4)***^	TAK p<0,0001***
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	5,9 (b/d)	83	-2,7 (b/d)	78	8,6 (5,3; 11,9)***	TAK p<0,001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***wartość z ChPL Kalydeco® (zgodne z danymi z publikacji EMA 2012)

^według publikacji EMA 2012, wartości MD (95% CI) zostały obliczone dla mniejszej liczby chorych niż z populacji mITT, tj. dla 80 chorych z grupy IWA oraz 71 chorych z grupy PLC

3.10.2. Wartość FEV1

3.10.2.1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych

W badaniu STRIVE, zarówno w ciągu 24, jak i 48 tyg. w odniesieniu do bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 zaobserwowano wzrost wyniku w grupie IWA i spadek w grupie PLC. Różnice między grupami były znamienne statystycznie i klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych) na korzyść grupy badanej dla populacji ogółem i większości analizowanych podgrup.

Jak wskazują autorzy badania poprawa FEV1 następowała szybko (dzień 15., różnica między grupami wynosiła 9,3 punktów procentowych, $p < 0,001$) i utrzymywała się przez 48 tygodni.

Różnice istotne statystycznie na korzyść IWA odnotowano także w przypadku oceny względnej zmiany wartości FEV1 wyrażonej w procentach oraz procentach wartości należnej, a także dla zmiany wartości FEV1 wyrażonej w litrach.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]								
STRIVE (Ramsey 2011)	24 tyg.	Ogółem	10,4 (b/d)	83	-0,2 (b/d)	78	10,6 (8,6; 12,6)	TAK p<0,0001
	48 tyg.			10,1 (b/d)	83	-0,4 (b/d)	78	10,5 (8,5; 12,5)
		ppFEV1 <70%	b/d (b/d)	49	b/d (b/d)	45	10,6 (b/d)	TAK p<0,001
		ppFEV1 ≥70%	b/d (b/d)	34	b/d (b/d)	33	10,3 (b/d)	TAK p<0,001
		Ameryka Północna	b/d (b/d)	50	b/d (b/d)	50	9,0 (b/d)	TAK p<0,001
		Europa	b/d (b/d)	23	b/d (b/d)	19	9,9 (b/d)	TAK p<0,001
		Australia	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	9	11,9 (b/d)	TAK p=0,008
		Mężczyźni	b/d (b/d)	39	b/d (b/d)	38	11,0 (b/d)	TAK p<0,001
		Kobiety	b/d (b/d)	44	b/d (b/d)	40	11,6 (b/d)	TAK p<0,001
		Wiek <18 lat	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	17	11,4 (b/d)^	TAK p=0,005
		Wiek ≥18 lat	b/d (b/d)	64	b/d (b/d)	61	9,9 (b/d)	TAK p<0,001
STRIVE (EMA 2012)	24 tyg.	Klasa I drugiego allelu genu CFTR	11,9 (11,85)	10	0,3 (4,40)	11	11,60 (3,81; 19,39)^^^	TAK
		Klasa II drugiego allelu genu CFTR	10,2 (6,70)	70	-0,6 (4,92)	60	10,80 (8,80; 12,80)^^^	TAK
		Klasa IV drugiego allelu genu CFTR	2,4 (2,35)	2	-0,7 (5,32)	2	3,10 (-4,96; 11,16)^^^	NIE
Względna zmiana FEV1 [%]								
STRIVE (Ramsey 2011)	24 tyg.	Ogółem	17,6 (b/d)	83	0,7 (b/d)	78	16,9 (13,6; 20,2)	TAK p<0,0001
	48 tyg.			17,5 (b/d)	83	0,8 (b/d)	78	16,8 (13,5; 20,1)
Względna zmiana FEV1 [% wartości należnej]								

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	24 tyg.	Ogółem	17,2 (b/d)	83	0,1 (b/d)	78	17,1 (13,9; 20,2)***	TAK
Zmiana wartości FEV1 [%]								
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	24 tyg.	Ogółem	0,367 (b/d)	83	0,006 (b/d)	78	0,361 (0,3; 0,4)	TAK p<0,001
	48 tyg.		0,4 (b/d)	83	0,0 (b/d)	78	0,4 (0,3; 0,4)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***wartość z *ChPL Kalydeco*®

^zgodnie z informacjami zawartymi w *ChPL Kalydeco*®, różnica pomiędzy grupą otrzymującą IWA i PLC dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 11,9 punktów procentowych (5,9; 17,9) u chorych od 12 do 17 lat

^^ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych i na podstawie MD (95% CI) określono IS

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

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania *STRIVE*, dystrybucja indywidualnych zmian ppFEV1 w ciągu 24 tyg. wskazywała, że u około 75% chorych z grupy IWA średnia poprawa ppFEV1 wynosiła co najmniej 5 punktów procentowych.

Zmiany wartości ppFEV1 od 0 do 25 punktów procentowych (zdarzenie korzystne) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a zmiany od -10 do 0 (zdarzenie niekorzystne) zmiennie statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC niż IWA. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy (zakres zmian ppFEV1 [punkty procentowe])	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)*	N				
Dystrybucja bezwzględnych zmian wartości ppFEV1 [punkty procentowe]										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Od -15 do -10	0 (0,0)	83	1 (1,3)	78	0,13 (0,003; 6,41)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		Od -10 do -5	1 (1,2)	83	12 (15,4)	78	0,07 (0,01; 0,53)	-0,14 (-0,23; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
		Od -5 do 0	2 (2,4)	83	25 (32,1)	78	0,05 (0,01; 0,23)	-0,30 (-0,41; -0,19)	4 (3; 6)	TAK
		Od 0 do 5	18 (21,7)	83	28 (35,9)	78	0,49 (0,25; 0,99)	-0,14 (-0,28; -0,004)	8 (4; 250)**	TAK
		Od 5 do 10	24 (28,9)	83	9 (11,5)	78	3,12 (1,34; 7,23)	0,17 (0,05; 0,29)	6 (4; 20)	TAK
		Od 10 do 15	19 (22,9)	83	1 (1,3)	78	22,86 (2,98; 175,46)	0,22 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK
		Od 15 do 20	11 (13,3)	83	0 (0,0)	78	7,92 (2,33; 26,85)	0,13 (0,06; 0,21)	8 (5; 17)	TAK
		Od 20 do 25	5 (6,0)	83	0 (0,0)	78	7,31 (1,24; 43,20)	0,06 (0,005; 0,12)	17 (9; 200)	TAK
		Od 25 do 30	1 (1,2)	83	0 (0,0)	78	6,96 (0,14; 351,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Od 30 do 35	1 (1,2)	83	0 (0,0)	78	6,96 (0,14; 351,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Od 35 do 40	1 (1,2)	83	0 (0,0)	78	6,96 (0,14; 351,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE		

*wartości odczytane z wykresu

**mimo iż zdarzenie to było obiektywnie korzystne i wystąpiło u istotnie statystycznie niższej liczby chorych z grupy badanej postanowiono obliczyć NNT, zamiast NNH, zakładając, że tak niewielką zmianą ppFEV1 w porównaniu z resztą wyników można uznać za zdarzenie niekorzystne

3.10.3. Stężenie chlorków w pocie

3.10.3.1. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych

Po 24 oraz 48 tygodniach obserwacji w badaniu *STRIVE* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na korzyść IWA, w odniesieniu do zmiany stężenia chlorków w pocie.

Efekt terapii IWA zaobserwowano już w dniu 15. i utrzymywał się on aż do 48 tyg. badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.

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

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]							
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	24 tyg.	-48,7 (b/d)	83	-0,8 (b/d)	78	-47,9 (-51,3; -44,5)***	TAK p<0,0001
	48 tyg.	-48,7 (b/d)	83	-0,6 (b/d)	78	-48,1 (-51,5; -44,7)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***według publikacji *EMA 2012*, wartości MD (95% CI) zostały obliczone dla mniejszej liczby chorych niż z mITT, tj. dla 78 chorych z grupy IWA oraz 74 chorych z grupy PLC populacji

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

Dystrybucja indywidualnych zmian stężeń chlorków w pocie w ciągu 24 tyg. wskazywała, że u około 94% chorych z grupy IWA średni spadek stężenia wynosił co najmniej 20 mmol/l.

Dla wszystkich obserwowanych zmian stężeń chlorków w pocie, za wyjątkiem zakresu od -30 do -20 mmol/l, różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść IWA.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 17.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy (zakres stężeń chlorków w pocie [mmol/l])	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)*	N				
Dystrybucja zmian stężenia chlorków w pocie [mmol/l]										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Od -80 do -70	5 (6,0)	83	0 (0,0)	78	7,31 (1,24; 43,20)	0,06 (0,005; 0,12)	17 (9; 200)	TAK
		Od -70 do -60	10 (12,0)	83	0 (0,0)	78	7,81 (2,18; 27,99)	0,12 (0,05; 0,19)	9 (6; 20)	TAK
		Od -60 do -50	26 (31,1)	83	0 (0,0)	78	9,96 (4,31; 23,02)	0,31 (0,21; 0,41)	4 (3; 5)	TAK
		Od -50 do -40	18 (21,7)	83	0 (0,0)	78	8,76 (3,30; 23,29)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK
		Od -40 do -30	14 (16,9)	83	0 (0,0)	78	8,26 (2,77; 24,65)	0,17 (0,09; 0,25)	6 (4; 12)	TAK
		Od -30 do -20	5 (6,0)	83	1 (1,3)	78	4,94 (0,56; 43,23)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		Od -20 do -10	0 (0,0)	83	9 (11,5)	78	0,11 (0,03; 0,44)	-0,12 (-0,19; -0,04)	9 (6; 25)**	TAK
		Od -10 do 0	0 (0,0)	83	28 (35,9)	78	0,08 (0,04; 0,19)	-0,36 (-0,47; -0,25)	3 (3; 4)**	TAK
		Od 0 do 10	0 (0,0)	83	26 (33,3)	78	0,09 (0,04; 0,20)	-0,33 (-0,44; -0,23)	4 (3; 5)	TAK
		Od 10 do 20	0 (0,0)	83	8 (10,3)	78	0,12 (0,03; 0,48)	-0,10 (-0,17; -0,03)	10 (6; 34)	TAK

*wartości odczytane z wykresu

**mimo iż zdarzenie to było obiektywnie korzystne i wystąpiło u istotnie statystycznie niższej liczby chorych z grupy badanej postanowiono obliczyć NNT, zamiast NNH, zakładając, że tak niewielką zmianę stężenia chlorków w pocie w porównaniu z resztą wyników można uznać za zdarzenie niekorzystne

3.10.4. Masa ciała, BMI i wzrost

W czasie 24 i 48 tyg. badania *STRIVE* odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść IWA odniesieniu do oceny zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, bezwzględnej zmiany BMI.

W odniesieniu do oceny zmiany wzrostu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania *STRIVE*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]							
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	24 tyg.	3,0 (b/d)	83	0,2 (b/d)	78	2,8 (1,8; 3,7)	TAK p<0,0001
	48 tyg.	3,1 (b/d)	83	0,4 (b/d)	78	2,7 (1,3; 4,1)	TAK p<0,0001
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]							
<i>STRIVE</i> (EMA 2012)	24 tyg.	0,2989 (b/d)	83	-0,0441 (b/d)	78	0,3431 (0,1419; 0,5443)	TAK
	48 tyg.	0,2491 (b/d)	83	-0,0765 (b/d)	78	0,3256 (0,0015; 0,6497)	TAK
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]							
<i>STRIVE</i> (EMA 2012)	24 tyg.	0,3062 (b/d)	83	-0,0129 (b/d)	78	0,3192 (0,1462; 0,4921)	TAK
	48 tyg.	0,2998 (b/d)	83	-0,0307 (b/d)	78	0,3305 (0,0399; 0,6210)	TAK
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]							
<i>STRIVE</i> (ChPL kalydeco®)	24 tyg.	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,94 (0,62; 1,26)	TAK p<0,0001
	48 tyg.	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,93 (0,48; 1,38)	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]							
<i>STRIVE</i> (EMA 2012)	48 tyg.	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,06 (-0,10; 0,21)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]							
<i>STRIVE</i> (EMA 2012)	48 tyg.	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,10 (-1,57; 1,77)	NIE

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

3.10.5. Zaostrzenia objawów płucnych

3.10.5.1. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych

W odniesieniu do zaostrzeń objawów płucnych w 24 i 48 tyg. okresu obserwacji, a także zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji w 48 tyg. okresu obserwacji, różnice istotne statystycznie między grupami wskazywały na korzyść terapii IWA. Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Według autorów badania *STRIVE*, w 48 tyg. badania ogółem u ok. 67% chorych z grupy IWA oraz 41% chorych z grupy PLC nie obserwowano już zaostrzeń objawów płucnych, co odpowiada HR=0,455 (p=0,001) lub 55% redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzeń.

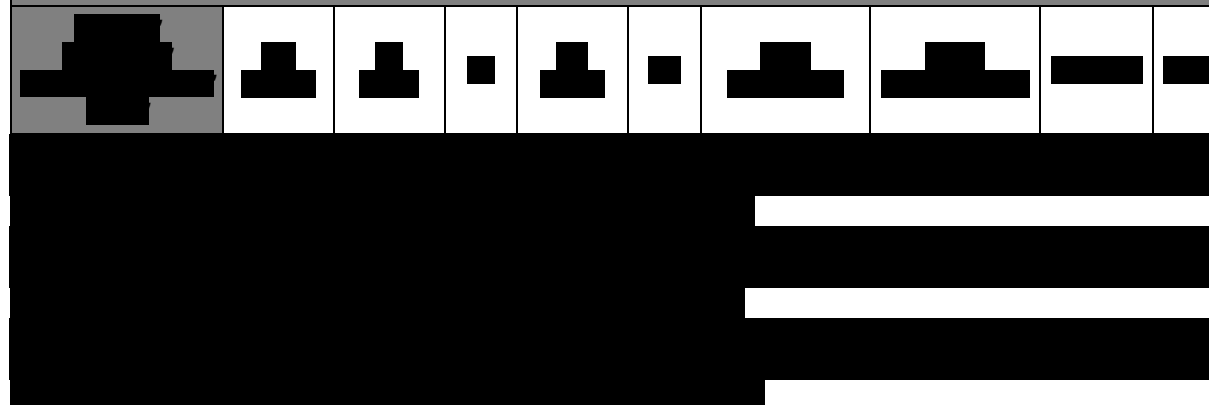
Jak wskazano w *ChPL Kalydeco*®, różnica między grupami dla względnego ryzyka nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (współczynnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych) wynosiła w 24. tygodniu 0,40 (p=0,0016), a w 48. tygodniu 0,46 (p=0,0012).

Ponadto, w ciągu 48 tyg. okresu obserwacji w grupach IWA i PLC odnotowano odpowiednio 28 (0,40 zdarzeń na 1 chorego) oraz 47 (0,71 zdarzeń na 1 chorego) przypadków zaostrzeń objawów płucnych wymagających dożylniej antybiotykoterapii (p-wartość dla różnicy między grupami p=0,0776). Różnica między grupami dot. częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających podania dożylnych antybiotyków była znamienna statystycznie na korzyść IWA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych									
STRIVE (Ramsey 2011)	24 tyg.	18 (21,7)	83	35 (44,9)	78	0,34 (0,17; 0,68)	-0,23 (-0,37; -0,09)	5 (3; 12)	TAK
	48 tyg.*	28 (33,7)	83	44 (56,4)	78	0,39 (0,21; 0,74)	-0,23 (-0,38; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji									
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.**	11 (13,3)	83	23 (29,5)	78	0,37 (0,16; 0,81)	-0,16 (-0,29; -0,04)	7 (4; 25)	TAK
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające podania dożylnych antybiotyków									
									

3.10.5.2. Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych

W grupie IWA w porównaniu z grupą PLC odnotowano mniejszą liczbę dni, w czasie których trwały zaostrzenia objawów płucnych, konieczna była hospitalizacja, czy stosowanie dożylnych antybiotyków z powodu tych zaostrzeń. Różnice między grupami wskazane przez autorów badania były istotne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20.

Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania STRIVE*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)**	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych [dni]							
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	13,5 (27,3)	83	36,7 (49,5)	78	-23,20 (-35,66; -10,74)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)**	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas trwania hospitalizacji z powodu zaostrzeń objawów płucnych [dni]							
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	48 tyg.	3,92 (13,62)	83	4,15 (8,71)	78	-0,23 (-3,74; 3,28)	TAK***
Czas trwania terapii antybiotykami dożylnymi z powodu zaostrzeń objawów płucnych [dni]							
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	48 tyg.	6,68 (19,43)	83	11,03 (20,36)	78	-4,35 (-10,51; 1,81)	TAK***
Czas do pierwszego wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych							
<i>STRIVE</i> (EMA 2012)	24 tyg.	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,40 (0,23; 0,71) [^]	TAK p=0,0016 ^{^^}
	48 tyg.	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,46 (0,28; 0,73) ^{^^^}	TAK p=0,0012 ^{^^}

*czas znormalizowany w stosunku do 48 tygodniowego okresu obserwacji

**ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych i na podstawie MD (95% CI) określono IS

***p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji wskazuje na wynik istotny statystycznie (p=0,0275 dla czasu trwania hospitalizacji oraz p=0,0183 dla terapii antybiotykami dożylnymi); różnica może wynikać z metody zastosowanej analizy, tzn. w badaniu *STRIVE* p-wartości obliczono ze stratyfikowanego względem wartości początkowych, stopnia nasilenia ppFEV1 oraz grup wiekowych testu sumy rang Wilcoxon

[^]HR (95% CI)

^{^^}IS określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

^{^^^}według publikacji *EMA 2012*, nie przedstawiono liczby chorych, dla których obliczono wartości MD (95% CI)

3.11. Ocena skuteczności iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla badania randomizowanego)

Analizę skuteczności iwakaftoru względem placebo w populacji chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (tj. z mutacjami typu G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D) wykonano na podstawie części 1. badania *KONNECTION* (publikacja *De Boeck 2014* i dokument *EMA 2014*). Badanie *KONNECTION* było prowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*), tzn. chorzy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej IWA w dawce 150 mg co 12 godzin lub PLC przez 8 tygodni, a następnie po upływie okresu wymywania (ang. *wash-out*) wynoszącego 4 do 8

tygodni, chorzy stosujący uprzednio IWA otrzymali PLC, a chorzy stosujący początkowo PLC otrzymali IWA przez kolejne 8 tygodni.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV₁;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała, BMI i wzrost;
- ⊕ mediatory stanu zapalnego;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.11.1. Jakość życia

3.11.1.1. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych

W badaniu *KONNECTION* odnotowano znamiennej statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza) po 8 tygodniach leczenia. Co więcej, w grupie IWA poprawę wyniku CFQ-R wykazano już po 2 tygodniach leczenia. Ponadto, wszystkie odnotowane różnice między grupami były istotne klinicznie (MCID=4 punkty).

Istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej wykazano także w przypadku zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R w wersji dla nastolatków i dorosłych oraz w przypadku oceny dla następujących podgrup chorych: mężczyźni, chorzy w wieku ≥ 18 lat, chorzy u których ppFEV₁ w chwili rozpoczęcia badania wynosił $< 70\%$, chorzy z Europy i z Ameryki Północnej, chorzy u których występowało zakażenie *P. aeruginosa* w chwili rozpoczęcia badania i chorzy u których zmiana ppFEV₁ po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiła $\geq 5\%$. W przypadku pozostałych rozpatrywanych podgrup chorych oraz wersji kwestionariusza nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Według danych z dokumentu *EMA 2014* analiza kwestionariusza w wersji dla chorych w wieku 12-13 lat nie została wykonana z uwagi na zbyt małą liczebność tej grupy chorych.

Według danych przedstawionych w badaniu również we wszystkich podgrupach chorych stosujących IWA, wydzielonych ze względu na genotyp (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D), wykazano poprawę w zakresie zmiany wyniku CFQ-R względem wartości początkowych, w okresie 8 tygodni. Uzyskane wyniki charakteryzowały się jednak dużą zmiennością zarówno wewnątrz jak i pomiędzy podgrupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania KONNECTION

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci w wieku 6-11 lat) [punkty]									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	16,9699 (b/d)	8	5,6308 (b/d)	8	11,3391 (-4,9020; 27,5802)	NIE p=0,1472	
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla nastolatków i dorosłych) [punkty]									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	8,6779 (b/d)	27	-2,6581 (b/d)	27	11,3360 (5,4081; 17,2639)	TAK p=0,0004	
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla opiekunów i rodziców) [punkty]									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	12,1715 (b/d)	11	4,8973 (b/d)	10	7,2743 (-1,0717; 15,6203)	NIE p=0,0800	
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza) [punkty]									
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	8 tyg.	Ogółem	8,9 (11,21)^	38	-0,7 (11,24)^	37	9,6 (4,5; 14,7)	TAK p=0,0004	
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)		Płeć	Mężczyźni	b/d (b/d)	22	b/d (b/d)	22	10,7640 (2,7952; 18,7329)	TAK p=0,0099
			Kobiety	b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	15	7,0890 (-0,1194; 14,2974)	NIE p=0,0536
		Wiek	6-11 lat	b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	8	11,2925 (-4,2536; 26,8386)	NIE p=0,1350
			12-17 lat	b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	9	8,0980 (-4,4151; 20,6111)	NIE p=0,1801
≥18 lat	b/d (b/d)		19	b/d (b/d)	20	10,5969 (3,5680; 17,6257)	TAK p=0,0045		

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania	<70%	b/d (b/d)	13	b/d (b/d)	13	11,1053 (3,0203; 19,1903)	TAK p=0,0099
			≥70% do ≤90%	b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	11	11,5497 (2,4271; 20,6723)	NIE p=0,170
			>90%	b/d (b/d)	14	b/d (b/d)	13	8,3024 (-3,3333; 19,9381)	NIE p=0,1507
		Region geograficzny	Ameryka Północna	b/d (b/d)	21	b/d (b/d)	21	8,4521 (0,3715; 16,5328)	TAK p=0,0409
			Europa	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	16	9,7827 (3,6864; 15,8790)	TAK p=0,0033
		Zakażenie <i>P. aeruginosa</i> w chwili rozpoczęcia badania	Tak	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	20	13,6021 (6,7099; 20,4943)	TAK p=0,0004
			Nie	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	17	4,2778 (-3,3627; 11,9183)	NIE p=0,2598
		Zmiana ppFEV1 po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych	<5%	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	19	4,0411 (-2,4474; 10,5296)	NIE p=0,2107
			≥5%	b/d (b/d)	18	b/d (b/d)	18	16,3948 (8,1546; 24,6351)	TAK p=0,0004

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

^SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji EMA 2014

3.11.1.2. Istotna klinicznie poprawa jakości życia

W badaniu *KONNECTION* poprawa wyniku kwestionariusza CFQ-R o ≥ 4 punkty (minimalna istotna klinicznie różnica) występowała w czasie 8 tygodni leczenia częściej wśród chorych w grupie IWA niż w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W publikacji *EMA 2014* wskazano także, iż w grupie PLC u 26 (70,3%) chorych odnotowano wzrost wyniku kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych o mniej niż 4 punkty.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 22.

Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza CFQ-R o ≥ 4 punkty (minimalna istotna klinicznie różnica) na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku kwestionariusza CFQ-R o ≥ 4 punkty (minimalna istotna klinicznie różnica)									
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	8 tyg.	28 (73,7)	38	11 (29,7)	37	6,62 (2,41; 18,15)	0,44 (0,24; 0,64)	3 (2; 5)	TAK

3.11.2. Wartość FEV1

3.11.2.1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych

Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej (ppFEV1), od początku badania do 8 tygodnia leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *KONNECTION*. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej. Jak wskazali autorzy publikacji, istotną statystycznie różnicę między grupami obserwowano także po 2 i po 4 tygodniach terapii (p-wartość $< 0,0001$ dla obu punktów czasowych). Również w przypadku analizy w podgrupach, dla większości rozpatrywanych podgrup chorych wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych w wieku 6-11 lat, dla której to nie wykazano znamiennych statystycznie różnic.

Wszystkie obserwowane wyniki można uznać za istotne klinicznie, biorąc pod uwagę, że MCID dla ppFEV1, według wybranych źródeł wynosi ≥ 5 punktów procentowych.

Dodatkowa analiza wykazała, iż stosowana sekwencja leczenia nie miała istotnego statystycznie wpływu na obserwowany efekt (w publikacji nie zamieszczono szczegółowych danych).

Również we wszystkich podgrupach chorych, wydzielonych ze względu na genotyp (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D), wykazano poprawę w wartościach ppFEV1 względem wartości początkowych, w okresie 8 tygodni. Uzyskane wyniki charakteryzowały się jednak dużą zmiennością zarówno wewnątrz jak i pomiędzy podgrupami.

Istotną statystycznie różnicę wykazano także w przypadku wykonano analiz wrażliwości, analizy dla chorych uczestniczących w I okresie leczenia oraz względnej zmiany FEV1 przedstawionej jako % wartości należnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania KONNECTION

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]									
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>	8 tyg.	Ogółem		7,5 (7,58)^	38	-3,2 (7,58)^	37	10,7 (7,3; 14,1)	TAK p<0,0001
<i>KONNECTION (EMA 2014)^^</i>				7,9082 (b/d)	37	-5,8472 (b/d)	37	13,7554 (9,9414; 17,5694)	TAK p<0,0001
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	Płeć	Mężczyźni	b/d (b/d)	22	b/d (b/d)	22	8,7833 (3,3648; 14,2017)	TAK p=0,0027
			Kobiety	b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	15	8,0494 (4,4461; 1,6528)	TAK p=0,0001
		Wiek	6-11 lat	b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	8	5,1788 (-4,5696; 14,9272)	NIE p=0,2531
			12-17 lat	b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	9	9,1454 (3,4067; 14,8840)	TAK p=0,0052
			≥18 lat	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	20	8,6598 (4,7096; 12,6101)	TAK p=0,0001
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania	<70%	b/d (b/d)	13	b/d (b/d)	13	7,9698 (3,5024; 12,4373)	TAK p=0,0015
			≥70% do ≤90%	b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	11	9,0362 (4,0151; 14,0573)	TAK p=0,0019
			>90%	b/d (b/d)	14	b/d (b/d)	13	9,8877 (3,2127; 16,5627)	TAK p=0,0067
		Region geograficzny	Ameryka Północna	b/d (b/d)	21	b/d (b/d)	21	6,1305 (2,9258; 9,3352)	TAK p=0,0006

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
			Europa	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	16	11,7607 (5,6163; 17,9052)	TAK p=0,0009
		Zakażenie <i>P. aeruginosa</i> w chwili rozpoczęcia badania	Tak	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	20	7,4846 (3,1328; 11,8365)	TAK p=0,0018
			Nie	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	17	8,0704 (3,6263; 12,5146)	TAK p=0,0010
Analiza wrażliwości									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem – metoda autoregresji		7,6054 (b/d)	38	-3,2546 (b/d)	37	10,8600 (7,5966; 14,1234)	TAK p<0,0001
		Ogółem – metoda LOCF		7,4669 (b/d)	38	-3,2027 (b/d)	37	10,6696 (7,2421; 14,0972)	TAK p<0,0001
		Ogółem – metoda z wykorzystaniem danych dla najgorszych przypadków		7,4669 (b/d)	38	-3,2027 (b/d)	37	10,6696 (7,2421; 14,0972)	TAK p<0,0001
		Ogółem – metoda z wykorzystaniem danych opartych na powodzie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu		7,4669 (b/d)	38	-3,2027 (b/d)	37	10,6696 (7,2421; 14,0972)	TAK p<0,0001
		Ogółem – metoda ANCOVA		8,0551 (b/d)	37	-5,7900 (b/d)	37	13,8452 (9,8943; 17,7961)	TAK p<0,0001
		Ogółem – test Wilcoxona		5,0955 (b/d)	36	-4,2675 (b/d)	36	b/d	TAK p<0,0001
Analiza dla chorych uczestniczących w I okresie leczenia									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Chorzy uczestniczący w I okresie leczenia		6,0692 (b/d)	20	-2,1638 (b/d)	19	8,2330 (2,5012; 13,9648)	TAK p=0,0061

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Względna zmiana FEV1 [% wartości należnej]								
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	10,7549 (b/d)	b/d	-3,4147 (b/d)	b/d	14,1696 (9,8953; 18,4439)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

^SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji *EMA 2014*

^^zmiana w 8. tygodniu

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

W publikacji *EMA 2014* przedstawiono analizę dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1. Wszystkie rozpatrywane kategorie odpowiedzi tj. zmiana wartości ppFEV1 o $\geq 5\%$, $\geq 7,5\%$ i $\geq 10\%$, występowały częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie badania KONNECTION

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie									
Zmiana wartości ppFEV1 ≥5%									
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	18 (48,6)	37*	1 (2,7)	37	34,11 (4,22; 275,45)	0,46 (0,29; 0,63)	3 (2; 4)	TAK
Zmiana wartości ppFEV1 ≥7,5%									
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	17 (45,9)	37*	0 (0,0)	37	12,95 (4,42; 37,99)	0,46 (0,30; 0,62)	3 (2; 4)	TAK
Zmiana wartości ppFEV1 ≥10%									
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	16 (43,2)	37*	0 (0,0)	37	12,39 (4,13; 37,21)	0,43 (0,27; 0,59)	3 (2; 4)	TAK

*1 chorego utracono z okresu obserwacji

3.11.3. Stężenie chlorków w pocie

3.11.3.1. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych

W badaniu *KONNECTION* odnotowano znamiennej statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny zmiany stężenia chlorków w pocie po 8 tygodniach leczenia. Co więcej, w grupie IWA istotną statystycznie redukcję stężenia chlorków w pocie wykazano już po 2 tygodniach leczenia.

Istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do oceny zmiany stężenia chlorków w pocie po 8 tygodniach leczenia odnotowano także w przypadku wszystkich rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych.

Średnia różnica stężenia chlorków w pocie była porównywalna pomiędzy podgrupami chorych, wydzielonych ze względu na genotyp (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D). Wyjątek stanowiła podgrupa o genotypie G970R, gdzie obserwowana redukcja stężenia chlorków w pocie była znacznie niższa niż w pozostałych podgrupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania KONNECTION

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**			
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N					
Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]											
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>	8 tyg.	Ogółem		-52,3 (16,55) [^]	37	-3,1 (16,53) [^]	37	-49,2 (-57,0; -41,4)	TAK p<0,0001		
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>				Płeć		Mężczyźni		b/d (b/d)	21	b/d (b/d)	22
		Kobiety				b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	15	-54,1873 (-64,2248; -44,1497)	TAK p<0,0001
		Wiek		12-17 lat		b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	9	-51,1909 (-66,7448; -35,6371)	TAK p<0,0001
				≥18 lat		b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	20	-45,1011 (-55,2262; -34,9760)	TAK p<0,0001
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania		<70%		b/d (b/d)	13	b/d (b/d)	13	-37,9323 (-55,7777; -20,0869)	TAK p=0,0006
				≥70% do ≤90%		b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	11	-60,2924 (-77,2211; -43,3637)	TAK p<0,0001
				>90%		b/d (b/d)	13	b/d (b/d)	13	-51,3602 (-59,0944; -43,6260)	TAK p<0,0001
		Region geograficzny		Ameryka Północna		b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	21	-54,7133 (-62,4992; -46,9274)	TAK p<0,0001
				Europa		b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	16	-42,7760 (-59,1852; -26,3669)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		Zakażenie <i>P. aeruginosa</i> w chwili rozpoczęcia badania	Tak	b/d (b/d)	18	b/d (b/d)	20	-47,6322 (-57,4974; -37,7669)	TAK p<0,0001
			Nie	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	17	-52,4854 (-64,5158; -40,4549)	TAK p<0,0001
		Zmiana ppFEV1 po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych	<5%	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	19	-46,3512 (-59,7663; -32,9360)	TAK p<0,0001
			≥5%	b/d (b/d)	18	b/d (b/d)	18	-52,8373 (-60,5540; -45,1205)	TAK p<0,0001

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

^SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji *EMA 2014*

^^zmiana w 8. tygodniu

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

W publikacji *EMA 2014* przedstawiono analizę dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie (bezwzględna zmiana). Wszystkie rozpatrywane kategorie odpowiedzi tj. zmiana stężenia chlorków o ≥ 5 , ≥ 10 i ≥ 20 mmol/l, występowały częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie na podstawie badania **KONNECTION**

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie									
Obniżenie stężenia chlorków w pocie ≥ 5 mmol/l									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	33 (91,7)	36*	18 (50,0)	36	11,00 (2,85; 42,45)	0,42 (0,23; 0,60)	3 (2; 5)	TAK
Obniżenie stężenia chlorków w pocie ≥ 10 mmol/l									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	32 (88,9)	36*	11 (30,6)	36	18,18 (5,17; 63,99)	0,58 (0,40; 0,77)	2 (2; 3)	TAK
Obniżenie stężenia chlorków w pocie ≥ 20 mmol/l									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	31 (86,1)	36*	3 (8,3)	36	68,20 (15,02; 309,64)	0,78 (0,63; 0,92)	2 (2; 2)	TAK

*1 chorego utracono z okresu obserwacji

3.11.4. Masa ciała, BMI i wzrost

3.11.4.1. Masa ciała

W badaniu *KONNECTION* w czasie 8 tygodni leczenia średnia bezwzględna zmiana masy ciała i zmiana wartości współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku była większa wśród chorych stosujących IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Zmiana masy ciała oraz zmiana wartości współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	2,0099 (b/d)	38	0,3425 (b/d)	37	1,6674 (0,7098; 2,6250)	TAK p=0,0007
Zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	0,2172 (b/d)	19***	-0,0397 (b/d)	17***	0,2569 (0,1248; 0,3890)	TAK p=0,0002

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***dane dla chorych w wieku ≤20 lat

3.11.4.2. BMI

W odniesieniu do zmiany wartości współczynnika *z-score* dla stosunku BMI i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI w czasie 8 tyg. badania *KONNECTION* odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść IWA.

W przypadku analizy w podgrupach również wykazano istotne statystycznie różnice między grupami w odniesieniu do zmiany wartości współczynnika *z-score* dla stosunku BMI i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI dla większości rozpatrywanych podgrup chorych. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych u których ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania wynosiło ≥70% do ≤90% (dotyczy BMI wyrażonej w kg/m² i współczynnika *z-score*) oraz podgrupa kobiet i chorych bez zakażenia *P. aeruginosa* w chwili rozpoczęcia badania (dotyczy tylko współczynnika *z-score*).

Również we wszystkich podgrupach chorych, wydzielonych ze względu na genotyp (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D), wykazano poprawę w wartościach BMI względem wartości początkowych, w okresie 8 tygodni. Uzyskane wyniki charakteryzowały się jednak dużą zmiennością zarówno wewnątrz jak i pomiędzy podgrupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Zmiana BMI oraz zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania **KONNECTION**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**		
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]										
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>	8 tyg.	Ogółem		0,7 (3,05) [^]	38	0,02 (3,01) [^]	37	0,7 (0,34; 0,99)	TAK p<0,0001	
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>		Płeć	Mężczyźni		b/d (b/d)	22	b/d (b/d)	22	0,6896 (0,2531; 1,1260)	TAK p=0,0022
			Kobiety		b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	15	0,6169 (0,1386; 1,0951)	TAK p=0,0121
		Wiek	6-11 lat		b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	8	0,9153 (0,2568; 1,5738)	TAK p=0,0075
			12-17 lat		b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	9	0,6339 (0,0124; 1,2554)	TAK p=0,0457
			≥18 lat		b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	20	0,5783 (0,1603; 0,9963)	TAK p=0,0071
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania	<70%		b/d (b/d)	13	b/d (b/d)	13	0,7533 (0,2611; 1,2456)	TAK p=0,0032
			≥70% do ≤90%		b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	11	0,4250 (-0,1458; 0,9958)	NIE p=0,1417
			>90%		b/d (b/d)	14	b/d (b/d)	13	0,7694 (0,2173; 1,3216)	TAK p=0,0069
		Region geograficzny	Ameryka Północna		b/d (b/d)	21	b/d (b/d)	21	0,6391 (0,2044; 1,0739)	TAK p=0,0043

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
			Europa	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	16	0,6950 (0,2222; 1,1677)	TAK p=0,0044	
		Zakażenie P. aeruginosa w chwili rozpoczęcia badania	Tak	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	20	0,8918 (0,4238; 1,3598)	TAK p=0,0003	
			Nie	b/d (b/d)	19	b/d (b/d)	17	0,4248 (0,0393; 0,8102)	TAK p=0,0311	
		Zmiana ppFEV1 po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych	<5%	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	19	0,6027 (0,2056; 0,9998)	TAK p=0,0033	
			≥5%	b/d (b/d)	18	b/d (b/d)	18	0,7318 (0,2101; 1,2534)	TAK p=0,0064	
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]***										
KONNECTION (De Boeck 2014, EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		0,24 (b/d)	18	-0,04 (b/d)	17	0,28 (0,12; 0,45)	TAK p=0,0010	
KONNECTION (EMA 2014)		Płeć	Mężczyźni		b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	11	0,2948 (0,0894; 0,5003)	TAK p=0,0056
			Kobiety		b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	6	0,2659 (-0,0162; 0,5481)	NIE p=0,0639
		Wiek	6-11 lat		b/d (b/d)	8	b/d (b/d)	8	0,3227 (0,0614; 0,5839)	TAK p=0,0166
			12-17 lat		b/d (b/d)	11	b/d (b/d)	9	0,2505 (0,0446; 0,4564)	TAK p=0,0181
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania	≥70% do ≤90%		b/d (b/d)	7	b/d (b/d)	6	0,1778 (-0,1753; 0,5310)	NIE p=0,3137
>90%			b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	9	0,3553 (0,1855; 0,5250)	TAK p=0,0001		

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		Region geograficzny	Ameryka Północna	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	9	0,2807 (0,0334; 0,5281)	TAK p=0,0269
			Europa	b/d (b/d)	9	b/d (b/d)	8	0,2918 (0,0690; 0,5145)	TAK p=0,0114
		Zakażenie <i>P. aeruginosa</i> w chwili rozpoczęcia badania	Tak	b/d (b/d)	5	b/d (b/d)	5	0,5855 (0,2563; 0,9147)	TAK p=0,0011
			Nie	b/d (b/d)	14	b/d (b/d)	12	0,1580 (-0,0207; 0,3366)	NIE p=0,0822
		Zmiana ppFEV1 po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych	<5%	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	8	0,2367 (0,0102; 0,4631)	TAK p=0,0409
			≥5%	b/d (b/d)	9	b/d (b/d)	9	0,3238 (0,0933; 0,5543)	TAK p=0,0068

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

***dane dla chorych w wieku ≤20 lat

^SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji EMA 2014

3.11.4.3. Wzrost

W badaniu *KONNECTION* w czasie 8 tygodni leczenia średnia bezwzględna zmiana wzrostu i zmiana wartości współczynnika *z-score* dla stosunku wzrostu i wieku była większa wśród chorych stosujących IWA niż w grupie PLC, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2014* może być to spowodowane krótkim czasem trwania leczenia w badaniu *KONNECTION* (jedynie 8 tygodni) oraz faktem, iż w badaniu większość populacji stanowiły osoby dorosłe (≥ 18 lat).

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 29.

Zmiana wzrostu oraz zmiana wartości współczynnika *z-score* dla stosunku wzrostu i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	0,7709 (b/d)	30	0,5877 (b/d)	26	0,1832 (-0,3807; 0,7471)	NIE p=0,5207
Zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	0,0197 (b/d)	19***	-0,0011 (b/d)	17***	0,0209 (-0,0607; 0,1024)	NIE p=0,6130

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

*** dane dla chorych w wieku ≤ 20 lat

3.11.5. Mediatorzy stanu zapalnego

W badaniu *KONNECTION*, w czasie 8 tygodni leczenia średnia zmiana stężenia mediatorów stanu zapalnego we krwi (tj. leukocytów, CRP, immunoglobulin i interleukiny-8) była większa w grupie IWA niż w grupie PLC. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano w przypadku zmiany stężenia leukocytów, interleukiny-8 i CRP (dane po transformacji logarytmicznej) oraz immunoglobulin (dane z i bez transformacji).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 30.

Zmiana stężenia mediatorów stanu zapalnego we krwi względem wartości początkowych na podstawie badania KONNECTION

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Leukocyty [$10^9/l$]							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	-1,3130 (b/d)	38	-0,4599 (b/d)	37	-0,8530 (-1,7202; 0,0142)	NIE p=0,0537
Leukocyty [$10^9/l$] – dane po transformacji logarytmicznej							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	-0,0534 (b/d)	38	-0,0142 (b/d)	37	-0,0392 (-0,0764; -0,0019)	TAK p=0,0398
CRP [nmol/l]							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	-19,1555 (b/d)	37	2,2423 (b/d)	37	-21,3978 (-50,2791; 7,4836)	NIE p=0,1432
CRP [nmol/l] – dane po transformacji logarytmicznej							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	-0,2213 (b/d)	37	0,0442 (b/d)	37	-0,2655 (-0,4472; -0,0838)	TAK p=0,0050
Immunoglobuliny [g/l]							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	-0,5149 (b/d)	38	0,1579 (b/d)	36	-0,6728 (-1,2127; -0,1329)	TAK p=0,0157
Immunoglobuliny [g/l] – dane po transformacji logarytmicznej							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	-0,0162 (b/d)	38	0,0051 (b/d)	36	-0,0214 (-0,0383; -0,0045)	TAK p=0,0143
Interleukina-8 [pg/ml] – dane po transformacji logarytmicznej							
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	-0,0803 (b/d)	37	-0,0191 (b/d)	37	-0,0613 (-0,1169; -0,0056)	TAK p=0,0316

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

3.11.6. Zaostrzenia objawów płucnych

3.11.6.1. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych

Zdefiniowany zgodnie z protokołem badania wskaźnik zaostrzenia objawów płucnych (≥ 4 objawy przedmiotowe/podmiotowe leczone za pomocą nowych lub zmienionych antybiotyków) występował w badaniu z porównywalną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie).

Również zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji i wymagające podania dożylnych antybiotyków występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zaostrzenia objawów płucnych ogółem								
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	9 (23,7)	38	8 (21,6)	37	1,13 (0,38; 3,32)	0,02 (-0,17; 0,21)	NIE p=0,5687
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji								
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	2 (5,3)	38	5 (13,5)	37	0,36 (0,06; 1,96)	-0,08 (-0,21; 0,05)	NIE p=0,4531
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające podania dożylnych antybiotyków								
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	3 (7,9)	38	5 (13,5)	37	0,55 (0,12; 2,48)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE p=0,7266

3.11.6.2. Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych

Średni czas trwania zaostrzeń objawów płucnych w badaniu *KONNECTION* był dłuższy w grupie PLC niż IWA (odpowiednio 4,4 dni vs 2,9 dni), ale różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych [dni]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	2,92 (6,027)	38	4,43 (9,487)	37	-1,51 (-5,12; 2,10)	NIE p=0,2166

*ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych

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

3.12. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)

Analizę skuteczności iwakaftoru w populacji chorych na CF dzieci w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR przeprowadzono na podstawie jednoramiennego badania *KIWI* (publikacje *Davies 2016* i *EMA 2015*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała, BMI i wzrost;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych.

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale dotyczą tylko 24-tygodniowej części B badania.

Wyniki przedstawiono dla chorych stosujących IWA w dawce 50 mg co 12 godzin (IWA 50) lub 75 mg co 12 godzin (IWA 75) i/lub dla chorych z obu podgrup łącznie (IWA 50 + IWA 75).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Stężenie chlorków w pocie

Od 2. tygodnia badania *KIWI* obserwowano stopniowy spadek stężenia chlorków w pocie, utrzymujący się aż do 24. tygodnia badania.

Redukcję stężenia chlorków w pocie obserwowano w każdej z analizowanych grup, a zmiany te były znamienne statystycznie względem wartości początkowych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 33.

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

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N**	IS zmiany*
Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]					

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N**	IS zmiany*
KIWI (Davies 2016)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	-46,9 (26,2)	34	TAK p<0,0001
		IWA 50	-47,1 (24,3)	10	TAK p=0,002
		IWA 75	-46,8 (27,6)	24	TAK p<0,0001

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania KIWI

**w publikacji EMA 2015 przedstawiono te same wyniki dla odmiennej liczby chorych, tj. 25 chorych z grupy IWA 50 + IWA 75, 7 chorych z grupy IWA 50 oraz 18 chorych z grupy IWA 75; nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.12.2. Masa ciała, BMI i wzrost

W czasie 24 tygodni badania KIWI, łącznie u chorych przyjmujących obie dawki IWA, odnotowano znamienne statystycznie (według p-wartości określonych przez autorów publikacji) wzrost względem wartości początkowych dla bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku, odpowiednio o 0,2 i 0,4 punkty. Jak wskazali autorzy badania KIWI, wzrost wyniku z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz dla bezwzględnej oceny masy ciała wyrażonej w kg odnotowano już w 2. tygodniu badania i utrzymywał się on aż do 24. tygodnia. Z kolei, wzrost wyniku z-score dla stosunku BMI i wieku oraz dla bezwzględnej oceny BMI wyrażonej w kg/m² obserwowano już w 4. tygodniu badania. W czasie 24 tygodni okresu obserwacji zaobserwowano wzrost bezwzględnej wartości BMI o 0,32 kg/m². Natomiast bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku wynosiła -0,01.

W obu podgrupach chorych stosujących IWA w dawce 50 lub 75 mg co 12 godzin zaobserwowano podobną poprawę wyniku z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku oraz dla bezwzględnych zmian tych wartości wyrażonych w kg i kg/m².

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 34.

Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania KIWI

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]					

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
<i>KIWI</i> (Davies 2016)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	0,2 (0,3)	34***	TAK p<0,0001
<i>KIWI</i> (EMA 2015)		IWA 50	0,18 (0,317)	10***	NIE p=0,1192
		IWA 75	0,21 (0,228)	24***	TAK p=0,0002
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]					
<i>KIWI</i> (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	1,4 (0,56)	34***	TAK p<0,0001
		IWA 50	1,0 (0,42)	10***	TAK p<0,0001
		IWA 75	1,5 (0,55)	24***	TAK p<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]					
<i>KIWI</i> (Davies 2016)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	0,4 (0,4)	34**	TAK p<0,0001
<i>KIWI</i> (EMA 2015)		IWA 50	0,46 (0,456)	10**	TAK p=0,0166
		IWA 75	0,34 (0,417)	24**	TAK p=0,0008
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]					
<i>KIWI</i> (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	0,32 (0,538)	34**	TAK p=0,0021
		IWA 50	0,33 (0,539)	10**	NIE p=0,1018
		IWA 75	0,31 (0,549)	24**	TAK p=0,0118
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]					
<i>KIWI</i> (Davies 2016)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	-0,01 (0,3)	34**	NIE p=0,84
<i>KIWI</i> (EMA 2015)		IWA 50	-0,25 (0,448)	10**	NIE p=0,1390
		IWA 75	0,08 (0,216)	24**	NIE p=0,0907
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]					
<i>KIWI</i> (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	3,3 (1,17)	34**	TAK p<0,0001
		IWA 50	2,5 (1,45)	10**	TAK p=0,0008
		IWA 75	3,5 (0,93)	24**	TAK p<0,0001

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania *KIWI*

**w publikacji *EMA 2015* przedstawiono te same wyniki dla odmiennej liczby chorych, tj. 32 chorych z grupy IWA 50 + IWA 75, 9 chorych z grupy IWA 50 oraz 23 chorych z grupy IWA 75; nieznana jest przyczyna rozbieżności

***w publikacji *EMA 2015* przedstawiono te same wyniki dla odmiennej liczby chorych, tj. 33 chorych z grupy IWA 50 + IWA 75, 9 chorych z grupy IWA 50 oraz 24 chorych z grupy IWA 75; nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.12.3. Zaostrzenia objawów płucnych

Ogółem, zaostrzenia objawów płucnych obserwowano u 44,1% chorych z obu podgrup, 20,0% chorych stosujących IWA w dawce 50 mg oraz u 54,2% chorych leczonych IWA w dawce 75 mg. Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych obserwowano u mniej niż 17% chorych w każdej z podgrup. Z kolei, zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji lub dożyłnej antybiotykoterapii wystąpiły nie częściej niż u 2 chorych ogółem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 35.

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych[#] na podstawie badania *KIWI*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	n (%)	N
Zaostrzenia objawów płucnych				
<i>KIWI</i> (<i>EMA 2015</i>)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	15 (44,1)*	34
		IWA 50	2 (20,0)**	10
		IWA 75	13 (54,2)***	24
Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych				
<i>KIWI</i> (<i>EMA 2015</i>)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	5 (14,7)^	34
		IWA 50	1 (10,0)^^	10
		IWA 75	4 (16,7)^^^	24
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji				
<i>KIWI</i> (<i>EMA 2015</i>)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	2 (5,9)	34
		IWA 50	1 (10,0)	10
		IWA 75	1 (4,2)	24
Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji				
<i>KIWI</i> (<i>EMA 2015</i>)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	0 (0,0)	34
		IWA 50	0 (0,0)	10
		IWA 75	0 (0,0)	24
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające dożyłnej antybiotykoterapii				
	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	2 (5,9)	34

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	n (%)	N
KIWI (EMA 2015)		IWA 50	1 (10,0)	10
		IWA 75	1 (4,2)	24
Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych wymagające dożylniej antybiotykoterapii				
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50 + IWA 75	0 (0,0)	34
		IWA 50	0 (0,0)	10
		IWA 75	0 (0,0)	24

*odnotowano 35 (1,04%) zdarzeń

**odnotowano 5 (0,54%) zdarzeń

***odnotowano 30 (1,24%) zdarzeń

^odnotowano 6 (0,18%) zdarzeń

^^odnotowano 2 (0,21%) zdarzeń

^^^odnotowano 4 (0,17%) zdarzeń

#zgodnie z publikacją *EMA 2015* zaostrzenia objawów płucnych określano według 2 definicji: definicja druga była bardziej konserwatywna niż pierwsza, nie przedstawiono jednak ich dokładnych opisów. Biorąc pod uwagę, iż liczba zdarzeń określanych według definicji drugiej w publikacji *EMA 2015* była zbliżona z liczbą zdarzeń określonych w publikacji *Davies 2016* jako infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych (u 5, 1 i 4 chorych odpowiednio z podgrup ogółem, IWA 50 i IWA 75), przyjęto nazewnictwo zdarzeń określanych w publikacji *EMA 2015* za pomocą definicji drugiej jako infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych; ogółem zdarzenia te uwzględniono także w analizie bezpieczeństwa

3.13. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badań *STRIVE* i *ENVISION*)

Długoterminową ocenę skuteczności iwakaftoru przeprowadzono na podstawie otwartego badania *PERSIST* (publikacja *McKone 2014*, *ChPL Kalydeco*®), w którym brali udział chorzy, którzy ukończyli kontrolowane placebo badania *STRIVE* i *ENVISION*. Chorzy stosujący PLC zostali poddani leczeniu iwakaftorem, podczas gdy chorzy leczeni iwakaftorem w dalszym ciągu go otrzymywali przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia iwakaftorem nie był krótszy niż 96 tygodni u chorych z grupy otrzymującej PLC → IWA oraz nie był krótszy niż 144 tygodnie u chorych z grupy otrzymującej IWA → IWA.

W badaniu *PERSIST* oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1;

- ⊕ masa ciała i BMI;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.13.1. Jakość życia

Wśród chorych z badania *STRIVE*, którzy otrzymywali IWA przez 144 tygodnie, bezwzględna zmiana w zakresie oceny objawów ze strony układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R była porównywalna w 48. tygodniu i po zakończeniu badania *PERSIST* (odpowiednio 6,4 i 6,8 punktów). Jednakże wśród chorych, którzy otrzymywali PLC w badaniu *STRIVE*, po 96 tygodniach leczenia IWA zaobserwowano znaczny wzrost wyniku w zakresie domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (9,8 punktów).

Wśród dzieci, które otrzymały PLC w badaniu *ENVISION*, bezwzględna zmiana wyniku w zakresie oceny objawów ze strony układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R po 96 tygodniach leczenia IWA wyniosła 10,8 punktów, a u chorych stosujących IWA – 10,6 punktów po 144 tygodniach leczenia.

Większość obserwowanych zmian była istotna klinicznie, przekraczając MCID wynoszącą 4 punkty.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 36.

Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania *PERSIST*

Badanie (publikacja)	OBS [^]	Podgrupa	Średnia (SD)	N	
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R [punkty]					
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>STRIVE</i>	PLC → IWA	-3,6 (14,1)**	61
	48 tyg.			8,6 (17,2)***	64
	96 tyg.			9,8 (16,2)***	56
	48 tyg.*		IWA → IWA	6,4 (16,8)**	74
	96 tyg.			4,9 (20,0)**	71
	144 tyg.			6,8 (19,6)**	69
	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>ENVISION</i>	PLC → IWA	0,8 (18,4)**	22
	48 tyg.			4,2 (14,5)***	22

Badanie (publikacja)	OBS [^]	Podgrupa	Średnia (SD)	N
	96 tyg.	IWA → IWA	10,8 (12,8) ^{***}	21
	48 tyg. [*]		7,4 (17,4) ^{**}	26
	96 tyg.		4,3 (24,1) ^{**}	25
	144 tyg.		10,6 (18,9) ^{**}	25

^{*}leczenie w czasie badania *STRIVE/ENVISION*

^{**}zmiana względem wartości początkowej badania *STRIVE/ENVISION*

^{***}zmiana względem wartości początkowej badania *PERSIST*

[^]czas trwania terapii IWA

3.13.2. Wartość FEV1

Wśród chorych, którzy otrzymali IWA w badaniu *STRIVE*, bezwzględny wzrost średniej ppFEV1 obserwowano już w 15. dniu badania *STRIVE*, a w 48. tygodniu tego badania, bezwzględna zmiana ppFEV1 wyniosła 9,4 punktów procentowych. U tych chorych odpowiedź na IWA utrzymywała się przez dodatkowe 96 tygodni badania *PERSIST*, łącznie przez 144 tygodnie leczenia (bezwzględna zmiana ppFEV1 po 144 tygodniach terapii IWA wyniosła 9,4 punktów procentowych). Wśród chorych z grupy PLC, po rozpoczęciu terapii IWA w badaniu *PERSIST*, poprawa wartości ppFEV1 była porównywalna do wartości odnotowanych u chorych leczonych IWA w badaniu *STRIVE* (bezwzględna zmiana ppFEV1 w 48. tygodniu badania *PERSIST* wyniosła 9,4 punktów procentowych). Poprawa ppFEV1 utrzymywała się przez 96 tygodni badania *PERSIST*, a wzrost bezwzględnej zmiany ppFEV1 w tym czasie wynosił 9,5 punktów procentowych.

Wśród dzieci, które otrzymały IWA w badaniu *ENVISION*, zaobserwowano bezwzględną zmianę ppFEV1 o 10,2 punkty procentowe w 48. tygodniu badania *ENVISION*. Poprawa ta utrzymywała się przez dodatkowe 96 tygodni leczenia IWA w badaniu *PERSIST* (bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 po 144 tygodniach terapii IWA wyniosła 10,3 punktów procentowych). Wśród dzieci, które otrzymały PLC w badaniu *ENVISION*, całkowita zmiana ppFEV1 po 96 tygodniach leczenia IWA w badaniu *PERSIST* wyniosła 10,5% punktów.

Jak wskazano w *ChPL Kalydeco*®, porównanie średniej bezwzględnej wartości zmiany ppFEV1, w stosunku do wartości początkowej z *PERSIST* u chorych z grupy IWA → IWA (N=72), którzy zostali włączeni z *STRIVE*, wykazało, że średnia bezwzględna wartość zmiany ppFEV1 wyniosła 0,0% (SD: 9,05). Natomiast u chorych z grupy IWA → IWA (N=25) włączonych z *ENVISION* wartość ta wyniosła 0,6% (SD: 9,1). Pokazuje to, że u chorych

z grupy IWA → IWA poprawa w zakresie wartości ppFEV1 obserwowana w 48. tygodniu badania początkowego (od dnia 0. do tygodnia 48.) utrzymała się do 144 tygodnia. Nie obserwowano dalszej poprawy w badaniu *PERSIST* (od 48 do 144 tygodnia).

Obserwowane w badaniu zmiany można uznać za istotne klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania *PERSIST*

Badanie (publikacja)	OBS [^]	Podgrupa	Średnia (SD)	N	
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]					
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>STRIVE</i>	PLC → IWA	-1,2 (7,8)**	67
	48 tyg.			9,4 (8,5)***	63
	96 tyg.			9,5 (11,2)***	55
	48 tyg.*		IWA → IWA	9,4 (8,3)**	77
	96 tyg.			9,1 (10,8)**	74
	144 tyg.			9,4 (10,8)**	72
	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>ENVISION</i>	PLC → IWA	-0,6 (10,1)**	22
	48 tyg.			8,8 (12,5)***	22
	96 tyg.			10,5 (11,5)***	21
	48 tyg.*		IWA → IWA	10,2 (15,7)**	26
	96 tyg.			9,0 (15,2)**	25
	144 tyg.			10,3 (12,4)**	25

*leczenie w czasie badania *STRIVE/ENVISION*

**zmiana względem wartości początkowej badania *STRIVE/ENVISION*

***zmiana względem wartości początkowej badania *PERSIST*

[^]czas trwania terapii IWA

3.13.3. Masa ciała i BMI

Wśród chorych początkowo stosujących IWA, przyrost masy ciała odnotowany podczas badania *STRIVE* utrzymywał się przez kolejne 96 tygodni badania *PERSIST* (bezwzględna zmiana masy ciała po 144 tygodniach leczenia IWA wynosiła 4,1 kg). Z kolei, chorzy początkowo stosujący PLC wykazali minimalne zmiany masy ciała podczas badania *STRIVE*. Jednak po rozpoczęciu leczenia IWA w badaniu *PERSIST* u chorych tych zaobserwowano

podobny wzrost masy ciała, jak odnotowany w grupie IWA podczas badania *STRIVE*. Efekt ten utrzymywał się przez 96 tygodni terapii IWA (bezwzględna zmiana masy ciała w tygodniu 96. w badaniu *PERSIST* wynosiła 3,0 kg w porównaniu z 3,7 kg po 96 tygodniach leczenia IWA w grupie IWA → IWA).

U dzieci stosujących IWA w badaniu *ENVISION*, przyrost masy ciała zaobserwowany w badaniu pierwotnym utrzymywał się przez pozostałe 96 tygodni terapii IWA w badaniu *PERSIST*. Chorzy pierwotnie przypisani do grupy PLC, którym podawano IWA w badaniu *PERSIST*, wykazali podobny wzrost masy ciała do tego odnotowanego w grupie IWA (bezwzględna zmiana masy ciała w tygodniu 96. badania *PERSIST* w grupie PLC → IWA wynosiła 10,1 kg w porównaniu z 10,5 kg w grupie IWA → IWA). Odnotowano także wzrost przyrostu masy ciała po rozpoczęciu leczenia IWA podobny do obserwowanego w grupie IWA w czasie badania *ENVISION*.

Zmiany w BMI postępowały podobnie do poprawy obserwowanej dla masy ciała.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania *PERSIST*

Badanie (publikacja)	OBS [^]	Podgrupa	Średnia (SD)	N	
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]					
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>STRIVE</i>	PLC → IWA	0,3 (2,7)**	67
	48 tyg.			3,4 (3,7)***	64
	96 tyg.			3,0 (4,7)***	55
	48 tyg.*		IWA → IWA	3,4 (4,9)**	77
	96 tyg.			3,7 (6,5)**	74
	144 tyg.			4,1 (7,1)**	72
	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>ENVISION</i>	PLC → IWA	2,9 (1,8)**	22
	48 tyg.			6,0 (2,9)***	22
	96 tyg.			10,1 (4,1)***	21
	48 tyg.*		IWA → IWA	6,1 (2,9)**	26
	96 tyg.			10,5 (4,7)**	25
	144 tyg.			14,8 (5,7)**	25
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]					

Badanie (publikacja)	OBS [^]	Podgrupa		Średnia (SD)	N
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>STRIVE</i>	PLC → IWA	-0,1 (1,0)**	67
	48 tyg.			1,2 (1,3)***	64
	96 tyg.			1,0 (1,6)***	55
	48 tyg.*		IWA → IWA	1,0 (1,6)**	77
	96 tyg.			1,0 (2,1)**	74
	144 tyg.			1,2 (2,2)**	72
	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>ENVISION</i>	PLC → IWA	-0,20 (0,3)*** ^{^^}	22
	48 tyg.			0,34 (0,3)*** ^{^^}	22
	96 tyg.			0,37 (0,5)*** ^{^^}	21
	48 tyg.*		IWA → IWA	0,36 (0,4)*** ^{^^}	26
	96 tyg.			0,32 (0,5)*** ^{^^}	25
	144 tyg.			0,30 (0,6)*** ^{^^}	25

*leczenie w czasie badania *STRIVE/ENVISION*

**zmiana względem wartości początkowej badania *STRIVE/ENVISION*

***zmiana względem wartości początkowej badania *PERSIST*

[^]czas trwania terapii IWA

^{^^}bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [kg/m²]

3.13.4. Zaostrzenia objawów płucnych

3.13.4.1. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych u chorych stosujących IWA (niezależnie od wcześniejszej terapii IWA/PLC) z badania *STRIVE* wzrosła od 1. dnia badania *PERSIST* do 96. tygodnia z 29,9% w dniu 1. do tygodnia 48. do 42,4% w tygodniach 48.-96., utrzymując się na stałym poziomie u chorych kontynuujących terapię IWA od 96. aż do 144 tygodnia badania (42,9%).

Z kolei, w badaniu *ENVISION* zaobserwowano odmienny trend. U chorych przyjmujących IWA w badaniu *PERSIST* w czasie od 1. dnia do 48. tygodnia badania odsetek chorych z zaostrzeniami objawów płucnych wynosił 18,8%, ulegając redukcji do 16,7% w tygodniach 48.-96 aż do 3,8% u chorych stosujących IWA od 96. do 144. tygodnia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *PERSIST*

Badanie (publikacja)	OBS**	Podgrupa	n (%)	N	
Zaostrzenia objawów płucnych					
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>STRIVE</i>	PLC	37 (55,2)	67
	1. dzień – 48 tydz.		IWA	43 (29,9)	144***
	48. tydz. – 96. tydz.			61 (42,4)	144***
	96. tydz. – 144. tydz.			33 (42,9)	77
	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>ENVISION</i>	PLC	4 (18,2)	22
	1. dzień – 48 tydz.		IWA	9 (18,8)	48***
	48. tydz. – 96. tydz.			8 (16,7)	48***
	96. tydz. – 144. tydz.			1 (3,8)	26

*leczenie w czasie badania *STRIVE/ENVISION*

**czas trwania terapii IWA

***zsumowana liczba chorych stosujących IWA w badaniu *PERSIST*, niezależnie od wcześniejszej terapii IWA/PLC

3.13.4.2. Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych

Analizę częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych w zależności od czasu do pierwszego zaostrzenia i ocenę rocznego wskaźnika zdarzeń przeprowadzono u chorych, którzy przeszli do badania *PERSIST* z badania *STRIVE*. Analiz tych nie wykonano u dzieci z badania *ENVISION*, ze względu na niewielką liczbę zdarzeń ogółem. Ogólnie, czas do pierwszego zaostrzenia płucnego był wydłużony u chorych otrzymujących IWA. Około 30% chorych, którzy otrzymywali IWA w badaniu *STRIVE*, pozostało bez objawów zaostrzenia pod koniec 144 tygodni terapii. U tych chorych roczny wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych w ciągu 144 tygodni leczenia pozostał niższy niż w grupie przyjmującej PLC w badaniu *STRIVE*, nie wskazując na zmniejszenie działania leku w czasie. Ponadto, chorzy którzy otrzymywali PLC w badaniu *STRIVE* włączeni do badania *PERSIST* wykazali zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń płuc w porównaniu z częstością odnotowaną podczas stosowania badania *STRIVE*. Wskaźnik ten był podobny do obserwowanego w grupie leczonej IWA i utrzymywał się przez 96 tygodni badania *PERSIST*.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 40.
Roczny wskaźnik występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania **PERSIST**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Liczba zaostrzeń objawów płucnych / pacjento-lata ekspozycji	N	
Roczny wskaźnik występowania zaostrzeń objawów płucnych					
PERSIST (McKone 2014)	1. dzień – 48 tydz.*	Chorzy z badania STRIVE	PLC	1,3	67
			IWA	0,6	77
	48. tydz. – 96. tydz.		PLC → IWA	0,5	67
			IWA → IWA	0,9	77
	96. tydz. – 144. tydz.		PLC → IWA	0,7	67
			IWA → IWA	0,8	77

*leczenie w czasie badania **STRIVE**

3.14. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badania **KONNECTION**)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności IWA z części 2., tj. fazy otwartej, przedłużonej badania **KONNECTION** (publikacja *De Boeck 2014* i *ChPL Kalydeco®*). W tej części badania wszyscy chorzy otrzymywali iwakaftor dodatkowo przez 16 tygodni, zgodnie z zaleceniami z części pierwszej badania. U chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do terapii placebo/iwakaftor czas trwania ciągłego leczenia iwakaftorem wynosił 24 tygodnie, natomiast u chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia iwakaftor/placebo czas ten wynosił 16 tygodni.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Jakość życia

Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA średnia zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza) wynosiła 11,4%. Zmiana ta była istotna klinicznie (MCID=4 punkty).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 41.

Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania KONNECTION (faza przedłużona)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (zakres)	N
Zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza) [punkty]				
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>	24 tyg.	Ogółem	11,4 (-16,7; 33,3)*	18

*wartość przedstawiona przez autorów badania

3.14.2. Wartość FEV1

Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA średnia zmiana ppFEV1 wynosiła 13,5 punktów procentowych i można ją uznać za istotną klinicznie (MCID \geq 5 punktów procentowych).

Według dodatkowych danych przedstawionych w *ChPL Kalydeco®*, w drugiej części badania wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej (chorzy przydzieleni losowo do leczenia iwakaftor/placebo w pierwszej części badania) wynosiła po 16 tygodniach ciągłego leczenia iwakaftorem 10,4% (13,2%). Podczas wizyty kontrolnej, 4 tygodnie po zakończeniu leczenia iwakaftorem, wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV1, wyrażonej jako procent wartości należnej z 16 tygodnia drugiej części badania wynosiła -5,9% (9,4%). U chorych przydzielonych losowo do leczenia placebo/iwakaftor w pierwszej części badania po dodatkowych 16 tygodniach leczenia iwakaftorem nastąpiła dalsza zmiana średniej wartości FEV1 (SD), wyrażonej jako procent wartości należnej, o 3,3% (9,3%). Podczas wizyty kontrolnej, 4 tygodnie po zakończeniu

leczenia iwakafotorem, wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej z 16 tygodnia drugiej części badania wynosiła -7,4% (5,5%).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 42.

Zmiana ppFEV₁ względem wartości początkowych na podstawie badania *KONNECTION* (faza przedłużona)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (zakres)	N
Bewzględna zmiana wartości ppFEV ₁ [punkty procentowe]				
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	24 tyg.	Ogółem	13,5 (-6,9; 36,5)*	18

*wartość przedstawiona przez autorów badania

3.14.3. Stężenie chlorków w pocie

Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA w badaniu *KONNECTION* średnia zmiana stężenia chlorków w pocie wynosiła 59,2 mmol/l.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 43.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania *KONNECTION* (faza przedłużona)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (zakres)	N
Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]				
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	24 tyg.	Ogółem	-59,2 (-93,5; 40,5)*	18

*wartość przedstawiona przez autorów badania

3.14.4. BMI

Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA w badaniu *KONNECTION* średnia zmiana BMI wynosiła 1,4 kg/m².

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 44.

Zmiana wartości BMI względem wartości początkowych na podstawie badania KONNECTION (faza przedłużona)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (SD)	N
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]				
KONNECTION (De Boeck 2014)	24 tyg.	Ogółem	1,3 (0,16; 2,9)*	18

*wartość przedstawiona przez autorów badania

3.15. Ocena skuteczności iwakafatoru na podstawie badania KLIMB – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badania KIWI)

Wyniki oceny skuteczności IWA w populacji chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR przedstawiono na podstawie otwartego, jednoramiennego badania KLIMB (publikacja Rosenfeld 2019 oraz dane z bazy NCT) trwającego maksymalnie 84 tygodnie. W badaniu tym wzięli udział chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu KIWI. Dla części wyników dotyczących zmiany względem wartości początkowych możliwe były do przedstawienia również dane dla okresu obserwacji wynoszącego 108 tygodni (w tym przypadku jako wartość początkową przyjmowano początek udziału chorych w badaniu KIWI).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała, BMI i wzrost;
- ⊕ stężenie elastazy-1 w stolcu i immunoreaktywnego trypsynogenu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Stężenie chlorków w pocie

W badaniu KLIMB u chorych stosujących IWA przez 84 tygodnie odnotowano obniżenie stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych średnio o 8,5 mmol/l. Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania KIWI, wynosiła w badaniu

KLIMB 54,7 mmol/l i według informacji podanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 45.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD) [#]	N
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]				
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.*	Ogółem	-8,5 (23,6)	20
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		IWA 50	-2,4 (44,2)	7
		IWA 75	-11,2 (25,4)	16
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	108 tyg.**	Ogółem	-54,7 (24,5)***	20
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		IWA 50	-46,5 (31,0)	6
		IWA 75	-58,1 (23,9)	14

*wartość początkowa definiowana jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w badaniu *KLIMB*

**wartość początkowa definiowana jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania *KIWI*

***zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana była istotna statystycznie ($p < 0,0001$)

[#]w przypadku danych pochodzących z publikacji *Rosenfeld 2019* dokonano przeliczenia własnego z 95% CI na SD

3.15.2. Masa ciała, BMI i wzrost

W badaniu *KLIMB* w czasie 84 tygodni obserwacji odnotowano u chorych stosujących IWA nieznaczne obniżenie wskaźnika z-score dla BMI (średnio o 0,08) i zwiększenie wskaźnika z-score dla wzrostu (średnio o 0,14). W badaniu odnotowano także wzrost wskaźnika z-score dla masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania *KIWI*. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana wskaźnika z-score dla BMI była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 46.

Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania KLIMB (faza przedłużona badania KIWI)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD) [#]	N
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]				
KLIMB (NCT01946412)	84 tyg.*	IWA 50	3,0 (1,0)	9
		IWA 75	4,2 (1,7)	19
	108 tyg.**	IWA 50	4,0 (1,2)	9
		IWA 75	5,7 (1,9)	19
Bezwzględna zmiana masy ciała [z score]				
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.*	Ogółem	0,00 (0,53)	28
	108 tyg.**		0,20 (0,69)***	28
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]				
KLIMB (NCT01946412)	84 tyg.*	IWA 50	-0,49 (1,09)	9
		IWA 75	-0,01 (0,87)	19
	108 tyg.**	IWA 50	-0,16 (0,96)	9
		IWA 75	0,28 (0,97)	19
Bezwzględna zmiana BMI [z score]				
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.*	Ogółem	-0,08 (0,63)	28
	108 tyg.**		0,27 (0,63)###	28
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]				
KLIMB (NCT01946412)	84 tyg.*	IWA 50	11,1 (1,7)	9
		IWA 75	11,4 (1,9)	19
	108 tyg.**	IWA 50	13,6 (2,3)	9
		IWA 75	15,0 (2,3)	19
Bezwzględna zmiana wzrostu [z score]				
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.*	Ogółem	0,14 (0,37)	28
	108 tyg.**		0,12 (0,48)###	28

*wartość początkowa definiowana jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w badaniu KLIMB

**wartość początkowa definiowana jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania KIWI

***zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana nie była istotna statystycznie (p=0,1119)

#w przypadku danych pochodzących z publikacji Rosenfeld 2019 dokonano przeliczenia własnego z 95% CI na SD

##zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana była istotna statystycznie (p=0,0229)

###zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana nie była istotna statystycznie (p=0,1800)

3.15.1. Stężenie elastazy-1 w stolcu i immunoreaktywnego trypsynogenu

W badaniu *KLIMB* w czasie 84 tygodni obserwacji chorych odnotowano wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu średnio o 56,8 µg/g, ale jak wskazali autorzy badania zmiana ta nie była istotna statystycznie. W porównaniu do wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania *KIWI*, średni wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu wynosił 128,8 µg/g i zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana była istotna statystycznie ($p=0,0050$). W badaniu *KLIMB* odnotowano także zmniejszenie stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu średnio o 15,9 ng/ml, co wskazuje na zmniejszenie stanu zapalnego trzustki.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 47.

Zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu¹ i immunoreaktywnego trypsynogenu względem wartości początkowych na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N
Bezwzględna zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu[µg/g]^{###}				
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.*	Ogółem	56,8 (180,3)**	20
	108 tyg.***		128,8 (189,6) ^{#,^^}	20
Bezwzględna zmiana stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu [ng/mL]				
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	108 tyg.***	Ogółem	-15,9 (25,2)	33
Bezwzględna zmiana stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu [ng/mL]^{###}				
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.*	Ogółem	1,0 (-16,4; 35,6)	33
	108 tyg.***		-8,1 (-71,1; 21,9) ^{^^}	33

*wartość początkowa definiowana jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w badaniu *KLIMB*

** zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana nie była istotna statystycznie

***wartość początkowa definiowana jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania *KIWI*

#zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana była istotna statystycznie ($p=0,0050$)

###dokonano przeliczenia własnego z 95% CI na SD

###przedstawiono w postaci mediany (zakres)

^ zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana nie była istotna statystycznie

^^zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana była istotna statystycznie ($p=0,0103$)

^^^dane odczytane z wykresu (Fig. 2C) wskazują, iż średnia (SD) wyniosły 190 (183,4) (N=20); zmiana została określona przez autorów badania jako istotna statystycznie ($p<0,01$)

Na początku badania *KIWI* stężenie elastazy-1 w stolcu wynoszące co najmniej 200 µg/g odnotowano u 1 (5,9%) z 17 dzieci. Do 84 tyg. badania *KLIMB* stężenie elastazy-1 w stolcu wynoszące co najmniej 200 µg/g odnotowano u 6 (35,3%) chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 48.

Częstość występowania stężenia elastazy-1 w stolcu ≥ 200 µg/g w czasie trwania leczenia ogółem na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Stężenie elastazy-1 w stolcu ≥ 200 µg/g	Ogółem	6 (35,3)	17

3.16. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (eksperymentalne, jednoramienne badanie *ARRIVAL*)

Analizę skuteczności iwakaftoru w populacji chorych na CF w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR przeprowadzono na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego badania *ARRIVAL* (publikacja *Rosenfeld 2018*, dokument *EMA 2018*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ indeks klirensu płucnego;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała i wzrost;
- ⊕ parametry oceny funkcjonowania trzustki;
- ⊕ obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;
- ⊕ zaostżenia objawów płucnych.

W analizie uwzględniono dane jedynie z części B badania *ARRIVAL*⁵⁸.

Z uwagi na niewielką liczbę danych przedstawionych w publikacji *ARRIVAL*, zdecydowano o uwzględnieniu w raporcie także wyników analiz *post-hoc* z tego badania. Zaznaczyć należy jednak, iż z uwagi na różnice w sposobie definiowania analiz dla zmiany masy ciała i wzrostu względem wartości początkowych, wskazanych w publikacji *Rosenfeld 2018* w rozdziale „wyniki” i „analiza statystyczna”, trudno jednoznacznie stwierdzić czy analizy tych zmian stanowią analizę *post-hoc*.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.16.1. Indeks klirensu płucnego

Indeks klirensu płucnego oceniono w badaniu tylko u 1 chorego, u którego to po 24 tygodniach leczenia IWA wykazano poprawę tego wskaźnika o 0,41 j. względem wartości początkowej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 49.

Zmiana indeksu klirensu płucnego względem wartości początkowych na podstawie badania *ARRIVAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Zmiana indeksu klirensu płucnego [j.]			
<i>ARRIVAL</i> (<i>Rosenfeld 2018</i>)	24 tyg.	-0,41 (b/d)	1

*dane przedstawiono jedynie dla dziecka, dla którego dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

3.16.2. Stężenie chlorków w pocie

3.16.2.1. Średnie stężenie chlorków w pocie po 24 tygodniach leczenia

Po 24 tygodniach leczenia średnie stężenie chlorków w pocie w badaniu *ARRIVAL* wynosiło około 34 mmol/l.

⁵⁸ w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę IWA w czasie 4 dni

Prawidłowe stężenie chlorków w pocie wynosi <30 mmol/l. Jak wskazują autorzy badania po 24 tygodniach terapii u 6 (42,9%) z 14 dzieci, stężenie chlorków w pocie było prawidłowe i wynosiło poniżej 30 mmol/l. Stężenie chlorków w pocie poniżej 30 mmol/l co najmniej raz w czasie trwania badania odnotowano łącznie u 9 (47,4%) z 19 dzieci.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 50.

Średnie stężenie chlorków w pocie po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania ARRIVAL

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	33,8 (10,8)**	14

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**wartość prawidłowa <30 mmol/l

3.16.2.2. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych stanowiła w badaniu ARRIVAL drugorzędowy punkt końcowy. Od 2. tygodnia badania odnotowywano obniżenie stężenia chlorków w pocie. Po 24 tygodniach terapii stężenie chlorków w pocie u 10 dzieci, dla których dostępne były dane, obniżyło się o 73,5 mmol/l (średnia). Zakres zmian stężenia chlorków w pocie u tych 10 chorych wynosił od -42,0 do -97,5 mmol/l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 51.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania ARRIVAL

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	-73,5 (17,5)**	10

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**zakres zmian stężenia chlorków w pocie u tych 10 chorych wynosił od -42,0 do -97,5 mmol/l

3.16.3. Masa ciała i wzrost

3.16.3.1. Średnia masa ciała i wzrost po 24 tygodniach leczenia

W chwili rozpoczęcia badania, średnia wartość współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz wzrostu i wieku była prawidłowa dla rozpatrywanej grupy wiekowej. W czasie trwania badania wartości te były generalnie utrzymywane. Średnia wartość współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, wzrostu i wieku oraz dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku wynosiła odpowiednio 0,48, 0,03 i 0,69 punktów w ogólnej populacji chorych.

W publikacji *EMA 2018* podano dane dotyczące średnich wartości współczynnika z-score wyszczególnione dla chorych płci męskiej i żeńskiej. Podane w publikacji wartości były nieznacznie wyższe w przypadku chłopców.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Średnia wartość współczynnika z-score po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania ARRIVAL

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N*
Wartość współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]				
<i>ARRIVAL (Rosenfeld 2018)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,48 (0,83)	18
<i>ARRIVAL (EMA 2018)</i>		Płeć męska**	0,58 (0,87)	10
		Płeć żeńska**	0,34 (0,81)	8
Wartość współczynnika z-score dla stosunku długości ciała i wieku [punkty]				
<i>ARRIVAL (Rosenfeld 2018)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,03 (0,91)	17
<i>ARRIVAL (EMA 2018)</i>		Płeć męska**	0,09 (1,13)	9
		Płeć żeńska**	-0,03 (0,64)	8
Wartość współczynnika z-score dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku [punkty]				
<i>ARRIVAL (Rosenfeld 2018)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,69 (0,98)	17
<i>ARRIVAL (EMA 2018)</i>		Płeć męska**	0,86 (1,07)	9
		Płeć żeńska**	0,50 (0,90)	8

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**analiza *post-hoc*

3.16.3.2. Zmiana masy ciała i długości ciała względem wartości początkowych

Po 24 tygodniach leczenia u dzieci uczestniczących w badaniu *ARRIVAL* odnotowano wzrost wartości współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku, długości ciała i wieku oraz dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku.

Według danych podanych w publikacji *EMA 2018*, średnia bezwzględna zmiana wartości współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku i średnia bezwzględna zmiana wartości współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku była większa w przypadku dzieci płci żeńskiej niż w podgrupie chorych płci męskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 53.

Zmiana wartości współczynnika *z-score* względem wartości początkowych na podstawie badania *ARRIVAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N*
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]^				
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Ogółem	0,15 (0,42)	18
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)***		Płeć męska^	0,10 (0,35)**	10
		Płeć żeńska^	0,22 (0,65)**	8
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku długości ciała i wieku [punkty]^				
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Ogółem	0,28 (0,60)	17
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)		Płeć męska^	0,38 (0,78)**	9
		Płeć żeńska^	0,17 (0,65)**	8
Bezwzględna zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku [punkty]^				
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Ogółem	0,07 (0,65)	17
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)		Płeć męska^	-0,06 (0,63)**	9
		Płeć żeńska^	0,21 (0,91)**	8

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**SD obliczono na podstawie przedziału ufności podanego w publikacji *EMA 2018*

***w przypadku dzieci, dla których wartość współczynnika *z-score* dla stosunku masy ciała i wieku w chwili rozpoczęcia badania wynosiła poniżej 0., po 24 tygodniach terapii średnia zmiana wyniku (SD) wynosiła 0,12 (0,18) i 0,51 (0,55), odpowiednio dla chłopców i dziewczynek

^analiza *post-hoc*

3.16.4. Parametry oceny funkcjonowania trzustki

3.16.4.1. Średnie stężenie elastazy-1 i immunoreaktywnego trypsynogenu po 24 tygodniach leczenia

U 11 dzieci uczestniczących w badaniu *ARRIVAL* w chwili rozpoczęcia badania występowała niewydolność trzustki (stężenie elastazy-1 w stolcu <50,0 µg/g). Wśród 9 dzieci, dla których uzyskano dane po 24 tygodniach leczenia, u 6 odnotowano stężenie elastazy-1 w stolcu powyżej 200,0 µg/g, wskazujące na prawidłowe funkcjonowanie trzustki.

U żadnego z 8 dzieci z prawidłową czynnością trzustki w chwili rozpoczęcia badania nie doszło do rozwoju niewydolności trzustki po 24 tygodniach leczenia.

Średnie stężenie elastazy-1 w stolcu i immunoreaktywnego trypsynogenu po 24 tygodniach leczenia wynosiło odpowiednio 326,9 µg/g i 505,4 ng/ml.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 54.

Średnie stężenie elastazy-1 i immunoreaktywnego trypsynogenu po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania *ARRIVAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Stężenie elastazy-1 w stolcu [µg/g]			
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	326,9 (152,1)**	15
Stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu [ng/ml]			
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	505,4 (303,9)***	18

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**niewydolność zewnętrznydzielnicza trzustki definiowana jako stężenie elastazy <200 µg/g; u 11 dzieci stężenie w chwili rozpoczęcia badania wynosiło <200 µg/g, w tym dla 9 dzieci uzyskano dane zarówno w chwili rozpoczęcia badania, jak i po 24 tygodniach leczenia (średnia zmiana względem wartości początkowych wynosiła 248,1 µg/g) oraz u 6 dzieci po 24 tygodniach terapii stężenie wynosiło >200 µg/g.

***zakres referencyjny nie jest ustalony, ale zmniejszenie stężenia oznacza poprawę

3.16.4.2. Zmiana stężenia elastazy-1 i immunoreaktywnego trypsynogenu względem wartości początkowych

Wśród 15 dzieci, dla których uzyskano dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach terapii, zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu względem wartości początkowych wynosiła średnio 164,7 µg/g. Wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu obserwowano od 2. tygodnia leczenia i utrzymywał się on do tygodnia 24.

Redukcja stężenia trypsynogenu względem wartości początkowych również była obserwowana już od 2. tygodnia badania i wynosiła średnio 647,1 ng/ml po 24 tygodniach leczenia, co oznacza poprawę o 56%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 55.

Zmiana stężenia elastazy-1 i immunoreaktywnego trypsynogenu względem wartości początkowych na podstawie badania ARRIVAL

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Bezwzględna zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu [µg/g]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	164,7 (151,9)	15
Bezwzględna zmiana stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu [ng/ml]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	-647,1 (339,3)**^	18

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**redukcja stężenia oznacza poprawę

^według danych przedstawionych w publikacji EMA 2018 u chorych z niewydolnością trzustki (N=10) średnia zmiana (SD) stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu po 24 tygodniach leczenia wynosiła -533,1 (394,5) ng/ml

3.16.5. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym

W chwili rozpoczęcia badania ARRIVAL kultury bakterii w układzie oddechowym były obecne u 18 (94,7%) dzieci, w tym u 3 chorych występowały kultury *H. influenzae*, a u 6 dzieci szczepy *S. aureus* wrażliwe na metycylinę. U żadnego z dzieci nie występowało zakażenie *P. aeruginosa*.

Po 24. tygodniach leczenia nie odnotowano w badaniu istotnych klinicznie zmian mikrobiologicznych względem wartości początkowych.

3.16.6. Zaostrzenia objawów płucnych

W zależności od zastosowanej definicji zaostrzenia objawów płucnych wystąpiły w badaniu *ARRIVAL* u 8 (42,1%) lub u 5 (26,3%) chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 56.

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *ARRIVAL*

Badanie (publikacja)	OBS	n (%)	N
Zaostrzenia objawów płucnych			
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	8 (42,1)*^	19
		5 (26,3)**^^	19

*wystąpiło 13 zdarzeń

**wystąpiło 8 zdarzeń

^definiowano jako zaostrzenia leczone przy pomocy doustnych, wziewnych lub dożylnych antybiotyków, spełniające co najmniej 1 z kryteriów zaostrzenia objawów płucnych w czasie od 3 dni przed antybiotykoterapią do czasu zakończenia terapii (szczegółową definicję podano w rozdziale 3.7.2)

^^definiowano jako zaostrzenia leczone przy pomocy doustnych, wziewnych lub dożylnych antybiotyków, spełniające 1 z kryteriów zaostrzenia objawów płucnych w czasie od 3 dni przed antybiotykoterapią do czasu zakończenia terapii (szczegółową definicję podano w rozdziale 3.7.2)

3.17. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

Ocenę skuteczności iwakaftoru w populacji chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego *GOAL* (publikacja *Rowe 2014* wraz z publikacją *McCormick 2018*).

Analizę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia oceniana według: wyniku otrzymanego w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R, wyniku kwestionariusza CFRSD, wyniku w teście SNOT-20;
- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ wartość FVC;

- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała i BMI;
- ⊕ hospitalizacja;
- ⊕ występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu *P. aeruginosa*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Jakość życia

3.17.1.1. Wynik w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R

W badaniu GOAL w czasie 6 miesięcy leczenia zaobserwowano znamienne statystycznie (według p-wartości wskazanej w publikacji) wzrost jakości życia ocenianej na podstawie wyniku otrzymanego w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R (średnia zmiana wyniku wynosiła 7,4 punktów). W przypadku analizy w podgrupach największą zmianę wyniku, według danych przedstawionych przez autorów badania, wykazano w grupie chorych w wieku ≥ 18 lat.

W przypadku oceny objawów ze strony układu oddechowego zmianę wyniku można uznać za istotną klinicznie (MCID=4 punkty).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 57.

Zmiana jakości życia ocenianej według wyniku w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS zmiany*	
Zmiana jakości życia ocenianej według wyniku w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R							
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana wyniku kwestionariusza CFQ-R [punkty]	Ogółem	7,4 (19,1)	133	TAK p<0,001	
			Wiek [lata]	6-11	-0,7 (16,7)	37	b/d
				12-17	7,6 (14,6)	28	b/d
				≥ 18	11,7 (20,7)	68	b/d

*IS zmiany względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania GOAL

3.17.1.2. Wynik kwestionariusza CFRSD

W badaniu GOAL w czasie 6 miesięcy terapii IWA zaobserwowano znamiennej statystycznie (według p-wartości wskazanej w publikacji) poprawę jakości życia ocenianej za pomocą wyniku kwestionariusza CFRSD. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła 9,0 punktów.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 58.

Zmiana jakości życia według wyniku kwestionariusza CFRSD względem wartości początkowych na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany**
Zmiana jakości życia według wyniku kwestionariusza CFRSD					
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana wyniku kwestionariusza CFRSD [punkty]	-9,0 (15,05)*	128	TAK p<0,001

*wartość SD obliczono na podstawie 95% CI podanego w publikacji

**IS zmiany względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania GOAL

3.17.1.3. Wynik testu SNOT-20

3.17.1.3.1 Zmiana jakości życia według wynik testu SNOT-20

W badaniu GOAL w czasie 6 miesięcy leczenia zaobserwowano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą wyniku testu SNOT-20. Średnia bezwzględna zmiana wyniku testu SNOT-20 względem wartości początkowych wynosiła 0,24 punktu. Zmiana ta była istotna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Według danych przedstawionych w publikacji *McCormick 2018*, w czasie 6 miesięcy badania GOAL odnotowano poprawę jakości życia związanej z chronicznymi objawami zapalenia zatok przynosowych, czyli spadek wyniku testu SNOT-20 o 0,21 punktów. Jednak zaobserwowany spadek okazał się nieistotny klinicznie (MCID=0,8 punktów).

Oddzielna analiza dla poszczególnych domen zastosowanego testu pozwoliła na określenie istotności statystycznej zmiany wyniku po 6 miesiącach terapii względem wartości początkowych. Uznano, że zmiana wyniku testu SNOT-20 zaobserwowana w domenach dotyczących problemów z nosem i zatokami oraz samopoczucia psychicznego była istotna

statystycznie, natomiast zmiana wyniku testu w domenach dotyczących problemów z uchem/twarzą oraz problemów ze snem nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 59.

Zmiana jakości życia związanej z chronicznymi objawami zapalenia zatok przynosowych według wyniku testu SNOT-20 względem wartości początkowych na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Domena	Średnia (SD)	N	IS zmiany**
Zmiana jakości życia ocenianej według wyniku testu SNOT-20						
GOAL (McCormick 2018)	6 mies.	Zmiana wyniku testu SNOT-20 [punkty]	Ogółem	-0,21 (0,58)	129	TAK p=0,02
			Domena dotycząca problemów z nosem i zatokami	-0,25 (b/d)	129	TAK p<0,01
			Domena dotycząca problemów z uchem/twarzą	0,03 (b/d)	129	NIE p=0,608
			Domena dotycząca problemów ze snem	-0,18 (b/d)	129	NIE p=0,074
			Domena dotycząca samopoczucia psychicznego	-0,26 (b/d)	129	TAK p<0,01
Bezwzględna zmiana jakości życia ocenianej według wyniku testu SNOT-20						
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana wyniku testu SNOT-20 [punkty]		-0,24 (0,69)*	133	TAK p<0,001

*wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego w publikacji

**IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania GOAL

3.17.1.3.2 Średni wynik testu SNOT-20

W publikacji *McCormick 2018* przedstawiono dane dla średniego wyniku testu SNOT-20 po 6 miesiącach terapii IWA dla domeny dotyczącej problemów z nosem i zatokami, problemów z uchem/twarzą, problemów ze snem i dla domeny dotyczącej samopoczucia psychicznego.

Najwyższy wynik w domenie dotyczącej problemów z nosem i zatokami odnotowano dla potrzeby opróżniania nosa. W domenach dotyczących problemów z uchem/twarzą i

problemów ze snem najwyższe wyniki wykazano odpowiednio dla bólu/ucisku twarzy oraz dla braku przespanej nocy. W domenie dotyczącej samopoczucia psychicznego najwyższy wynik wykazano dla oceny zmęczenia.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 60.

Jakość życia związana z chronicznymi objawami zapalenia zatok przynosowych oceniana w ramach poszczególnych domen testu SNOT-20 na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Domena/komponent	Średnia (SD)	N	
Średnia jakość życia według wyniku testu SNOT-20						
GOAL (McCormick 2018)	6 mies.	Wynik testu SNOT-20 [punkty]	Domena dotycząca problemów z nosem i zatokami	Potrzeba opróżnienia nosa	0,95 (0,98)	129
				Kichanie	0,72 (1,02)	
				Katar	0,84 (1,04)	
				Drenaż w przestrzeni między jamą nosową a gardłem	0,91 (1,19)	
				Gęsta wydzielina z nosa	0,50 (1,00)	
			Domena dotycząca problemów z uchem/twarzą	Uczucie pełności w uszach	0,39 (0,92)	129
				Zawroty głowy	0,25 (0,67)	
				Ból ucha	0,25 (0,75)	
				Ból/ucisk twarzy	0,47 (0,93)	
			Domena dotycząca problemów ze snem	Trudność w zasypianiu	0,94 (1,38)	129
				Wybudzanie nocy	0,91 (1,34)	
				Niewystarczająca ilość snu	1,01 (1,39)	
			Domena dotycząca samopoczucia psychicznego	Zmęczenie	0,88 (1,33)	129
				Zmniejszona produktywność	0,46 (1,00)	
				Obniżona koncentracja	0,68 (1,19)	
				Frustracja/niepokój/irytacja	0,66 (1,05)	
				Smutek	0,36 (0,88)	
				Zażenowanie	0,22 (0,68)	

3.17.2. Wartość FEV1

W czasie 6 miesięcy okresu leczenia z zastosowaniem IWA w badaniu GOAL odnotowano wzrost wartości ppFEV1 średnio o 6,7 punktów procentowych względem wartości początkowych (bezwzględna zmiana). Zmiana ta była statystycznie (według p-wartości

podanej w publikacji) i istotna klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych). Według autorów publikacji, poprawę wartości FEV1 można było wykryć już począwszy od 1. miesiąca badania (średnia zmiana wynosiła 6,7 punktów procentowych). W przypadku analizy w podgrupach chorych największą zmianę, według danych przedstawionych przez autorów badania, wykazano w grupie wiekowej 12-17 lat. Zmiana wyniku w grupie wiekowej 6-11 r.ż. była najmniejsza, ale może być to spowodowane faktem, iż młodsi chorzy mogli być w stosunkowo lepszym stanie niż np. osoby dorosłe, dlatego też odnotowana u nich zmiana wartości ppFEV1 była mniejsza.

Ponadto zaobserwowano istotny statystycznie wzrost wartości FEV1 wyrażonej w litrach o 0,27 l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 61.
Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS zmiany**	
Zmiany wartości FEV1 względem wartości początkowych							
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]	Ogółem	6,7 (10,53)*	131	TAK p<0,001	
			Wiek [lata]	6-11	4,3 (11,1)	35	b/d
				12-17	8,1 (8,2)	28	b/d
				≥ 18	7,4 (10,7)	68	b/d
	Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [l]	Ogółem	0,27 (0,3)	131	TAK p<0,001		

*wartość SD obliczono na podstawie 95% CI podanego w publikacji

**IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania GOAL

3.17.3. Wartość FVC

W czasie 6 miesięcy badania GOAL odnotowano wzrost wartości ppFVC średnio o 6,2 punktów procentowych względem wartości początkowych (bezwzględna zmiana).

Ponadto zaobserwowano wzrost wartości FVC wyrażonej w litrach o 0,3 l (średnia).

Według p-wartości podanych przez autorów badania w obu przypadkach zmiana wyniku względem wartości początkowych była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 62.

Zmiana wartości FVC względem wartości początkowych na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany**
Zmiany wartości FVC względem wartości początkowych					
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana wartości ppFVC [punkty procentowe]	6,2 (11,10)*	131	TAK p<0,001
		Bezwzględna zmiana wartości FCV [l]	0,3 (0,34)*	131	TAK p<0,001

*wartość SD obliczono na podstawie 95% CI podanego w publikacji

**IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania GOAL

3.17.4. Stężenie chlorków w pocie

Odnotowano redukcję stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych o 53,8 meq/l (średnia) w trakcie 6 miesięcy trwania badania GOAL. Zmiana ta była znamienna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Jak wskazali autorzy badania GOAL stężenie chlorków w pocie po rozpoczęciu terapii IWA obniżyło się z wartości 102,9 mmol/l (średnia) w chwili rozpoczęcia badania do wartości 49,0 mmol/l (średnia). Według autorów publikacji, poprawę stężenia chlorków w pocie można było wykryć już począwszy od 1. miesiąca badania (średnia zmiana o 55,2 mmol/l). W przypadku analizy w podgrupach największą zmianę stężenia chlorków w pocie, według danych przedstawionych przez autorów badania, wykazano w grupie wiekowej od 6 do 11 lat.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 63.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS zmiany**	
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [meq/l]	Ogółem	-53,8 (22,25)*	125	TAK p<0,001	
			Wiek [lata]	6-11	-65,9 (18,8)	34	b/d
				12-17	-49,9 (21,4)	27	b/d
				≥18	-49,0 (22,2)	64	b/d

*wartość SD obliczono na podstawie 95% CI podanego w publikacji

**IS zmiany względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania GOAL

3.17.5. Masa ciała i BMI

W czasie 6 miesięcy badania GOAL zaobserwowano znamiennej statystycznie wzrost BMI o 0,77 kg/m² (średnia) w porównaniu do wartości początkowych. W przypadku analizy w podgrupach największą zmianę, według danych przedstawionych przez autorów badania, wykazano w grupie wiekowej od 6 do 11 lat.

Średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowych w czasie 6 miesięcy obserwacji wynosiła 2,5 kg. Według p-wartości wskazanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie. W przypadku analizy w podgrupach największą zmianę, według danych przedstawionych przez autorów badania, wykazano w grupie wiekowej od 6 do 11 lat.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 64.

Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS zmiany**	
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych							
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]	Ogółem	2,5 (3,58)*	133	TAK p<0,001	
			Wiek [lata]	6-11	3,7 (2,9)	37	b/d
				12-17	3,3 (3,3)	28	b/d
				≥18	1,5 (3,5)	68	b/d
Zmiana BMI względem wartości początkowych							
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]	Ogółem	0,77 (1,22)	133	TAK p<0,001	
			Wiek [lata]	6-11	1,1 (1,2)	37	b/d
				12-17	0,9 (1,0)	28	b/d
				≥18	0,5 (1,3)	68	b/d

*wartość SD obliczono na podstawie 95% CI podanego w publikacji

**IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania GOAL

3.17.6. Hospitalizacja

Wyniki dotyczące hospitalizacji przedstawiono w publikacji *Rowe 2014* na podstawie danych z rejestru CFFNPR.

W czasie do 6 miesięcy przed podaniem IWA hospitalizowanych było 41 (27,3%) ze 150 chorych, natomiast w czasie od 6 do 12 miesięcy 37 (24,5%) ze 151 chorych. Po zastosowaniu IWA częstość hospitalizacji uległa zmniejszeniu. W czasie pierwszych 6 mies. terapii IWA co najmniej jedną hospitalizację odnotowano u 12 (8,2%) ze 146 chorych, a w czasie kolejnych 6 mies. terapii IWA (od 6. do 12. mies.) u 11 (9,2%) ze 120 chorych.

Odsetek chorych, którzy zostali poddani hospitalizacji w czasie 6 mies. po zastosowaniu IWA, zmniejszył się istotnie o 19,1% w porównaniu z odsetkiem oznaczonym w czasie 6 mies. przed zastosowaniem IWA ($p < 0,001$). Całkowita liczba hospitalizacji także zmniejszyła się istotnie o 16,3% w porównaniu do 6-miesięcznego okresu w roku poprzednim ($p < 0,001$).

Przed podaniem IWA odnotowano średnio 0,70 hospitalizacji na pacjento-rok. Po zastosowaniu IWA wskaźnik redukcji liczby hospitalizacji na pacjento-rok wynosił 0,35 ($p < 0,001$).

Poniższa tabela zawiera wyniki.

Tabela 65.
Częstość hospitalizacji po zastosowaniu IWA na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Hospitalizacja*	12 (8,2)	146
	6-12 mies.		11 (9,2)	120

*po zastosowaniu IWA wskaźnik hospitalizacji na pacjento-rok wynosił średnio 0,30 (SD: 1,2)

3.17.7. Występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu *P. aeruginosa*

Wyniki dotyczące występowania przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu *P. aeruginosa* przedstawiono w publikacji *Rowe 2014* na podstawie danych z rejestru CFFNPR.

W czasie do 6 miesięcy przed podaniem IWA występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego pozytywnego izolatu *P. aeruginosa* zanotowano u 75 (52,4%) ze 143 chorych, natomiast w czasie od 6 do 12 miesięcy przed podaniem IWA u 69 (54,8%) ze 126 chorych. Po zastosowaniu IWA częstość występowania przynajmniej jednego potwierdzonego pozytywnego izolatu *P. aeruginosa* uległa zmniejszeniu. W czasie pierwszych 6 mies. terapii IWA izolat odnotowano u 41 (33,6%) ze 122 chorych, a w czasie kolejnych 6 mies. terapii IWA (od 6. do 12. mies.) u 38 (35,2%) ze 108 chorych.

Odsetek chorych, u których zanotowano występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego pozytywnego izolatu *P. aeruginosa* w czasie 6 mies. po zastosowaniu IWA zmniejszył się istotnie o 18,8% w porównaniu z odsetkiem oznaczonym w czasie 6 mies. przed zastosowaniem IWA ($p=0,003$). W badaniu analizowano także 6.-miesięczne okresy w czasie od 1 roku przed rozpoczęciem terapii i zaobserwowano podobny wskaźnik redukcji izolatu *P. aeruginosa* po zastosowaniu IWA (21,5% (95% CI: 9,5; 33,6); $p < 0,001$).

Poniższa tabela zawiera wyniki.

Tabela 66.

Częstość występowania przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu *P. aeruginosa* po zastosowaniu IWA na podstawie badania GOAL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
GOAL (Rowe 2014)	6 mies.	Występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego pozytywnego izolatu <i>P. aeruginosa</i>	41 (33,6)	122
	6-12 mies.		38 (35,2)	108

3.18. Ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych na zaawansowaną CF ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

Ocenę skuteczności iwakaftoru w populacji chorych na zaawansowaną postać CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*, stanowiącego jednoramienne otwarte badanie przeprowadzone w ramach EAP (ang. *expanded access program* – program rozszerzonego dostępu do leku), względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ masa ciała;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Wartość FEV1

W czasie 24 tygodni okresu obserwacji badania *Taylor-Cousar 2016* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 o 5,5 punktów procentowych (bezwzględna zmiana, dla zmiany względnej było to 18,9 punktów procentowych). Zmiana ta była istotna klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych). Według autorów publikacji, wzrost ten następował stopniowo, począwszy od 2. tygodnia badania.

Ponadto, zaobserwowano wzrost wartości FEV1 wyrażonej w litrach o 0,19 l oraz wartości FEF_{25-75%} o 0,09 l/s.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 67.

Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N*
Zmiany wartości FEV1 względem wartości początkowych				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]	5,5 (5,3)	19
		Względna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]	18,9 (b/d)	19
		Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [l]	0,19 (0,21)	19
		Bezwzględna zmiana wartości FEF _{25-75%} [l/s]	0,09 (0,13)	19

*dane dla podgrupy chorych u których wykonano badanie spirometryczne ≤ 31 dni przed pierwszą dawką leku badanego

3.18.2. Masa ciała

W czasie 24 tygodni, począwszy od 2. tygodnia badania zaobserwowano poprawę odnośnie masy ciała. Wzrost wynosił średnio 3,3 kg.

Poniższa tabela zawiera wyniki.

Tabela 68.

Zmiana masy ciała względem wartości początkowych na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N*
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	3,3 (4,0)	25

*wyniki raportowane dla wszystkich chorych, dla których dostępne były dane dot. zmiany masy ciała

3.18.3. Zaostrzenia objawów płucnych

Ogółem, zaostrzenia objawów płucnych zdefiniowane przez badacza wystąpiły u 45,5% chorych. Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji odnotowano u 22,7%, a zaostrzenia objawów płucnych wymagające dożylniej antybiotykoterapii zaobserwowano u 27,3% chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zaostrzenia objawów płucnych				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Zaostrzenia objawów płucnych ogółem	20 (45,5)*	44
		Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji	10 (22,7)**	44
		Zaostrzenia objawów płucnych wymagające dożylniej antybiotykoterapii	12 (27,3)***	44

*ogółem odnotowano 39 zdarzeń (wskaźnik zdarzeń: 0,9 dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, tj. 2,1 zdarzeń/rok)

**ogółem odnotowano 17 zdarzeń (wskaźnik zdarzeń: 0,4 dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, tj. 0,9 zdarzeń/rok)

**ogółem odnotowano 22 zdarzeń (wskaźnik zdarzeń: 0,5 dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, tj. 1,2 zdarzeń/rok)

3.19. Długoterminowa ocena skuteczności iwakaftoru – populacja chorych ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badania obserwacyjne)

Ocenę skuteczności iwakaftoru w populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie badania *CORK* (publikacja *Ronan 2018*) i badania *Hubert 2018*, stanowiących jednoramienne badania obserwacyjne, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ masa ciała i BMI;
- ⊕ wydolność fizyczna;
- ⊕ obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;
- ⊕ mediatory stanu zapalnego;
- ⊕ parametry dotyczące funkcji trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊕ wyniki badań radiologicznych;
- ⊕ hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne;
- ⊕ leczenie wspomagające.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach

3.19.1. Jakość życia

W badaniu *CORK*, w czasie 52 tygodni zaobserwowano znamiennej statystycznie wzrost jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza CFQ-R dla nastolatków i dorosłych o 17,5 punktów w domenie oceniającej objawy ze strony układu oddechowego oraz o 22,63 punkty w domenie oceniającej masę ciała.

W przypadku wersji kwestionariusza dla opiekunów i rodziców, istotną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano dla domeny dotyczącej wyglądu ciała (wzrost o 13,73 punkty) i masy ciała (wzrost o 21,76 punktów).

W przypadku oceny objawów ze strony układu oddechowego, zmianę tę można uznać za istotną klinicznie (MCID=4 punkty).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 70.
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania CORK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Zmiana jakości życia według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla nastolatków i dorosłych) [punkty]					
CORK (Ronan 2018)	52 tyg.	Objawy ze strony układu oddechowego	17,5 (b/d)	20	TAK p<0,001
		Zachowania związane z jedzeniem	2,036 (8,7)	20	NIE p=0,312
		Funkcjonowanie fizyczne	4,35 (12,6)	20	NIE p=0,139
		Witalność	5,5 (13,5)	20	NIE p=0,082
		Stan emocjonalny	2,4 (7,88)	20	NIE p=0,188
		Ograniczenia związane z leczeniem	5,6 (14,9)	20	NIE p=0,109
		Postrzeganie stanu zdrowia	6,1 (18,7)	20	NIE p=0,161
		Wygląd ciała	8,8 (22,17)	20	NIE p=0,092
		Masa ciała	22,63 (31,22)	20	TAK p=0,004
		Funkcjonowanie układu pokarmowego	3,06 (10,78)	20	NIE p=0,22
		Funkcjonowanie społeczne	0,88 (12,78)	20	NIE p=0,761
		Role społeczne	1,66 (8,66)	20	NIE p=0,402
Zmiana jakości życia według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla opiekunów i rodziców) [punkty]					
CORK (Ronan 2018)	52 tyg.	Objawy ze strony układu oddechowego	8,8 (b/d)	11	NIE p=0,08
		Zachowania związane z jedzeniem	-0,236 (19,26)	11	NIE p=0,967
		Funkcjonowanie fizyczne	1,74 (8,42)	11	NIE p=0,489
		Witalność	1,11 (10,67)	11	NIE p=0,725
		Stan emocjonalny	1,26 (12,79)	11	NIE p=0,739

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
		Ograniczenia związane z leczeniem	-2,0 (17,5)	11	NIE p=0,7
		Postrzeganie stanu zdrowia	-0,7 (18,69)	11	NIE p=0,899
		Wygląd ciała	13,73 (18,65)	11	TAK p=0,027
		Masa ciała	21,76 (33)	11	TAK p=0,043
		Funkcjonowanie układu pokarmowego	7,7 (15,5)	11	NIE p=0,113
		Szkoła	2,38 (13,3)	11	NIE p=0,548

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania *CORK*

3.19.2. Wartość FEV1

W badaniu *Hubert 2018* odnotowano istotny statystycznie i klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych) wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych (populacja ogółem) zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach terapii. W przypadku analizy w podgrupach największą odpowiedź wykazano według danych przedstawionych przez autorów badania w grupie nastolatków. W podgrupie chorych od 6. do 12. roku życia zmiana ppFEV1 zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach leczenia nie była istotna statystycznie. W przypadku osób dorosłych istotną statystycznie zmianę odnotowano jedynie po 52 tygodniach terapii IWA. W przypadku 9 chorych z upośledzeniem czynności oddechowych o ciężkim stopniu nasilenia (ppFEV1 $< 40\%$) wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych po 52 i 104 tygodniach terapii wynosił odpowiednio 5% i 4,8%, ale zmiany nie były istotne statystycznie.

W czasie roku badania *CORK* odnotowano istotną statystycznie poprawę FEV1 względem wartości początkowych o 10,3 procent wartości należnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71.

Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania **CORK** i **Hubert 2018**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS zmiany*			
Zmiana ppFEV1									
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]	Ogółem		8,4 (14,3)	56	TAK p=0,0001		
	104 tyg.				7,2 (15,5)	44	TAK p=0,006		
	52 tyg.		Wiek	6-12 lat	7,3 (19,0)	16	NIE		
	104 tyg.				6,1 (18,4)	11	NIE		
	52 tyg.			≥12-18 lat	12,5 (11,5)	14	TAK p=0,004		
	104 tyg.				12,3 (6,1)	11	NIE p=0,053		
	52 tyg.			≥18 lat	7,0 (12,5)	26	TAK p=0,009		
	104 tyg.				5,5 (13,9)	22	NIE		
	52 tyg.		ppFEV1 [punkty procentowe]	≥40	9,1 (15,3)	49	TAK p=0,0004		
	104 tyg.				7,8 (17,2)	38	TAK p=0,017		
	52 tyg.			<40	5,0 (8,8)	7	NIE p=0,126		
	104 tyg.				4,8 (6,8)	6	NIE p=0,069		
	Zmiana FEV1								
	<i>CORK (Ronan 2018)</i>			52 tyg.	Zmiana FEV1 [% wartości należnej]	Ogółem	10,3 (b/d)	33	TAK p<0,001

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości lub danych dotyczących IS, przedstawionych przez autorów badania **CORK** i **Hubert 2018**

3.19.3. Stężenie chlorków w pocie

3.19.3.1. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych

Odnotowano redukcję stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych o 58 mmol/l w trakcie roku trwania badania **CORK**. Zmiana ta była znamienna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Jak wskazali autorzy badania *Hubert 2018* stężenie chlorków w pocie po rozpoczęciu terapii IWA obniżyło się istotnie statystycznie (p-wartość <0,001) z wartości 100,6 mmol/l (średnia, SD: 29,3) w chwili rozpoczęcia badania do wartości 40,1 mmol/l (średnia, SD: 24,7).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 72.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania CORK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
<i>CORK (Ronan 2018)</i>	52 tyg.	Zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]	-58 (b/d)	33	TAK p<0,001

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania *CORK*

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

Według danych przedstawionych przez autorów badania *CORK*, stężenie chlorków w pocie wynoszące <60 mmol/l (kryterium diagnostyczne CF) w czasie 52 tygodni terapii IWA odnotowano u ok. 83% chorych.

Według autorów badania *CORK*, nie zaobserwowano znaczącej zależności między wielkością zmian FEV1 a zmianami w stężeniach chlorków w pocie w czasie 3, 6, 9 i 12 tygodni terapii IWA.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 73.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego stężenia chlorków w pocie na podstawie badania CORK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy (zakres stężeń chlorków w pocie [mmol/l])	n (%)	N
Dystrybucja zmian stężenia chlorków w pocie [mmol/l]				
<i>CORK (Ronan 2018)</i>	52 tyg.	<40	17 (51,5)*	33
		40-59	10 (30,3)*	33
		<60	27 (81,8)**	33
		≥60	5 (15,2)*	33

*wartości odczytane z wykresu

**w publikacji wskazano że zdarzenie wystąpiło u 83% chorych, konserwatywnie przyjęto niższą liczbę zdarzeń

3.19.4. Masa ciała i BMI

3.19.4.1. Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych

W czasie roku badania *CORK* zaobserwowano znamiennej statystycznie wzrost BMI o 1,2 kg/m² w porównaniu do wartości początkowych.

W badaniu *Hubert 2018* odnotowano istotny statystycznie (względem wartości początkowych) wzrost masy ciała, BMI i współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zarówno po pierwszych 52 tygodniach terapii jak i po 104 tygodniach terapii IWA.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 74.

Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania *CORK* i *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Zmiana masy ciała [kg]					
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Zmiana masy ciała [kg]	b/d (b/d)	55	TAK p<0,0001
	104 tyg.		b/d (b/d)	45	TAK p<0,0001
BMI					
<i>CORK (Ronan 2018)</i>	52 tyg.	Zmiana BMI [kg/m ²]	1,2 (b/d)	33	TAK p<0,001
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.		b/d (b/d)	25**	TAK p=0,0004
	104 tyg.	b/d (b/d)	19**	TAK p=0,003	
	52 tyg.	Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku	b/d (b/d)	55	TAK p<0,0001
	104 tyg.		b/d (b/d)	45	TAK p<0,0001

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania *CORK* i *Hubert 2018*

**wynik dla osób dorosłych

3.19.4.2. Średnia masa ciała i BMI po 52 i 104 tygodniach leczenia

W badaniu *Hubert 2018*, średnia masa ciała po 52 i 104 tygodniach terapii wynosiła odpowiednio 52,3 i 53,8 kg.

Wartość BMI po 52 tygodniach terapii IWA wynosiła odpowiednio około 22 i 23 kg/m², zaś średnia wartość współnika z-score dla stosunku BMI i wieku wynosiła odpowiednio 0,3 i 0,4 punkty (dotyczy osób dorosłych).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 75.

Średnia masa ciała i BMI po 52 i 104 tygodniach leczenia na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N
Masa ciała [kg]				
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Masa ciała [kg]	52,3 (17,5)	55
	104 tyg.		53,8 (16,9)	45
BMI				
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	BMI [kg/m²]	22,1 (1,9)	25*
	104 tyg.		22,7 (2,7)	19*
	52 tyg.	Wartość współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku [punkty]	0,3 (1,0)	55
	104 tyg.		0,4 (1,1)	45

*wynik dla osób dorosłych

3.19.5. Wydolność fizyczna

Wydolność fizyczna w badaniu *CORK*, oceniana na podstawie zmodyfikowanego wahadłowego testu chodu, uległa znaczącej poprawie o 109 m w czasie roku trwania badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 76.

Zmiana wydolności fizycznej względem wartości początkowych na podstawie badania CORK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
CORK (Ronan 2018)	52 tyg.	Zmiana wyniku w zmodyfikowanym wahadłowym teście chodu [m]	109 (b/d)	33	TAK p<0,001

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania CORK

3.19.6. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym

W badaniu CORK określono zmiany w obrębie występowania kultur bakterii pięciu głównych szczepów, których obecność wynosiła >1% całkowitej liczby bakterii w przebadanych próbkach. Analizę przeprowadzono u chorych (N=14), dla których dostępne były wyniki próbki płwociny przed rozpoczęciem terapii IWA i co najmniej 1 wynik po roku leczenia (dla chorych z >1 wynikiem po rozpoczęciu terapii analizowano ostatni dostępny wynik).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania CORK, po roku terapii IWA stwierdzono 30% (68%-53%) redukcję względnej proporcji bakterii ze szczepu *Pseudomonas*. Z kolei, wzrost liczby bakterii w zakresie od 19% do 80% odnotowano w przypadku szczepów *Streptococcus*, *Rothia*, *Haemophilus* i *Prevotella*.

Bogactwo taksonomiczne (tj. liczba taksonów występujących w próbce na określonym poziomie taksonomicznym) znacznie wzrosło po leczeniu IWA (p=0,031). Zaobserwowano także nieistotny statystycznie (p=0,069) wzrost różnorodności taksonomicznej po roku terapii IWA.

Według danych przedstawionych przez autorów badania Hubert 2018, średnia liczba przebadanych próbek płwociny w czasie pierwszych 52 tygodni leczenia wynosiła 4,3/rok (SD: 1,7), a po kolejnych 52 tygodniach terapii 3,4/rok (SD: 1,9). Zmiany względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia IWA nie były istotne statystycznie. Po kolejnym roku terapii wykazano zmianę istotną statystycznie (p<0,001). Po 52 i 104 tygodniach terapii IWA częstość występowania zakażenia bakteriami ze szczepu *Pseudomonas aeruginosa* wynosiła odpowiednio 33,3% i 41,3% i w obu przypadkach zmiana częstości występowania zakażenia względem wartości początkowych była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła odpowiednio 0,0005 i 0,039). Częstość występowania zakażenia bakteriami ze szczepu *Staphylococcus*

aures wynosiła po pierwszych 52 i 104 tygodniach terapii IWA odpowiednio 57,4% oraz 58,7% i również w tym przypadku zmiana częstości występowania zakażenia względem wartości początkowych była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła odpowiednio 0,004 i 0,022).

3.19.7. Mediatory stanu zapalnego

Po 52 tygodniach terapii IWA w badaniu *CORK*, odnotowano znamienne statystycznie redukcje w odniesieniu do następujących mediatorów stanu zapalnego: interleukina-6, interleukina-8, interleukina-10, interleukina-1 β (dane po transformacji logarytmicznej; p-wartość zmiany $p < 0,01$) oraz CRP (dane po transformacji logarytmicznej; p-wartość zmiany $p = 0,015$). Nieistotną statystycznie redukcję odnotowano natomiast dla TNF- α (dane po transformacji logarytmicznej; p-wartość zmiany $p = 0,06$).

3.19.8. Zaostrzenia objawów płucnych

W czasie roku trwania badania *CORK* zaobserwowano 76% redukcję zaostrzeń objawów płucnych wymagających dożyłnej antybiotykoterapii. W przeliczeniu na 1 chorego zmiana liczby zaostrzeń spadła z wartości średniej wynoszącej 0,88 do wartości 0,21 zdarzeń. Zmiana ta była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 77.

Zmiana w występowaniu zaostrzeń objawów płucnych względem wartości początkowych na podstawie badania *CORK*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Zmiana [%]	Zmiana liczby zaostrzeń w przeliczeniu na 1 chorego	N	IS zmiany*
<i>CORK</i> (Ronan 2018)	52 tyg.	Zaostrzenia objawów płucnych wymagających dożyłnej antybiotykoterapii	-76	-0,67	33	$p = 0,006$

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania *CORK*

3.19.9. Wyniki badań radiologicznych

Niskodawkową tomografię komputerową klatki piersiowej w badaniu *CORK* wykonano u 18 dorosłych chorych przed rozpoczęciem terapii IWA oraz po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia.

W tej grupie chorych obserwowano średni wzrost ppFEV1 o 12% ($p < 0,01$), średnie zmniejszenie stężenia chlorków w pocie o 58 mmol/l ($p < 0,01$) oraz wzrost BMI średnio o 1,6 kg/m². Analiza powtarzających się pomiarów ANOVA u chorych leczonych IWA wykazała znaczące średnie zmniejszenie całkowitego wyniku w skali Bhalla ($p < 0,01$), zgrubień okołooskrzelowych ($p = 0,035$) i obecności korków śluzowych ($p < 0,01$). Nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w nasileniu i rozległości rozstrzeń oskrzeli, bulli rozedmowych, rozedmy płuc, obecności torbieli lub ropni oraz zwiększenia zasięgu zmian oskrzelowych (rozstrzenie/korki śluzowe – generacja oskrzeli).

W przypadku badania *Hubert 2018* dane dotyczące gęstości kości były dostępne dla 22 chorych. W badaniu nie odnotowano znaczących zmian w zakresie zmiany wartości współczynnika z-score dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zmiana z wartości -0,8 do -0,9 po terapii IWA) i szyjki kości udowej (zmiana z wartości -0,9 do -1,0 po terapii IWA).

3.19.10. Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne

Po pierwszym roku terapii IWA nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany w zakresie liczby wizyt ambulatoryjnych/rok w badaniu *Hubert 2018*. Po 2 latach terapii liczba wizyt ambulatoryjnych obniżyła do 4,9 wizyt na rok i zmiana względem wartości początkowej według p-wartości wskazanej przez autorów badania była istotna statystycznie.

Istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych nie odnotowano w badaniu *Hubert 2018* w przypadku zmiany średniej liczby hospitalacji/rok oraz zmiany średniej liczby dni hospitalizacji/rok, zarówno w przypadku oceny po 52 tygodniach terapii IWA jak w po 104 tygodniach leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 78.
Liczba hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Hospitalizacje					
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Hospitalizacje [liczba/rok]	0,2 (0,7)	56	NIE
	104 tyg.		0,3 (1,0)	48	NIE
	52 tyg.	Hospitalizacje [liczba dni/rok]	1,2 (5,2)	56	NIE
	104 tyg.		2,2 (7,6)	48	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Wizyty ambulatoryjne					
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Wizyty ambulatoryjne [liczba/rok]	5,8 (2,9)	56	NIE
	104 tyg.		4,9 (3,0)	48	TAK p=0,038

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania *Hubert 2018*

3.19.11. Leczenie wspomagające

3.19.11.1. Antybiotykoterapia

Jak wskazują autorzy badania *Hubert 2018*, zarówno po 52 tygodniach terapii IWA, jak i po 104 tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie zmianę średniej liczby cykli dożylnych antybiotyków/rok oraz zmiany średniej liczby dni cykli dożylnych antybiotyków/rok względem wartości początkowych. Istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych nie odnotowano natomiast w badaniu *Hubert 2018* w przypadku zmiany średniej liczby cykli doustnych antybiotyków/rok oraz zmiany średniej liczby dni cykli doustnych antybiotyków/rok, zarówno w przypadku oceny po 52 tygodniach terapii IWA jak w po 104 tygodniach leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 79.
Średnia liczba cykli antybiotykoterapii na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Antybiotyki dożylne					
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Cykle dożylnych antybiotyków [liczba cykli/rok]	0,3 (0,9)	56	TAK p=0,008
	104 tyg.		0,3 (0,8)	48	TAK p=0,011
	52 tyg.	Cykle dożylnych antybiotyków [liczba dni/rok]	5,6 (15,3)	56	TAK p=0,013
	104 tyg.		5,4 (14,7)	48	TAK p=0,016
Antybiotyki doustne					
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Cykle doustnych antybiotyków [liczba cykli/rok]	1,1 (1,6)	56	NIE p=0,120

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
	104 tyg.		1,1 (1,6)	48	NIE p=0,072
	52 tyg.	Cykle doustnych antybiotyków [liczba dni/rok]	23,4 (52,9)	56	NIE p=0,118
	104 tyg.		23,6 (57,7)	48	NIE p=0,055

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania *Hubert 2018*

3.19.11.2. Częstość zastosowania leczenia podtrzymującego

Jak podają autorzy badania *Hubert 2018*, częstość stosowania przez chorych azytromycyny w czasie pierwszego i drugiego roku stosowania IWA malała. Częstości stosowania dornazy alfa i doustnych suplementów malały tylko w czasie drugiego roku terapii. Roztwór hipertoniczny soli fizjologicznej był rzadziej przepisywany po rozpoczęciu terapii IWA, ale zmiana względem wartości początkowych nie była istotna statystycznie. Częstość stosowania przez chorych wziewnych leków rozszerzających osztrzela i kortykosteroidów malała w drugim roku terapii IWA. Nie odnotowano różnic w zakresie częstości stosowania względem wartości początkowych w przypadku wziewnych antybiotyków i enzymów trzustkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 80.
Częstość zastosowania leczenia podtrzymującego na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)*	N	IS zmiany**
Leczenie podtrzymujące					
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Azytromycyna	b/d (35,7)	55	TAK p=0,039
	104 tyg.		b/d (31,3)	46	TAK p=0,004
	52 tyg.	Dornaza alfa	b/d (50,0)	55	NIE
	104 tyg.		b/d (39,6)	46	TAK p=0,021
	52 tyg.	Hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej	b/d (8,9)	55	NIE
	104 tyg.		b/d (2,1)	46	NIE
	52 tyg.	Wziewne antybiotyki	b/d (57,1)	55	NIE
	104 tyg.		b/d (50,0)	46	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)*	N	IS zmiany**
	52 tyg.	Wziewne leki rozszerzające oskrzela	b/d (69,6)	53	NIE
	104 tyg.		b/d (64,6)	46	TAK p=0,092
	52 tyg.	Wziewne kortykosteroidy	b/d (58,9)	55	NIE
	104 tyg.		b/d (45,8)	46	NIE p=0,109
	52 tyg.	Enzymy trzustkowe	b/d (91,1)	55	NIE
	104 tyg.		b/d (87,5)	46	NIE
	52 tyg.	Doustne suplementy	b/d (23,2)	53	NIE
	104 tyg.		b/d (14,6)	45	TAK p=0,039

*przedstawiono odsetki wskazane przez autorów publikacji, gdyż dla wskazanych danych (% i N) nie jest możliwe wskazanie odpowiedniej wartości n

**IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości lub danych odnośnie IS przedstawionych przez autorów badania *Hubert 2018*

3.20. Długoterminowa ocena skuteczności z iwakafatoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (obserwacyjne, jednoramienne badanie *Kirwan 2019*)

Długoterminową ocenę skuteczności IWA w populacji chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego *Kirwan 2019*, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ BMI;
- ⊕ stosowanie antybiotyków;
- ⊕ hospitalizacja.

W analizie przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy po rozpoczęciu terapii IWA. Jako wartość początkową przyjęto rozpoczęcie terapii IWA.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.20.1. Wartość FEV1

Według danych podanych w publikacji *Kirwan 2019* początkowo po rozpoczęciu terapii IWA w grupie chorych w wieku poniżej 12 lat nie odnotowano istotnej zmiany w zakresie ppFEV1. W czasie 36 miesięcy terapii IWA, odnotowano jednak poprawę wartości ppFEV1 średnio o 2,26% w przeliczeniu na 1 rok. W grupie chorych w wieku od 12 do poniżej 18 lat po rozpoczęciu terapii IWA odnotowano poprawę wartości ppFEV1. W czasie kolejnych 36 miesięcy trwania terapii IWA nie odnotowano istotnego obniżenia funkcji płuc w tej grupie wiekowej. W przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat wartość ppFEV1 uległa początkowo poprawie po zastosowaniu IWA. W czasie kolejnych 36 miesięcy terapii wartość ppFEV1 obniżyła się średnio o 1,74% w przeliczeniu na 1 rok⁵⁹. Zmiany w czasie 36 miesięcy terapii IWA dla grupy chorych w wieku poniżej 12 r.ż. i chorych w wieku co najmniej 18 lat były istotne statystycznie (na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania Kirwan 2019

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SD)*	N	IS**
Zmiana wartości ppFEV1						
Kirwan 2019	36 miesięcy	Chorzy w wieku <12 lat	Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w przeliczeniu na 1 rok [punkty procentowe]	2,26 (5,46)	27	TAK p=0,03
		Chorzy w wieku od 12 do <18 lat		0,50 (5,18)	18	NIE p=0,67
		Chorzy w wieku ≥ 18 lat		-1,74 (4,08)	35	TAK p=0,01

*wartości SD obliczone na podstawie 95% CI podanego przez autorów badania

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

⁵⁹ Należy zauważyć, iż u chorych w wieku ≥ 18 lat choroba trwała dłużej i mogła być bardziej zaawansowana niż w przypadku osób w wieku od 12. do poniżej 18 lat, więc spowolnienie obniżenia funkcji płuc w przypadku tych chorych może być trudne

3.20.2. BMI

BMI w badaniu *Kirwan 2019* obliczano dla chorych w wieku ≥ 18 lat. Według danych podanych w publikacji *Kirwan 2019* po rozpoczęciu terapii IWA u chorych początkowo nie odnotowano istotnej zmiany wskaźnika BMI. W czasie 36 miesięcy stosowania IWA, bezwzględny wzrost wartości BMI w przeliczeniu na 1 rok wyniósł u dorosłych chorych stosujących IWA 0,28 kg/m². Zmiana ta była znamienna statystycznie (zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania).

Dla chorych w wieku poniżej 18 r.ż. w badaniu analizowano wartość BMI z-score. Po rozpoczęciu terapii IWA u chorych wykazano poprawę wskaźnika BMI z-score. W czasie 36 miesięcy terapii IWA, początkowa poprawa wartości BMI z-score została utrzymana (nie odnotowano istotnego obniżenia tego wskaźnika w tym okresie).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82.
Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie dania *Kirwan 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SD)*	N	IS**
Zmiana wartości BMI względem wartości początkowych						
<i>Kirwan 2019</i>	36 miesięcy	Chorzy w wieku ≥ 18 lat	Bezwzględna zmiana wartości BMI względem wartości początkowych w przeliczeniu na 1 rok [kg/m ²]	0,28 (0,71)	35	TAK p=0,03
Zmiana wartości BMI z-score						
<i>Kirwan 2019</i>	36 miesięcy	Chorzy w wieku <18 lat	Bezwzględna zmiana wartości BMI z-score względem wartości początkowych w przeliczeniu na 1 rok [kg/m ²]	0,06 (0,20)	45	NIE p=0,08

*wartości SD obliczone na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

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

3.20.3. Stosowanie antybiotyków

W badaniu *Kirwan 2019* analizowano dane dotyczące zastosowania u chorych antybiotyków podawanych doustnie lub dożylnie w związku z zaostrzeniem objawów płucnych.

3.20.3.1. Liczba stosowanych antybiotyków

W badaniu *Kirwan 2019* w czasie 36 miesięcy stosowania terapii IWA odnotowano redukcję w zakresie liczby stosowanych antybiotyków. W czasie 3 lat przed rozpoczęciem terapii IWA liczba stosowanych antybiotyków/rok wynosiła średnio od 0,54 do 0,74 w przypadku antybiotyków dożylnych i od 2,01 do 2,52 dla antybiotyków doustnych. W czasie 36 miesięcy stosowania IWA średnia liczba stosowanych antybiotyków/rok wynosiła zaś od 0,33 do 0,43 dla antybiotyków dożylnych i od 1,10 do 1,60 dla antybiotyków doustnych. W trzecim roku terapii IWA średnia liczba stosowanych antybiotyków/rok wynosiła 0,38 i 1,33 odpowiednio dla antybiotyków dożylnych i doustnych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.
Liczba stosowanych antybiotyków na podstawie badania *Kirwan 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SE)	N
<i>Kirwan 2019</i>	36 miesięcy*	Liczba antybiotyków dożylnych [liczba/rok]	0,38 (0,09)	b/d
		Liczba antybiotyków doustnych [liczba/rok]	1,33 (0,16)	b/d

*trzeci rok terapii IWA

3.20.3.2. Czas trwania antybiotykoterapii

W czasie 36 miesięcy stosowania terapii IWA odnotowano redukcję w zakresie czasu trwania antybiotykoterapii. W czasie 3 lat przed rozpoczęciem terapii IWA czas trwania leczenia z zastosowaniem antybiotyków dożylnych wynosił średnio od 7,2 do 9,4 dni/rok. W przypadku antybiotyków doustnych czas ten wynosił średnio od 28,6 do 38,0 dni/rok. W trzecim roku terapii IWA średni czas trwania antybiotykoterapii doustnej i dożylnej wynosił odpowiednio 5,7 i 19,1 dni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84.

Czas trwania antybiotykoterapii na podstawie badania *Kirwan 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SE)	N
<i>Kirwan 2019</i>	36 miesięcy*	Ogółem	Czas trwania leczenia z zastosowaniem antybiotyków dożylnych [dni/rok]	5,7 (1,41)	b/d
			Czas trwania leczenia z zastosowaniem antybiotyków dożylnych [dni/rok]	19,1 (2,41)	b/d

*trzeci rok terapii IWA

3.20.4. Hospitalizacja

W badaniu *Kirwan 2019* analizowano dane dotyczące hospitalizacji chorych w związku z zaostrzeniem objawów płucnych.

3.20.4.1. Liczba hospitalizacji

W badaniu *Kirwan 2019* w czasie 36 miesięcy stosowania terapii IWA odnotowano redukcję w zakresie liczby hospitalizacji. W czasie 3 lat przed rozpoczęciem terapii IWA liczba hospitalizacji wynosiła średnio od 0,38 do 0,49 w ciągu roku. W czasie 36 miesięcy stosowania IWA średnia liczba hospitalizacji/rok wynosiła od 0,25 do 0,31.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85.

Liczba hospitalizacji na podstawie badania *Kirwan 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	Średnia (SE)	N
<i>Kirwan 2019</i>	36 miesięcy*	Ogółem	Liczba hospitalizacji [liczba/rok]	0,31 (0,07)	b/d

*trzeci rok terapii IWA

3.20.4.2. Czas trwania hospitalizacji

W czasie 3 lat przed rozpoczęciem terapii IWA czas trwania hospitalizacji wynosił średnio od 4,4 do 5,8 dni/rok. W trzecim roku stosowania IWA średni czas trwania hospitalizacji wynosił 3,9 dni. Odnotowano więc redukcję czasu trwania hospitalizacji u chorych po zastosowaniu IWA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86.
Czas trwania hospitalizacji na podstawie badania *Kirwan 2019*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SE)	N
<i>Kirwan 2019</i>	36 miesięcy*	Czas trwania hospitalizacji [dni/rok]	3,9 (1,14)	b/d

*trzeci rok terapii IWA

3.21. Ocena bezpieczeństwa iwakafatoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

Według Cochrane Handbook [15] 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.

Oceny bezpieczeństwa iwakafatoru względem placebo w populacji dzieci w wieku 6-11 lat chorych na CF z mutacją G551D genu CFTR dokonano na podstawie badania *ENVISION* (publikacja *Davies 2013*) względem następujących punktów końcowych:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.21.1. Zgony

W czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 87.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *ENVISION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	48 tyg.	0 (0,0)	26	0 (0,0)	26	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE

3.21.2. Działania niepożądane

Nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych ze stosowaniem IWA w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych (badania chemiczne surowicy krwi, hematologia, badania krzepliwości krwi, badania czynnościowe wątroby, analiza moczu), oceny parametrów życiowych, badania elektrokardiograficznego (pomiar cyfrowy i ambulatoryjny), czy badań fizykalnych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *ENVISION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Klinicznie istotne zmiany w wynikach badań								
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	48 tyg.	0 (0,0)	26	0 (0,0)	26	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE

3.21.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *ENVISION*, w czasie 48 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u nielicznych chorych stosujących IWA (ok. 19% chorych) lub PLC (ok. 23% chorych). Poza zaostreniami objawów płucnych i mokrym kaszlem (zdarzenia zaobserwowane u maksymalnie 11,5% chorych), pozostałe ciężkie zdarzenia raportowano rzadziej niż raz. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe przedstawienie wyników zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 89.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ENVISION

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5 (19,2)	26	6 (23,1)	26	0,79 (0,21; 3,02)	-0,04 (-0,26; 0,18)	NIE
		Zaostrzenia objawów płucnych	2 (7,7)	26	3 (11,5)	26	0,64 (0,10; 4,18)	-0,04 (-0,20; 0,12)	NIE
		Mokry kaszel	1 (3,8)	26	1 (3,8)	26	1,00 (0,06; 16,89)	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE

3.21.4. Zdarzenia niepożądane

Ogółem, w czasie 48 tyg. trwania badania ENVISION, zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych z grupy IWA, oraz u 96,2% chorych z grupy PLC. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku występowały częściej w grupie PLC (11,5% chorych) niż IWA (3,8% chorych). Ponadto, u 1 chorego stosującego PLC odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku (przyczyną były kwestie psychologiczne i lęk). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W porównaniu z grupą PLC, u chorych stosujących IWA rzadziej obserwowano kaszel, kaszel mokry, wymioty, rzęzenia oraz spadek wyników w testach czynnościowych płuc (różnica między grupami wynosiła $\geq 5\%$). Z kolei, w grupie IWA częściej niż w grupie PLC występowały ból jamy ustnej i gardła, ból głowy, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, biegunka oraz wzrost liczby eozynofiliów we krwi.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 90.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ENVISION

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	26 (100,0)	26	25 (96,2)	26	3,12 (0,12; 80,12)	0,04 (-0,06; 0,14)	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	1 (3,8)	26	3 (11,5)	26	0,31 (0,03; 3,16)	-0,08 (-0,22; 0,07)	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku	0 (0,0)	26	1 (3,8)**	26	0,14 (0,003; 6,82)	-0,04 (-0,14; 0,06)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (23,1)	26	2 (7,7)	26	3,60 (0,65; 19,84)	0,15 (-0,04; 0,35)	NIE
		Zapalenie oskrzeli	3 (11,5)	26	2 (7,7)	26	1,57 (0,24; 10,24)	0,04 (-0,12; 0,20)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Ból głowy	7 (26,9)	26	4 (15,4)	26	2,03 (0,51; 8,00)	0,12 (-0,10; 0,34)	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Zapalenie ucha środkowego	4 (15,4)	26	1 (3,8)	26	4,55 (0,47; 43,78)	0,12 (-0,04; 0,27)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Kaszel	13 (50,0)	26	19 (73,1)	26	0,37 (0,12; 1,17)	-0,23 (-0,49; 0,03)	NIE
		Zaostrzenia objawów płucnych*	8 (30,8)	26	8 (30,8)	26	1,00 (0,31; 3,25)	0,00 (-0,25; 0,25)	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	7 (26,9)	26	4 (15,4)	26	2,03 (0,51; 8,00)	0,12 (-0,10; 0,34)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zapalenie jamy nosowej i gardła	6 (23,1)	26	2 (7,7)	26	3,60 (0,65; 19,84)	0,15 (-0,04; 0,35)	NIE
		Niedrożność nosa	5 (19,2)	26	4 (15,4)	26	1,31 (0,31; 5,55)	0,04 (-0,17; 0,24)	NIE
		Katar	3 (11,5)	26	4 (15,4)	26	0,72 (0,14; 3,58)	-0,04 (-0,22; 0,15)	NIE
		Świszczący oddech	3 (11,5)	26	4 (15,4)	26	0,72 (0,14; 3,58)	-0,04 (-0,22; 0,15)	NIE
		Mokry kaszel	2 (7,7)	26	5 (19,2)	26	0,35 (0,06; 2,00)	-0,12 (-0,30; 0,07)	NIE
		Rzężenia	2 (7,7)	26	4 (15,4)	26	0,46 (0,08; 2,75)	-0,08 (-0,25; 0,10)	NIE
		Zapalenie zatok	2 (7,7)	26	3 (11,5)	26	0,64 (0,10; 4,18)	-0,04 (-0,20; 0,12)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Ból w nadbrzuszu	6 (23,1)	26	5 (19,2)	26	1,26 (0,33; 4,79)	0,04 (-0,18; 0,26)	NIE
		Ból brzucha	4 (15,4)	26	3 (11,5)	26	1,39 (0,28; 6,95)	0,04 (-0,15; 0,22)	NIE
		Biegunka	3 (11,5)	26	0 (0,0)	26	8,02 (0,80; 80,68)	0,12 (-0,02; 0,25)	NIE
		Wymioty	2 (7,7)	26	7 (26,9)	26	0,23 (0,04; 1,22)	-0,19 (-0,39; 0,01)	NIE
		Zaparcie	2 (7,7)	26	3 (11,5)	26	0,64 (0,10; 4,18)	-0,04 (-0,20; 0,12)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Wysypka	2 (7,7)	26	3 (11,5)	26	0,64 (0,10; 4,18)	-0,04 (-0,20; 0,12)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Gorączka	6 (23,1)	26	7 (26,9)	26	0,81 (0,23; 2,87)	-0,04 (-0,27; 0,20)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Badania diagnostyczne									
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	48 tyg.	Wzrost aktywności AspAT***	3 (11,5)	26	2 (7,7)	26	1,57 (0,24; 10,24)	0,04 (-0,12; 0,20)	NIE
		Wzrost liczby eozynofiliów we krwi	3 (11,5)	26	1 (3,8)	26	3,26 (0,32; 33,61)	0,08 (-0,07; 0,22)	NIE
		Spadek wyników w testach czynnościowych płuc	2 (7,7)	26	4 (15,4)	26	0,46 (0,08; 2,75)	-0,08 (-0,25; 0,10)	NIE
		Obecność bakterii w płwocinie	2 (7,7)	26	3 (11,5)	26	0,64 (0,10; 4,18)	-0,04 (-0,20; 0,12)	NIE
		Wzrost aktywności AIAT^	2 (7,7)	26	3 (11,5)	26	0,64 (0,10; 4,18)	-0,04 (-0,20; 0,12)	NIE

*określone jako mukowiscydoza płuc

**przyczyną wycofania z badania były kwestie psychologiczne i lęk

***aminotransferaza asparaginianowa

^aminotransferaza alaninowa

3.22. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla badania randomizowanego)

Ocenę bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo w populacji chorych na CF w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie badania *STRIVE* (publikacja Ramsey 2011) względem następujących punktów końcowych:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.22.1. Zgony

W badaniu *STRIVE* nie odnotowano zgonów w żadnej z grup.

Tabela poniżej przedstawia wyniki.

Tabela 91.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *STRIVE*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	48 tyg.	0 (0,0)	83	0 (0,0)	78	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

3.22.2. Działania niepożądane

W czasie 48 tygodni badania *STRIVE* nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych ze stosowaniem IWA w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych (badania chemiczne surowicy krwi, hematologia, badania krzepliwości krwi, analiza moczu), oceny parametrów

życiowych, badania elektrokardiograficznego (pomiar cyfrowy i ambulatoryjny), czy badań fizykalnych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 92.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Klinicznie istotne zmiany w wynikach badań								
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	48 tyg.	0 (0,0)	83	0 (0,0)	78	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

3.22.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 48 tygodni badania *STRIVE* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zaostrzenia objawów płucnych obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie PLC niż IWA.

Krwioplucie oraz hipoglikemię odnotowano u pojedynczych chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 93.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	20 (24,1)	83	33 (42,3)	78	0,43 (0,22; 0,85)	-0,18 (-0,33; -0,04)	6 (4; 25)	TAK
		Zaostrzenia objawów płucnych	11 (13,3)	83	26 (33,3)	78	0,31 (0,14; 0,67)	-0,20 (-0,33; -0,07)	5 (4; 15)	TAK
		Krwioplucie	1 (1,2)	83	4 (5,1)	78	0,23 (0,02; 2,06)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
		Hipoglikemia	2 (2,4)*	83	0 (0,0)	78	7,04 (0,44; 113,73)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE

*zdarzenia odnotowano u 1 chorego, u którego występowała cukrzyca związana z CF, otrzymującego insulinę oraz u innego chorego, u którego wcześniej odnotowano objawy sugerujące hipoglikemię

3.22.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano z podobną częstością w obu grupach (u 98,8% chorych z grupy IWA oraz u wszystkich chorych z grupy PLC). Podobnie, różnic istotnych statystycznie między grupami nie odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania leku oraz prowadzących do stałego zaprzestania stosowania leku.

Co istotne, wszyscy chorzy, którzy przerwali leczenie, byli w stanie wznowić przyjmowanie badanego leku i ukończyć badanie, z wyjątkiem jednego chorego z grupy placebo, który następnie wycofał się z badania z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej.

Znamiennie statystycznie częściej w grupie IWA niż w grupie PLC obserwowano zawroty głowy oraz wysypkę. Z kolei, istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących PLC niż IWA występowały zaostrzenia objawów płucnych oraz spadek wyników w testach czynnościowych płuc.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 94.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	82 (98,8)	83	78 (100,0)	78	0,35 (0,01; 8,73)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	11 (13,3)*	83	5 (6,4)**	78	2,23 (0,74; 6,74)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku	1 (1,2)^	83	4 (5,1)^^	78	0,23 (0,02; 2,06)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (22,9)	83	12 (15,4)	78	1,63 (0,73; 3,64)	0,08 (-0,05; 0,20)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Ból głowy	19 (22,9)	83	13 (16,7)	78	1,48 (0,68; 3,26)	0,06 (-0,06; 0,18)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	10 (12,0)	83	1 (1,3)	78	10,55 (1,32; 84,47)	0,11 (0,03; 0,18)	NNH=9 (5; 33)	TAK
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Zaostrzenia objawów płucnych***	34 (41,0)	83	50 (64,1)	78	0,39 (0,21; 0,73)	-0,23 (-0,38; -0,08)	NNT=5 (3; 13)	TAK
		Kaszel	27 (32,5)	83	33 (42,3)	78	0,66 (0,35; 1,25)	-0,10 (-0,25; 0,05)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	17 (20,5)	83	15 (19,2)	78	1,08 (0,50; 2,35)	0,01 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE
		Niedrożność nosa	17 (20,5)	83	12 (15,4)	78	1,42 (0,63; 3,20)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE
		Mokry kaszel	12 (14,5)	83	11 (14,1)	78	1,03 (0,43; 2,49)	0,004 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		Zapalenie jamy nosowej i gardła	10 (12,0)	83	10 (12,8)	78	0,93 (0,37; 2,38)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Krwioplucie	9 (10,8)	83	17 (21,8)	78	0,44 (0,18; 1,05)	-0,11 (-0,22; 0,004)	n/d	NIE
		Rzężenia	9 (10,8)	83	8 (10,3)	78	1,06 (0,39; 2,91)	0,01 (-0,09; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>STRIVE (Ramsey 2011)</i>	48 tyg.	Ból brzucha	13 (15,7)	83	10 (12,8)	78	1,26 (0,52; 3,07)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
		Nudności	13 (15,7)	83	9 (11,5)	78	1,42 (0,57; 3,55)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
		Biegunka	11 (13,3)	83	10 (12,8)	78	1,04 (0,41; 2,60)	0,004 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		Wymioty	9 (10,8)	83	10 (12,8)	78	0,83 (0,32; 2,16)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>STRIVE (Ramsey 2011)</i>	48 tyg.	Wysypka	12 (14,5)	83	4 (5,1)	78	3,13 (0,96; 10,15)	0,09 (0,003; 0,18)	NNH=11 (5; 333)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>STRIVE (Ramsey 2011)</i>	48 tyg.	Gorączka	10 (12,0)	83	9 (11,5)	78	1,05 (0,40; 2,74)	0,01 (-0,09; 0,10)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>STRIVE (Ramsey 2011)</i>	48 tyg.	Spadek wyników w testach czynnościowych płuc	3 (3,6)	83	11 (4,1)	78	0,23 (0,06; 0,85)	-0,10 (-0,19; -0,02)	NNT=10 (6; 50)	TAK
		Aktywność AIAT 2-3 x GGN^{^^^}	5 (6,0)	83	6 (7,7)	78	0,77 (0,23; 2,63)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Aktywność AIAT 3-5 x GGN	0 (0,0)	83	2 (2,6)	78	0,13 (0,01; 2,02)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		Aktywność AIAT 5-8 x GGN	0 (0,0)	83	1 (1,3)	78	0,13 (0,00; 6,41)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		Aktywność AIAT 8 x GGN	3 (3,6)	83	0 (0,0)	78	7,13 (0,73; 69,61)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Aktywność AspAT 2-3 x GGN	8 (9,6)	83	4 (5,1)	78	1,97 (0,57; 6,84)	0,05 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
		Aktywność AspAT 3-5 x GGN	1 (1,2)	83	2 (2,6)	78	0,46 (0,04; 5,21)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Aktywność AspAT 5-8 x GGN	1 (1,2)	83	0 (0,0)	78	6,96 (0,14; 351,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Aktywność AspAT 8 x GGN	1 (1,2)	83	1 (1,3)	78	0,94 (0,06; 15,28)	-0,0008 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		Stężenie bilirubiny 2-3 x GGN	2 (2,4)	83	1 (1,3)	78	1,90 (0,17; 21,39)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Stężenie bilirubiny 3-5 x GGN	0 (0,0)	83	0 (0,0)	78	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Stężenie bilirubiny 5-8 x GGN	0 (0,0)	83	0 (0,0)	78	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Stężenie bilirubiny 8 x GGN	0 (0,0)	83	0 (0,0)	78	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*zdarzenia te obejmowały: krwiotłucie, migrenę, wstrząs anafilaktyczny, ginekomastia, ból węzłów chłonnych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy, kandydozę jamy ustnej, ból mięśni, biegunkę, zakażenie górnych dróg oddechowych, spadek masy ciała (po 1 chorym), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (u 2 chorych), zaostrzenia objawów płucnych (u 4 chorych); żaden z chorych nie wycofał się z badania po przerwaniu stosowania leku

**zdarzenia te obejmowały: wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, migrenę, zaostrzenia objawów płucnych, wysypkę, kamice nerkową, kolkę nerkową, wymioty i niewydolność oddechową (po 1 chorym), przy czym chory, u którego wystąpiły wymioty i niewydolność oddechowa wycofał się z badania

***określone jako mukowiscydoza płuc

^wzrost aktywności enzymów wątrobowych

^^zdarzenia te obejmowały: wzrost aktywności enzymów wątrobowych, blok przedsionkowo-komorowy, atak paniki i niewydolność oddechową

^^^górną granicę normy

3.23. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo – populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla badania randomizowanego)

Analizę bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo w populacji chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (tj. z mutacjami typu G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D) wykonano na podstawie części 1. badania *KONNECTION* (publikacja *De Boeck 2014* i dokument *EMA 2014*).

Badanie *KONNECTION* było prowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*) tzn. chorzy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej IWA w dawce 150 mg co 12 godzin lub PLC przez 8 tygodni, a następnie po upływie okresu wymywania (ang. *wash-out*) wynoszącego 4 do 8 tygodni, chorzy stosujący uprzednio IWA otrzymali PLC, a chorzy stosujący początkowo PLC otrzymali IWA przez kolejne 8 tygodni.

Jak podkreślono w publikacji *EMA 2014*, zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu zostały przypisane do odpowiedniej grupy w zależności od leku stosowanego przez chorych w chwili wystąpienia zdarzenia. Zdarzenia które wystąpiły lub dla których wykazano wzrost stopnia nasilenia w czasie okresu wymywania przypisano do interwencji stosowanej przez chorych w I okresie badania.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zmiany parametrów funkcjonowania wątroby.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.23.1. Zgony

W badaniu *KONNECTION* czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu (w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 95.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem								
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych								
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

3.23.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *KONNECTION* czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane								
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	1 (2,6)	38	1 (2,7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,0007 (-0,07; 0,07)	NIE

3.23.3. Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem

W publikacji *EMA 2014* działania niepożądane oraz zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem w większości przypadków przedstawiono łącznie. Ponieważ dla większości zdarzeń nie jest możliwe ich rozróżnienie, przedstawiono je we wspólnym rozdziale.

Działania niepożądane/ zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem ogółem w badaniu *KONNECTION* wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie).

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych raportowanych badaniu kategorii działań niepożądanych/ zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z badanym lekiem.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97.

Częstość występowania działań niepożądanych/ zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania **KONNECTION**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem ogółem	8 (21,1)	38	3 (8,1)	37	3,02 (0,73; 12,44)	0,13 (-0,03; 0,29)	NIE
	8 tyg.	Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Niedokrwistość	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Zaburzenia smaku	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	3 (7,9)	38	1 (2,7)	37	3,09 (0,31; 31,10)	0,05 (-0,05; 0,15)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Wzrost wydzielania płwociny	2 (5,3)	38	0 (0,0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	NIE
		Dysfonia	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Krwioplucie	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Torbiel w obrębie nosa	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Zespół niedrożności jelita krętego	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	NIE
		Wysypka	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
		Pokrzywka	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Krwotok maciczny	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
Badania diagnostyczne									

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	2 (5,3)	38	0 (0,0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	NIE
		Wzrost aktywności AIAT	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
		Wzrost stężenia gamma-glutamylu transferazy	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE

3.23.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu *KONNECTION* wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie).

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych raportowanych badaniu kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe przedstawienie wyników zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 98.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania KONNECTION

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (10,5)	38	7 (18,9)	37	0,50 (0,13; 1,89)	-0,08 (-0,24; 0,08)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	2 (5,3)	38	6 (16,2)	37	0,29 (0,05; 1,53)	-0,11 (-0,25; 0,03)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	8 tyg.	Zaostrzenia objawów płucnych	2 (5,3)	38	6 (16,2)	37	0,29 (0,05; 1,53)	-0,11 (-0,25; 0,03)	NIE
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	NIE
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)		Torbiel w obrębie nosa	0 (0,0)	38	1 (2,7)*	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)		Odma opłucnowa	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	1 (2,6)	38	1 (2,7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,0007 (-0,07; 0,07)	NIE
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)		Zespół niedrożności w obrębie jelita krętego	1 (2,6)*	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)		Torbiel zastoinowa błony śluzowej w obrębie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)		Wgłobienie jelit	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)		Wysunięcie krążka międzykręgowego	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE

*według danych z publikacji *EMA 2014* zdarzenie uważane za możliwie związane z leczeniem

3.23.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu *KONNECTION* wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie). U większości chorych odnotowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych raportowanych badaniu kategorii zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiły zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, które odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w obu grupach należały zakażenia, zaburzenia oddechowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Jak wskazano w publikacji *EMA 2014* w czasie terapii IWA u żadnego chorego nie odnotowano maksymalnej aktywności AIAT lub AspaAT wynoszącej $>5 \times \text{GGN}$. U dwóch chorych (5,3%) aktywność AIAT co najmniej raz wynosiła $>3 \times \text{GGN}$ to $\leq 5 \times \text{GGN}$. W czasie terapii PLC u 1 chorego (2,7%) aktywność AIAT wynosiła od $>2 \times \text{GGN}$ do $\leq 3 \times \text{GGN}$, u 1 chorego odnotowano aktywność AIAT od $>3 \times \text{GGN}$ do $\leq 5 \times \text{GGN}$ oraz u 1 chorego maksymalna aktywność AIAT lub AspAT wynosiły $>8 \times \text{GGN}$. Jak wskazano w tabeli poniżej w czasie 8 tygodni leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania maksymalnej aktywności AIAT $\leq 2 \times \text{GGN}$, maksymalnej aktywności AspAT $\leq 2 \times \text{GGN}$ i maksymalnego stężenia bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times \text{GGN}$.

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2014* średnie wartości kreatyniny, całkowitego białka i albumin zmieniały się w czasie trwania leczenia, ale pozostały w granicach wartości prawidłowych. Zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem stężenia AIAT, kreatyniny, CRP i GGT raportowano nie częściej niż u 1 chorego stosującego IWA. W grupie PLC nie częściej niż u 1 chorego zgłaszano wystąpienie hipoglikemii i wzrostu stężenia enzymów wątrobowych. Średnie wartości parametrów hematologicznych w czasie trwania badania pozostały na względnie stabilnym poziomie. Zdarzenia niepożądane związane z nieprawidłowymi wartościami parametrów hematologicznych (wzrost liczby neutrofilii, wzrost liczby białych krwinek i niedokrwistość) były rzadkie i nie prowadziły do przerwania leczenia.

W odniesieniu do zmian parametrów badania EKG, u żadnego chorego w obu grupach nie odnotowano odstępu QTc wynoszącego >450 msek. U 2 chorych w grupie IWA wykazano

wzrost QTcF w zakresie od >30 to ≤ 60 msek. Wzrost QTcB w zakresie od >30 to ≤ 60 msek odnotowano u 3 chorych w każdej z grup. U żadnego chorego w badaniu nie odnotowano wzrostu QTcF lub QTcB w >60 msek w czasie trwania leczenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 99.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania KONNECTION

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane											
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	28 (73,7)	38	31 (83,8)	37	0,54 (0,17; 1,68)	-0,10 (-0,28; 0,08)	n/d	NIE
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>			O umiarkowanym stopniu nasilenia	7 (18,4)	38	13 (35,1)	37	0,42 (0,14; 1,21)	-0,17 (-0,36; 0,03)	n/d	NIE
			O ciężkim stopniu nasilenia	4 (10,5)	38	8 (21,6)	37	0,43 (0,12; 1,56)	-0,11 (-0,28; 0,05)	n/d	NIE
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>		Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE	
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>		Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	8 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	15 (39,5)	38	17 (45,9)	37	0,77 (0,31; 1,92)	-0,06 (-0,29; 0,16)	n/d	NIE
			O ciężkim stopniu nasilenia	2 (5,3)	38	3 (8,1)	37	0,63 (0,10; 4,00)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>		Infekcyjne zaostżenia objawów płucnych	Ogółem	9 (23,7)	38	11 (29,7)	37	0,73 (0,26; 2,05)	-0,06 (-0,26; 0,14)	n/d	NIE
			O ciężkim stopniu nasilenia	2 (5,3)	38	2 (5,4)	37	0,97 (0,13; 7,29)	-0,001 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy		IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie migdałków o ciężkim stopniu nasilenia		0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Katar**		3 (7,9)	38	2 (5,4)	37	1,50 (0,24; 9,54)	0,02 (-0,09; 0,14)	n/d	NIE
		Grypa		2 (5,3)	38	2 (5,4)	37	0,97 (0,13; 7,29)	-0,001 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok**		1 (2,6)	38	2 (5,4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (2,6)	38	2 (5,4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	5 (13,2)	38	6 (16,2)	37	0,78 (0,22; 2,83)	-0,03 (-0,19; 0,13)	n/d	NIE
			O ciężkim stopniu nasilenia	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
Ból głowy		Ogółem	3 (7,9)	38	5 (13,5)	37	0,55 (0,12; 2,48)	-0,06 (-0,20; 0,08)	n/d	NIE	
		O ciężkim stopniu nasilenia	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE	
KONNECTION (De Boeck 2014)											
KONNECTION (EMA 2014)											
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	11 (28,9)	38	16 (43,2)	37	0,53 (0,21; 1,39)	-0,14 (-0,36; 0,07)	n/d	NIE
			O ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
			n (%)	N	n (%)	N						
KONNECTION (De Boeck 2014)		Torbiel w obrębie nosa o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE		
		Odma płucna	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE		
		Kaszel	6 (15,8)*	38	7 (18,9)	37	0,80 (0,24; 2,66)	-0,03 (-0,20; 0,14)	n/d	NIE		
KONNECTION (EMA 2014)		Wzrost wydzielania płwociny	3 (7,9)	38	3 (8,1)	37	0,97 (0,18; 5,15)	-0,002 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE		
		Krwioplucie	1 (2,6)	38	2 (5,4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE		
		Ból jamy ustnej i gardła	1 (2,6)	38	4 (10,8)	37	0,22 (0,02; 2,10)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE		
		Rzężenia	1 (2,6)	38	3 (8,1)	37	0,31 (0,03; 3,09)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE		
		Wyciek z nosa	1 (2,6)	38	2 (5,4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE		
		Mokry kaszel	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE		
		Przekrwienie dróg oddechowych	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE		
		Przekrwienie zatok	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE		
		Zaburzenia żołądka i jelit										
		KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	6 (15,8)	38	12 (32,4)	37	0,39 (0,13; 1,19)	-0,17 (-0,36; 0,02)	n/d
O ciężkim stopniu nasilenia	1 (2,6)				38	3 (8,1)	37	0,31 (0,03; 3,09)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
		Zespół niedrożności jelita krętego o ciężkim stopniu nasilenia	1 (2,6)	38	1 (2,7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,0007 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE	
		Torbiel zastoinowa błony śluzowej wyrostka robaczkowego o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE	
		Zespół niedrożności dystalnego odcinka jelita o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE	
		Wgłobienie o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE	
		Zaparcie	2 (5,3)	38	0 (0,0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE	
		Ból brzucha	1 (2,6)	38	4 (10,8)	37	0,22 (0,02; 2,10)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE	
		Nudności	1 (2,6)	38	3 (8,1)	37	0,31 (0,03; 3,09)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE	
		Wzdęcia	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE	
		Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa	0 (0,0)	38	2 (5,4)	37	0,13 (0,01; 2,09)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	4 (10,5)	38	5 (13,5)	37	0,75 (0,19; 3,06)	-0,03 (-0,18; 0,12)	n/d	NIE	
		Wysypka	1 (2,6)	38	2 (5,4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-	Ogółem	4 (10,5)	38	1 (2,7)	37	4,24 (0,45; 39,82)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy		IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	O ciężkim stopniu nasilenia	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Wysunięcie krążka międzykręgowego o ciężkim stopniu nasilenia		1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Ból stawów		2 (5,3)	38	0 (0,0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem		9 (23,7)	38	2 (5,4)	37	5,43 (1,09; 27,15)	0,18 (0,03; 0,34)	5 (2; 33)	TAK
		Gorączka		3 (7,9)	38	1 (2,7)	37	3,09 (0,31; 31,10)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
		Zmęczenie		2 (5,3)	38	0 (0,0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Ogółem	4 (10,5)	38	2 (5,4)	37	2,06 (0,35; 11,99)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE
			O ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia enzymów wątrobowych o ciężkim stopniu nasilenia		0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Maksymalna aktywność AIAT $\leq 2 \times$ GGN		36 (94,7)	38	34 (91,9)	37	1,59 (0,25; 10,10)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
		Maksymalna aktywność AspAT $\leq 2 \times$ GGN		38 (100,0)		36 (97,3)		3,16 (0,12; 80,19)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Maksymalne stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times$ GGN		38 (100,0)		37 (100,0)		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Odstęp QTc >450 msec	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Wzrost QTcB w przedziale od >30 do ≤60 msec	3 (7,9)		3 (8,1)		0,97 (0,18; 5,15)	-0,002 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
		Wzrost QTcF lub QTcB >60 msec	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami w wynikach badania EKG	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

*w publikacji *EMA 2014* wskazano że zdarzenie wystąpiło u 5 (13,2%) chorych; przyczyna rozbieżności nieznana

**zdarzenia przydzielono do kategorii zgodnie z kategorią wskazaną w publikacji *EMA 2014*

3.23.6. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby

W badaniu *KONNECTION* średnia zmiana aktywności ALAT i stężenia bilirubiny całkowitej była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. Zmiana stężenia gamma-glutamylu transferazy była zaś znamienne statystycznie większa w grupie PLC niż w grupie IWA. W przypadku pozostałych ocenianych parametrów funkcjonowania wątroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 100.

Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych na podstawie badania *KONNECTION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana aktywności AIAT [j./l]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	4,6 (12,78)	36	-1,3 (12,71)	37	5,90 (0,05; 11,75)	TAK
Zmiana stężenia fosfatazy zasadowej [j./l]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	-4,2 (19,09)	35	0,3 (21,21)	37	-4,50 (-13,81; 4,81)	NIE
Zmiana aktywności AspAT [j./l]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	3,26 (8,318)	35	0,08 (9,754)	37	3,18 (-1,00; 7,36)	NIE
Zmiana stężenia gamma-glutamyl transferazy [j./l]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	1,64 (9,430)	36	-2,30 (5,806)	37	3,94 (0,34; 7,54)	TAK
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej [μmol/l]							
<i>KONNECTION</i> (EMA 2014)	8 tyg.	1,3 (3,95)	36	-0,3 (2,65)	37	1,60 (0,05; 3,15)	TAK

*ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych i na podstawie MD (95% CI) określono IS

3.24. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (jednoramienne badanie eksperymentalne)

Ocenę bezpieczeństwa iwakaftoru w populacji chorych na CF dzieci w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR przeprowadzono na podstawie jednoramiennego badania *KIWI* (publikacje *Davies 2016* i *EMA 2015*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane
- ⊕ działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby.

Przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki dotyczą tylko 24-tygodniowej części B badania.

Wyniki przedstawiono dla chorych stosujących IWA w dawce 50 mg co 12 godzin (IWA 50) lub 75 mg co 12 godzin (IWA 75) i/lub dla chorych z obu podgrup łącznie (IWA 50 + IWA 75).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.24.1. Zgony

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 101.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *KIWI*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zgony					

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Zgony ogółem	IWA 50 + IWA 75	0 (0,0)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24
		Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	IWA 50 + IWA 75	0 (0,0)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24

3.24.2. Ciężkie działania niepożądane

W trakcie badania odnotowano tylko 1 ciężkie działanie niepożądane, był to wzrost aktywności transaminaz u 1 chorego przyjmującego IWA w dawce 50 mg. Miało ono ciężki stopień nasilenia (≥ 3), wystąpiło w 18. dniu badania i było przyczyną wycofania się chorego z badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 102.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania KIWI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane					
KIWI (Davies 2016)	24 tyg.	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)*	34
			IWA 50	1 (10,0)*	10
			IWA 75	0 (0,0)	24

*ciężkie działanie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3), wystąpiło w 18. dniu badania, było przyczyną wycofania się chorego z badania

3.24.3. Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem

W publikacji *EMA 2015* działania niepożądane oraz zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem w większości przypadków przedstawiono łącznie. Ponieważ dla większości zdarzeń nie jest możliwe ich rozróżnienie, przedstawiono je we wspólnym rozdziale.

Ogółem, działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem odnotowano u ok. 32% chorych łącznie – u 8 chorych z grupy IWA 75 oraz u 3 chorych z grupy IWA 50. U 2 chorych (po 1 z obu podgrup) odnotowano działania niepożądane

prowadzące do przerwania stosowania leku, a u 1 chorego stosującego IWA w dawce 50 mg wystąpiło działanie niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku.

Oprócz wysypki, którą odnotowano u 2 chorych z podgrupy IWA 75, pozostałe działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem wystąpiły u pojedynczych chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103.

Częstość występowania działań niepożądanych / zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z badanym lekiem na podstawie badania *KIWI*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem					
<i>KIWI</i> (EMA 2015)	24 tyg.	Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem ogółem	IWA 50 + IWA 75	11 (32,4)	34
			IWA 50	3 (30,0)	10
			IWA 75	8 (33,3)	24
		Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	IWA 50 + IWA 75	2 (5,9)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Działania niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>KIWI</i> (EMA 2015)	24 tyg.	Kaszel	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24
		Mokry kaszel	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Chrapanie	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>KIWI</i> (EMA 2015)	24 tyg.	Zaparcie	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Odbijanie się	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
		Wymioty	IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
			IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Wysypka	IWA 50 + IWA 75	2 (5,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	2 (8,3)	24
		Trądzik	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Wybroczyny	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Gorączka	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
Badania diagnostyczne					
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Wzrost aktywności AIAT	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Wzrost aktywności AspAT	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24
		Wzrost aktywności transaminaz	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24

3.24.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ogółem, w czasie 24 tygodni badania *KIWI* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 6 chorych (po 3 chorych z podgrupy IWA 50 i IWA 75).

U dwóch chorych, obu otrzymujących IWA w dawce 50 mg, odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3 . stopnia) – wzrost aktywności transaminaz oraz posocznica związana z wyrobem medycznym. Ostatecznie, wzrost aktywności enzymów wątrobowych uznano za zdarzenie związane ze stosowaniem badanego leku (ciężkie działanie niepożądane) i było ono przyczyną wycofania się chorego z badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 104.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *KIWI*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	gupa	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>KIWI</i> (Davies 2016)	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	IWA 50 + IWA 75	6 (17,6)	34
			IWA 50	3 (30,0)	10
			IWA 75	3 (12,5)	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>KIWI</i> (Davies 2016)	24 tyg.	Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	IWA 50 + IWA 75	2 (5,9)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Posocznica związana z wyrobem medycznym	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)*	34
			IWA 50	1 (10,0)*	10
			IWA 75	0 (0,0)	24
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>KIWI</i> (Davies 2016)	24 tyg.	Drgawki	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>KIWI</i> (Davies 2016)	24 tyg.	Wymioty	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	0 (0,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
Badania diagnostyczne					
	24 tyg.		IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	gupa	n (%)	N
KIWI (Davies 2016)		Pozytywny wynik testu na obecność <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24
		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)*,**	34
			IWA 50	1 (10,0)*,**	10
			IWA 75	0 (0,0)	24

*zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3 .)

**zdarzenie to zaklasyfikowane ostatecznie jako ciężkie działanie niepożądane, było przyczyną wycofania się chorego z badania

3.24.5. Zdarzenia niepożądane

Ogółem zdarzenia niepożądane odnotowano u 97,1% chorych z obu podgrup – u wszystkich chorych przyjmujących IWA w dawce 50 mg oraz u 95,8% chorych stosujących IWA w dawce 75 mg. Najczęściej występowały zdarzenia o charakterze zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub związanych z układem oddechowym. Większość z nich, jak wskazują autorzy badania, miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i występowała z podobną częstością w obu podgrupach.

Jak podają autorzy badania, u żadnego z chorych nie odnotowano nowych przypadków wystąpienia zaćmy, zmętnienia soczewki, ani innych istotnych klinicznie wyników badań chemicznych krwi, badań hematologicznych lub badania elektrokardiograficznego. Nie zaobserwowano także znamienych wzrostów stężenia bilirubiny, fosfatazy zasadowej lub gamma-glutamyl transferazy, a także objawów klinicznych związanych z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby.













Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji *EMA 2015*, w grupie IWA 50 u 1 (10,0%) chorego odnotowano aktywność AspAT $>8 \times$ GGN. Natomiast w grupie IWA 75 u 1 (4,2%) chorego zaobserwowano aktywność AspAT >5 do $\leq 8 \times$ GGN.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 105.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania KIWI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	IWA 50 + IWA 75	33 (97,1)	34

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
KIWI (Davies 2016)			IWA 50	10 (100,0)	10
			IWA 75	23 (95,8)	24
KIWI (EMA 2015)		Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu ogółem	IWA 50 + IWA 75	15 (44,1)	34
		Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu ogółem	IWA 50 + IWA 75	16 (47,1)	34
KIWI (Davies 2016)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku [^]	IWA 50 + IWA 75	12 (35,3) ^{^^}	34
			IWA 50	4 (40,0)	10
			IWA 75	8 (33,3)	24
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku ^{**}	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	0 (0,0)	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
KIWI (EMA 2015)		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	IWA 50 + IWA 75	20 (58,8)	34
			IWA 50	6 (60,0)	10
			IWA 75	14 (58,3)	24
KIWI (Davies 2016)	24 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	IWA 50 + IWA 75	8 (23,5)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	7 (29,2)	24
		Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	IWA 50 + IWA 75	5 (14,7)	34
			IWA 50	1 (10,0)	10
			IWA 75	4 (16,7)	24
Infekcyjne podgłośniowe zapalenie krtani	IWA 50 + IWA 75	3 (8,8)	34		
	IWA 50	2 (20,0)	10		
	IWA 75	1 (4,2)	24		
Zaburzenia układu nerwowego					
					
					
					
Zaburzenia ucha i błędnika					
KIWI (Davies 2016)	24 tyg.	Zapalenie ucha środkowego	IWA 50 + IWA 75	3 (8,8)	34
			IWA 50	2 (20,0)	10
			IWA 75	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	IWA 50 + IWA 75	28 (82,4)	34
			IWA 50	8 (80,0)	10
			IWA 75	20 (83,3)	24

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N		
KIWI (Davies 2016)		Kaszel	IWA 50 + IWA 75	19 (55,9)	34		
			IWA 50	4 (40,0)	10		
			IWA 75	15 (62,5)	24		
		Niedrożność nosa	IWA 50 + IWA 75	9 (26,5)	34		
			IWA 50	4 (40,0)	10		
			IWA 75	5 (20,8)	24		
		Wyciek z nosa	IWA 50 + IWA 75	7 (20,6)	34		
			IWA 50	2 (20,0)	10		
			IWA 75	5 (20,8)	24		
		Mokry kaszel	IWA 50 + IWA 75	3 (8,8)	34		
			IWA 50	0 (0,0)	10		
			IWA 75	3 (12,5)	24		
		Zapalenie zatok	IWA 50 + IWA 75	3 (8,8)	34		
			IWA 50	2 (20,0)	10		
			IWA 75	1 (4,2)	24		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		Zaburzenia żołądka i jelit					
		KIWI (EMA 2015)		Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	IWA 50 + IWA 75	15 (44,1)	34
					IWA 50	5 (50,0)	10
IWA 75	10 (41,7)				24		
KIWI (Davies 2016)	24 tyg.	Wymioty	IWA 50 + IWA 75	10 (29,4)	34		
			IWA 50	3 (30,0)	10		
			IWA 75	7 (29,2)	24		
		Zaparcie	IWA 50 + IWA 75	4 (11,8)	34		
			IWA 50	0 (0,0)	10		
			IWA 75	4 (16,7)	24		
		Zapalenie żołądka i jelit	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34		
			IWA 50	0 (0,0)	10		
			IWA 75	1 (4,2)	24		
		Odruch wymiotny	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34		
			IWA 50	0 (0,0)	10		
			IWA 75	1 (4,2)	24		
[Redacted]		Ból brzucha	IWA 50 + IWA 75	1 (2,9)	34		
			IWA 50	0 (0,0)	10		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N	
[REDACTED]		[REDACTED]	IWA 75	1 (4,2)	24	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	IWA 50 + IWA 75	8 (23,5)	34	
KIWI (Davies 2016)		Wysypka	IWA 50 + IWA 75	4 (11,8)	34	
			IWA 50	2 (20,0)	10	
			IWA 75	2 (8,3)	24	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Zaostrzenia CF	IWA 50 + IWA 75	5 (14,7)	34	
			IWA 50	1 (10,0)	10	
			IWA 75	4 (16,7)	24	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	IWA 50 + IWA 75	7 (20,6)	34	
KIWI (Davies 2016)		Gorączka	IWA 50 + IWA 75	6 (17,6)	34	
			IWA 50	4 (40,0)	10	
			IWA 75	2 (8,3)	24	
Badania diagnostyczne						
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	IWA 50 + IWA 75	12 (35,3)	34	
			IWA 50	5 (50,0)	10	
			IWA 75	7 (29,2)	24	
KIWI (Davies 2016)		Pozytywny wynik testu na obecność kultur bakterii w układzie oddechowym	IWA 50 + IWA 75	6 (17,6)*	34	
			IWA 50	0 (0,0)	10	
			IWA 75	6 (25,0)*	24	
KIWI (Davies 2016)		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych***	IWA 50 + IWA 75	5 (14,7)	34	
			IWA 50	3 (30,0)	10	
			IWA 75	2 (8,3)	24	
KIWI (EMA 2015)		Aktywność AIAT >8 x GGN	Maksymalna aktywność AIAT ≤2 x GGN	IWA 50 + IWA 75	5 (14,7)	34
				IWA 50	3 (30,0)	10
				IWA 75	2 (8,3)	24
	Maksymalna aktywność AspAT ≤2 x GGN		IWA 50 + IWA 75	28 (82,4)	34	
			IWA 75	21 (87,5)^^^	24	
			IWA 50 + IWA 75	28 (82,4)	34	
IWA 75	21 (87,5)^^^	24				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
		Maksymalne stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times$ GGN	IWA 50 + IWA 75	34 (100,0)	34
			IWA 75	24 (100,0)	24

*pozytywny wynik testu na obecność *Haemophilus influenzae* wykazano u 3 chorych, na metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* u 2 chorych oraz na *Moraxella catarrhalis* u 1 chorego

**przyczyną był wzrost aktywności enzymów wątrobowych zaklasyfikowany jako ciężkie działanie niepożądane, który wystąpił w 18. dniu badania

***wzrost aktywności AIAT lub AspAT $>8 \times$ GGN; u wszystkich chorych, u których wystąpiło zdarzenie odnotowano w wywiadzie wzrost stężenia transaminaz oraz wyników czynnościowych testów wątrobowych (>2 do $<3 \times$ GGN) przed włączeniem do badania; u 4 chorych zdarzenie spowodowało tymczasowe przerwanie stosowania leku (wyniki powróciły do stanu początkowego po przerwaniu podawania IWA), a 1 chory wycofał się z badania, gdyż zdarzenie to uznano za ciężkie i związane z IWA (ciężkie działanie niepożądane)

^u 4 chorych (po 2 z obu podgrup) przyczyną był wzrost aktywności enzymów wątrobowych (po przerwaniu terapii IWA wyniki testów czynnościowych wątroby wróciły u tych chorych do normy), u 2 chorych z grupy IWA 50 przyczyną było infekcyjne podgłośniowe zapalenie krtani (1 chory) oraz wymioty i posocznica związana z wyrobem medycznym (1 chory), u 6 chorych z grupy IWA 75 przyczyną były wymioty (2 chorych), zapalenie żołądka i jelit (1 chory), odruch wymiotny (1 chory), kaszel (1 chory) i wysypka (1 chory); zdarzenia te w opinii badacza nie były związane z badanym lekiem

^^w publikacji EMA 2015 wskazano ze zdarzenie wystąpiło u 11 (32,4%) chorych; przyczyna rozbieżności nieznana

^^^w publikacji EMA 2015 wskazano ze zdarzenie wystąpiło u 91% chorych, konserwatywnie przyjęto niższą liczbę zdarzeń

3.24.6. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby

Średnie zmiany aktywności AspAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej były podobne w podgrupie IWA 50 oraz IWA 75. Jedynie w przypadku zmiany aktywności AIAT i zmiany stężenia gamma-glutamyl transferazy odnotowano spadek aktywności w grupie IWA 50 oraz wzrost w grupie IWA 75. Ponadto, stężenie fosfatazy zasadowej uległo wyższej redukcji w podgrupie IWA 50.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106.

Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych na podstawie badania *KIWI*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N
Zmiana aktywności AIAT [j./l]				
<i>KIWI</i> (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50	-13,7 (33,96)	9
		IWA 75	14,9 (68,30)	22

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Średnia (SD)	N
Zmiana aktywności AspAT [j./l]				
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50	13,00 (52,096)	9
		IWA 75	11,64 (54,098)	22
Zmiana stężenia fosfatazy zasadowej [j./l]				
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50	-30,3 (30,40)	9
		IWA 75	-4,8 (26,43)	22
Zmiana stężenia gamma-glutamilo transferazy [j./l]				
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50	-5,89 (13,815)	9
		IWA 75	2,07 (6,987)	22
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej [μmol/l]				
KIWI (EMA 2015)	24 tyg.	IWA 50	0,7 (1,50)	9
		IWA 75	0,8 (1,66)	22

3.25. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badań STRIVE i ENVISION)

Długoterminową ocenę bezpieczeństwa iwakaftoru wykonano na podstawie otwartego badania PERSIST (publikacja McKone 2014), stanowiącego kontynuację badań randomizowanych STRIVE oraz ENVISION, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

W badaniu PERSIST, chorzy przyjmujący placebo w badaniach STRIVE i ENVISION zostali poddani leczeniu iwakaftorem, podczas gdy chorzy leczeni iwakaftorem w dalszym ciągu go otrzymywali przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia iwakaftorem nie był krótszy niż 96 tygodni u chorych z grupy otrzymującej PLC → IWA oraz nie był krótszy niż 144 tygodnie u chorych z grupy otrzymującej IWA → IWA.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.25.1. Zgony

Ogółem, w trakcie trwania badania *PERSIST* odnotowano po 1 zgonie w grupie PLC → IWA oraz IWA → IWA u chorych z badania *STRIVE*. Zgodnie z opinią lekarza prowadzącego, zgony były uznane mało prawdopodobnie związane z badanym lekiem (samobójstwo) i niezwiązane z badanym lekiem (zaostrenia objawów płucnych).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 107.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *PERSIST*

Badanie (publikacja)	OBS**	Podgrupa	n (%)	N***	
Zgony					
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	96 tyg.	Chorzy z badania <i>STRIVE</i>	PLC → IWA	1 (1,1) [^]	89
	144 tyg.		IWA → IWA	1 (1,0) [^]	103
	96 tyg.	Chorzy z badania <i>ENVISION</i>	PLC → IWA	0 (0,0)	89
	144 tyg.		IWA → IWA	0 (0,0)	103

*leczenie PLC w czasie badania *STRIVE/ENVISION*

**czas trwania terapii IWA

***w czasie trwania badania *PERSIST* z badania wycofało się 11 chorych z grupy PLC → IWA oraz 5 chorych z grupy IWA → IWA

[^]przyczyną zgonów były samobójstwo oraz zaostrenia objawów płucnych

3.25.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 21,3% chorych w maksymalnym okresie obserwacji (96. tyg.) dla grupy PLC → IWA oraz u 24,3% chorych z grupy IWA → IWA aż do 144. tyg. badania.

Jak podali autorzy badania *PERSIST*, najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zaostrenia objawów płucnych i krwioplucie u chorych z badania *STRIVE* i zaostrenia objawów płucnych, zmniejszenie parametrów czynnościowych płuc oraz ból brzucha u chorych z badania *ENVISION*. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu *PERSIST* obejmowały: grypę (3 zdarzenia), zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (3 zdarzenia), ból głowy (2 zdarzenia) i zaparcie (2 zdarzenia). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u pojedynczych chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 108.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PERSIST

Badanie (publikacja)	OBS**	Podgrupa		n (%)	N***
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	33 (37,1)	89
	1. dzień – 48 tydz.			15 (16,9)	89
	48. tydz. – 96. tydz.			19 (21,3)	89
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	20 (19,4)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			23 (22,3)	103
	96. tydz. – 144. tydz.			25 (24,3)	103

*leczenie PLC w czasie badania *STRIVE/ENVISION*

**czas trwania terapii IWA

***w czasie trwania badania *PERSIST* z badania wycofało się 11 chorych z grupy PLC → IWA oraz 5 chorych z grupy IWA → IWA

3.25.3. Zdarzenia niepożądane

Ogółem, aż do 96./144. tygodnia okresu obserwacji w badaniu *PERSIST*, zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 90% chorych stosujących pierwotnie PLC/IWA w badaniu *STRIVE/ENVISION*.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku odnotowano w trakcie badania *PERSIST* u 2 nastolatków/chorych dorosłych (depresja i niedoczynność kory nadnerczy) z badania *STRIVE* i u 1 chorego z badania *ENVISION* (wzrost aktywności AIAT).

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała w czasie trwania badania. Podczas każdego z trzech 48-tygodniowych okresów (wcześniejsze badania *STRIVE/ENVISION* i kolejne dwa 48-tygodniowe okresy obserwacji w badaniu *PERSIST*) najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi były zaostrzenia objawów płucnych, kaszel i zakażenie górnych dróg oddechowych.

Jak wskazują autorzy badania *PERSIST*, średnie wartości aktywności aminotransferaz wątrobowych mieściły się w zakresie normy podczas wszystkich wizyt w badaniu *PERSIST*

aż do tygodnia 96. Większość zmian aktywności AlAT i AspAT pomiędzy 3 a 5-krotność GGN była sporadyczna i przejściowa (obserwowano późniejszą redukcję aktywności enzymów wątrobowych). U 9 chorych aktywność aminotransferaz była większa niż 5-krotność GGN lub zaraportowana jako zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Spośród tych chorych, pięciu przerwało stosowanie badanego leku, a jeden chory wycofał się z udziału w badaniu. Wzrosty aktywności enzymów wątrobowych ≥ 5 -krotność GGN rzadko obejmowały kilka 48-tygodniowych okresów badania. Ogółem, u 2 chorych stwierdzono wzrost ≥ 5 -krotność GGN w czasie dłuższym niż jeden z trzech 48-tygodniowych okresów obserwacji. Trzech chorych zgłosiło wzrost aktywności aminotransferaz ≥ 8 -krotność GGN, jednak wszystkie z tych zdarzeń wystąpiły w czasie trwania poprzedniego badania (*STRIVE/ENVISION*). Spośród tych trzech chorych tylko jeden zgłosił, że w czasie badania *PERSIST* wzrost aktywności enzymów wątrobowych wynosił ≥ 5 -krotność GGN. Żadnemu zwiększeniu aktywności aminotransferaz nie towarzyszył wzrost stężenia bilirubiny.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *PERSIST*

Badanie (publikacja)	OBS**	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N***	
Zdarzenia niepożądane						
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Zdarzenia niepożądane ogółem	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	89 (100,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.				82 (92,1)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				81 (91,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	102 (99,0)	103
	48. tydz. – 96. tydz.				100 (97,1)	103
	96. tydz. – 144. tydz.				95 (92,2)	103
	0 tyg.*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.				1 (1,1)^	89
	48. tydz. – 96. tydz.				1 (1,1)^	89
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	0 (0,0)	103
	48. tydz. – 96. tydz.				1 (1,0)^	103
	96. tydz. – 144. tydz.				0 (0,0)	103
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>PERSIST</i> (McKone 2014)	0 tyg.*	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	14 (15,7)	89
	1. dzień – 48 tydz.				18 (20,2)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				12 (13,5)	89

Badanie (publikacja)	OBS**	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N***	
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	22 (21,4)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			19 (18,4)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			30 (29,1)	103	
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>PERSIST (McKone 2014)</i>	0 tyg.*	Ból głowy	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	15 (16,9)	89
	1. dzień – 48 tydz.			11 (12,4)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			7 (7,9)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	24 (23,3)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			14 (13,6)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			17 (16,5)	103	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
<i>PERSIST (McKone 2014)</i>	0 tyg.*	Zaostrzenia objawów płucnych	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	53 (59,6)	89
	1. dzień – 48 tydz.			30 (33,7)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			35 (39,3)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	38 (36,9)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			46 (44,7)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			46 (44,7)	103	
	0 tyg.*	Kaszel	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	46 (51,7)	89
	1. dzień – 48 tydz.			27 (30,3)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			16 (18,0)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	37 (35,9)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			32 (31,1)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			27 (26,2)	103	
	0 tyg.*	Ból jamy ustnej i gardła	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	19 (21,3)	89
	1. dzień – 48 tydz.			13 (14,6)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			11 (12,4)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	22 (21,4)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			9 (8,7)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			11 (10,7)	103	
	0 tyg.*	Niedrożność nosa	Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	PLC → IWA	14 (15,7)	89
	1. dzień – 48 tydz.			7 (7,9)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			9 (10,1)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	21 (20,4)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			7 (6,8)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			4 (3,9)	103	
0 tyg.*			PLC → IWA	11 (12,4)	89	

Badanie (publikacja)	OBS**	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N***				
	1. dzień – 48 tydz.	Zapalenie jamy nosowej i gardła		10 (11,2)	89				
	48. tydz. – 96. tydz.			7 (7,9)	89				
	1. dzień – 48 tydz.			16 (15,5)	103				
	48. tydz. – 96. tydz.			10 (9,7)	103				
	96. tydz. – 144. tydz.			11 (10,7)	103				
	0 tyg.*	Zapalenie zatok		8 (9,0)	89				
	1. dzień – 48 tydz.			8 (9,0)	89				
	48. tydz. – 96. tydz.			4 (4,5)	89				
	1. dzień – 48 tydz.			9 (8,7)	103				
	48. tydz. – 96. tydz.			11 (10,7)	103				
	96. tydz. – 144. tydz.			8 (7,8)	103				
	0 tyg.*			Krwioplucie		15 (16,9)	89		
	1. dzień – 48 tydz.					3 (3,4)	89		
	48. tydz. – 96. tydz.					7 (7,9)	89		
	1. dzień – 48 tydz.					8 (7,8)	103		
	48. tydz. – 96. tydz.	9 (8,7)	103						
	96. tydz. – 144. tydz.	11 (10,7)	103						
	0 tyg.*	Rzężenia				11 (12,4)	89		
	1. dzień – 48 tydz.					5 (5,6)	89		
	48. tydz. – 96. tydz.					7 (7,9)	89		
	1. dzień – 48 tydz.					11 (10,7)	103		
	48. tydz. – 96. tydz.			5 (4,9)	103				
	96. tydz. – 144. tydz.			5 (4,9)	103				
	0 tyg.*			Mokry kaszel		9 (10,1)	89		
	1. dzień – 48 tydz.					13 (14,6)	89		
	48. tydz. – 96. tydz.					4 (4,5)	89		
	1. dzień – 48 tydz.					6 (5,8)	103		
	48. tydz. – 96. tydz.	8 (7,8)	103						
	96. tydz. – 144. tydz.	2 (1,9)	103						
	Zaburzenia żołądka i jelit								
	<i>PERSIST (McKone 2014)</i>	0 tyg.*	Biegunka			Chorzy z badania <i>STRIVE/ENVISION</i>	9 (10,1)	89	
		1. dzień – 48 tydz.					PLC → IWA	5 (5,6)	89
		48. tydz. – 96. tydz.						2 (2,2)	89
		1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	14 (13,6)		103		
		48. tydz. – 96. tydz.			9 (8,7)		103		
		96. tydz. – 144. tydz.			3 (2,9)		103		

Badanie (publikacja)	OBS**	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N***	
	0 tyg.*	Ból brzucha	PLC → IWA	11 (12,4)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			7 (7,9)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			3 (3,4)	89	
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	15 (14,6)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			7 (6,8)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			4 (3,9)	103	
	0 tyg.*	Nudności	PLC → IWA	9 (10,1)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			3 (3,4)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			2 (2,2)	89	
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	11 (10,7)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			7 (6,8)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			6 (5,8)	103	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>PERSIST (McKone 2014)</i>	0 tyg.*	Wysypka	Chorzy z badania STRIVE/ENVISION	PLC → IWA	6 (6,7)	89
	1. dzień – 48 tydz.				4 (4,5)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				2 (2,2)	89
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	13 (12,6)	103
	48. tydz. – 96. tydz.				4 (3,9)	103
	96. tydz. – 144. tydz.				3 (2,9)	103
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>PERSIST (McKone 2014)</i>	0 tyg.*	Gorączka	Chorzy z badania STRIVE/ENVISION	PLC → IWA	14 (15,7)	89
	1. dzień – 48 tydz.				10 (11,2)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				7 (7,9)	89
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	14 (13,6)	103
	48. tydz. – 96. tydz.				10 (9,7)	103
	96. tydz. – 144. tydz.				9 (8,7)	103
Badania diagnostyczne						
<i>PERSIST (McKone 2014)</i>	0 tyg.*	Aktywność AIAT >3 do 5 x GGN	Chorzy z badania STRIVE/ENVISION	PLC → IWA	6 (6,7)	89
	1. dzień – 48 tydz.				3 (3,4)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.			IWA → IWA	5 (4,9)	103
	48. tydz. – 96. tydz.				6 (5,8)	103
	96. tydz. – 144. tydz.				2 (1,9)	103
	0 tyg.*	Aktywność AspAT >3 do 5 x GGN		PLC → IWA	2 (2,2)	89
	1. dzień – 48 tydz.				0 (0,0)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				0 (0,0)	89

Badanie (publikacja)	OBS**	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N***	
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	1 (1,0)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			3 (2,9)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			1 (1,0)	103	
	0 tyg.*	Stężenie bilirubiny >3 do 5 x GGN	PLC → IWA	0 (0,0)	89	
	1. dzień – 48 tydz.			0 (0,0)	89	
	48. tydz. – 96. tydz.			0 (0,0)	89	
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	0 (0,0)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			0 (0,0)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			0 (0,0)	103	
	0 tyg.*		Aktywność AIAT >5 do 8 x GGN	PLC → IWA	1 (1,1)	89
	1. dzień – 48 tydz.				0 (0,0)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				1 (1,1)	89
	1. dzień – 48 tydz.	IWA → IWA		1 (1,0)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			2 (1,9)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			3 (2,9)	103	
	0 tyg.*	Aktywność AspAT >5 do 8 x GGN		PLC → IWA	0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.				1 (1,1)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				1 (1,1)	89
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	0 (0,0)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			2 (1,9)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			1 (1,0)	103	
	0 tyg.*		Stężenie bilirubiny >5 do 8 x GGN	PLC → IWA	0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.				0 (0,0)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.	IWA → IWA		0 (0,0)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			0 (0,0)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			0 (0,0)	103	
	0 tyg.*	Aktywność AIAT >8 x GGN		PLC → IWA	0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.				0 (0,0)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	1 (1,0)	103	
	48. tydz. – 96. tydz.			0 (0,0)	103	
	96. tydz. – 144. tydz.			0 (0,0)	103	
	0 tyg.*		Aktywność AspAT >8 x GGN	PLC → IWA	0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.				0 (0,0)	89
	48. tydz. – 96. tydz.				0 (0,0)	89

Badanie (publikacja)	OBS**	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N***
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	3 (2,9)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			0 (0,0)	103
	96. tydz. – 144. tydz.			0 (0,0)	103
	0 tyg.*	Stężenie bilirubiny >8 x GGN	PLC → IWA	0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.			0 (0,0)	89
	48. tydz. – 96. tydz.			0 (0,0)	89
	1. dzień – 48 tydz.		IWA → IWA	0 (0,0)	103
	48. tydz. – 96. tydz.			0 (0,0)	103
	96. tydz. – 144. tydz.			0 (0,0)	103
				0 (0,0)	103

*leczenie PLC w czasie badania STRIVE/ENVISION

**czas trwania terapii IWA

***w czasie trwania badania PERSIST z badania wycofało się 11 chorych z grupy PLC → IWA oraz 5 chorych z grupy IWA → IWA

^zdarzeniami były depresja i niedoczynność kory nadnerczy

^^przyczyną był wzrost aktywności AIAT

3.26. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku ≥6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badania KONNECTION)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa IWA z części 2., tj. fazy otwartej, przedłużonej badania KONNECTION (publikacja De Boeck 2014). W tej części badania wszyscy chorzy otrzymywali iwakaftor dodatkowo przez 16 tygodni, zgodnie z zaleceniami z części pierwszej badania. U chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia placebo/iwakaftor czas trwania ciągłego leczenia iwakaftorem wynosił 24 tygodnie, natomiast u chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia iwakaftor/placebo czas ten wynosił 16 tygodni.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.26.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 16 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w badaniu *KONNECTION* jedynie u chorych zmieniających terapię IWA na PLC. U chorych wystąpiły zaostrzenia płucne (2 przypadki) oraz odwodnienie, drgawki, zawroty głowy i zespół niedrożności w obrębie jelita krętego (po 1 przypadku).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 110.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *KONNECTION* (faza przedłużona)

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	IWA	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	16 tyg.	PLC → IWA	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	18
		IWA → PLC		3 (16,7)	18
		IWA → PLC	Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	2 (11,1)	18
			Odwodnienie	1 (5,6)	18
			Drgawki	1 (5,6)	18
			Zawroty głowy	1 (5,6)	18
			Zespół niedrożności w obrębie jelita krętego	1 (5,6)	18

3.26.2. Zdarzenia niepożądane

W czasie trwającej 16 tygodni, otwartej fazy przedłużonej badania *KONNECTION*, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 15 chorych (83,3%) zmieniających terapię PLC na IWA i u takiej samej liczby chorych zmieniających terapię IWA na PLC.

Według autorów publikacji najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia oddechowe, zakażenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W ramach

poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowano w badaniu zaostření płucne, kaszel i ból głowy (nie częściej niż u około 22% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 111.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *KONNECTION* (faza przedłużona)

Badanie	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	IWA	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014)	16 tyg.	PLC → IWA	Zdarzenia niepożądane	15 (83,3)	18
		IWA → PLC		15 (83,3)	18
		PLC → IWA	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	18
		IWA → PLC		0 (0,0)	18
		PLC → IWA	Infekcyjne zaostření objawów płucnych*	3 (16,7)	18
		IWA → PLC		3 (16,7)	18
		PLC → IWA	Kaszel	3 (16,7)	18
		IWA → PLC		2 (11,1)	18
		PLC → IWA	Ból głowy	0 (0,0)	18
		IWA → PLC		4 (22,2)	18

*średnia znormalizowana liczba dni z zaostřeními płucnymi wynosiła 1,87 u chorych z grupy PLC → IWA (etap I badania) oraz 2,53 w grupie IWA → PLC (etap I badania)

3.27. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru na podstawie badania *KLIMB* – populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (wyniki dla fazy przedłużonej badania *KIWI*)

Wyniki oceny bezpieczeństwa IWA w populacji chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR przedstawiono na podstawie otwartego, jednoramiennego badania *KLIMB* (publikacja *Rosenfeld 2019* oraz dane z bazy NCT) trwającego maksymalnie 84 tygodnie. W badaniu tym wzięli udział chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu *KIWI*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

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

- ⊕ zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.27.1. Ciężkie działania niepożądane

W czasie 84 tygodni obserwacji chorych w badaniu *KLIMB*, ciężkie działania niepożądane odnotowano jedynie u pojedynczych chorych – zwiększone stężenie AIAT lub AspAT wystąpiło ogółem u 2 (6,1%) chorych.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 112.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane					
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Zwiększone stężenie AIAT lub AspAT	Ogółem	2 (6,1)	33
		Wzrost aktywności AIAT 8 razy powyżej GGN i AspAT 5 razy powyżej GGN tego samego dnia		1 (3,0)	33
		Wzrost aktywności AIAT 8 razy powyżej GGN i AspAT 8 razy powyżej GGN tego samego dnia		1 (3,0)	33

3.27.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *KLIMB* w czasie 84 tygodni obserwacji, u chorych stosujących IWA ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11 (33,3%) chorych (odnotowano łącznie wystąpienie 21 zdarzeń). W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących IWA najczęściej występowały: zaostrzenie objawów płucnych prowadzące do hospitalizacji (18,2%), wzrost aktywności AIAT 8 razy powyżej GGN i wzrost aktywności AspAT 5 razy powyżej GGN (każde u 6,1% chorych). Pozostałe zdarzenia wystąpiły ogółem nie częściej niż u 3,0% chorych.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 113.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	11 (33,3)	33	
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	6 (66,7)	9	
			IWA 75	5 (20,8)	24	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Zaostrzenie objawów płucnych prowadzące do hospitalizacji	Ogółem	6 (18,2)	33	
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	IWA 50	3 (33,3)	9	
			IWA 75	3 (12,5)	24	
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Zakażenia wirusem syncytialnym układu oddechowego prowadzące do hospitalizacji	Ogółem	1 (3,0)	33	
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym	IWA 50	1 (11,1)	9	
			IWA 75	0 (0,0)	24	
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Infekcja enterowirusem prowadząca do hospitalizacji	Ogółem	1 (3,0)	33	
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Zakażenie enterowirusem	IWA 50	0 (0,0)	9	
			IWA 75	1 (4,2)	24	
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Zakażenie gronkowcowe prowadzące do hospitalizacji	Ogółem	1 (3,0)	33	
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Zakażenie gronkowcowe	IWA 50	0 (0,0)	9	
			IWA 75	1 (4,2)	24	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		84 tyg.	Odwodnienie prowadzące do hospitalizacji	Ogółem	1 (3,0)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)	Odwodnienie			IWA 50	1 (11,1)	9
				IWA 75	0 (0,0)	24
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Drgawki anoksemiczne prowadzące do hospitalizacji	Ogółem	1 (3,0)	33	
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			Drgawki anoksemiczne	IWA 50	0 (0,0)	9
				IWA 75	1 (4,2)	24

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Gorączka prowadząca do hospitalizacji	Ogółem	2 (6,1)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Gorączka	IWA 50	2 (22,2)	9
			IWA 75	0 (0,0)	24
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Wzrost aktywności AIAT 8 razy powyżej GGN	Ogółem	2 (6,1)*	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Wzrost aktywności AIAT	IWA 50	2 (22,2)	9
			IWA 75	0 (0,0)	24
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Wzrost aktywności AspAT 5 razy powyżej GGN	Ogółem	2 (6,1)*	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Wzrost aktywności AspAT	IWA 50	2 (22,2)	9
			IWA 75	0 (0,0)	24
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Pozytywny wynik testu na obecność adenowirusa prowadzący do hospitalizacji	Ogółem	1 (3,0)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)		Pozytywny wynik testu na obecność adenowirusa	IWA 50	1 (11,1)	9
			IWA 75	0 (0,0)	24

*tych samych dwoje dzieci (wzrost stężenia transaminazy 8 razy powyżej GGN stwierdzono łącznie u 5 dzieci i jedynie 2 przypadki badacz zaraportował jako ciężkie zdarzenie niepożądane)

3.27.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

3.27.3.1. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem

W badaniu *KLIMB* zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem wystąpiły u wszystkich 33 chorych, w tym u 9 chorych stosujących IWA w dawce 50 mg i 24 chorych stosujących IWA w dawce 75 mg.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych uczestniczących w badaniu *KLIMB* najczęściej występowały kaszel (72,7% chorych ogółem), wzrost aktywności AIAT lub AspAT w trakcie leczenia od 1 do 3 x powyżej GGN (48,5% chorych ogółem), wymioty i gorączka (każde u 39,4% chorych ogółem), zaostrzenie objawów płucnych i wzrost aktywności AIAT lub AspAT >3 razy powyżej GGN (każde u 30,3% chorych ogółem).

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 114.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia					
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	Ogółem	33 (100,0)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	9 (100,0)	9
			IWA 75	24 (100,0)	24

3.27.3.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Tabela 115.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Zapalenie ucha środkowego	Ogółem	6 (18,2)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	2 (22,2)	9
			IWA 75	4 (16,7)	24
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Zapalenie zatok	Ogółem	5 (15,2)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	2 (22,2)	9
			IWA 75	3 (12,5)	24
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	5 (15,2)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	0 (0,0)	9
			IWA 75	5 (20,8)	24
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	Ogółem	4 (12,1)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	0 (0,0)	9
			IWA 75	4 (16,7)	24

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
		Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych	IWA 50	0 (0,0)	9
			IWA 75	4 (16,7)	24
KLIMB (Rosenfeld 2019)		Paciorkowcowe zapalenie gardła	Ogółem	4 (12,1)	33
KLIMB (NCT01946412)			Zapalenie jamy nosowej i gardła	IWA 50	1 (11,1)
		IWA 75		3 (12,5)	24
		Katar	IWA 50	1 (11,1)	9
			IWA 75	2 (8,3)	24
		Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	IWA 50	2 (22,2)	9
			IWA 75	1 (4,2)	24
		Ospa wietrzna	IWA 50	0 (0,0)	9
			IWA 75	2 (8,3)	24

*przedstawiono jedynie zdarzenia występujące częściej niż u 1 chorego w danej podgrupie

3.27.3.3. Zaburzenia oka

Tabela 116.

Częstość występowania zaburzeń oka na podstawie badania KLIMB (faza przedłużona badania KIWI)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*					
Zaburzenia oka					
KLIMB (NCT01946412)	84 tyg.	Zapalenie spojówek	IWA 50	2 (22,2)	9
			IWA 75	0 (0,0)	24

*przedstawiono jedynie zdarzenia występujące częściej niż u 1 chorego w danej podgrupie

3.27.3.4. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Tabela 117.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania KLIMB (faza przedłużona badania KIWI)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Kaszel	Ogółem	24 (72,7)	33
KLIMB (NCT01946412)			IWA 50	8 (88,9)	9
			IWA 75	16 (66,7)	24
KLIMB (Rosenfeld 2019)		Zaostrzenie objawów płucnych	Ogółem	10 (30,3)	33
		Przekrwienie błony śluzowej nosa		7 (21,2)	33
KLIMB (NCT01946412)		Niedrożność nosa	IWA 50	4 (44,4)	9
			IWA 75	3 (12,5)	24
KLIMB (Rosenfeld 2019)		Wyciek z nosa	Ogółem	6 (18,2)	33
			KLIMB (NCT01946412)	IWA 50	4 (44,4)
IWA 75				2 (8,3)	24
KLIMB (NCT01946412)		Mokry kaszel	IWA 50	1 (11,1)	9
			IWA 75	2 (8,3)	24
KLIMB (NCT01946412)		Astma	IWA 50	0 (0,0)	9
			IWA 75	2 (8,3)	24

*przedstawiono jedynie zdarzenia występujące częściej niż u 1 chorego w danej podgrupie

3.27.3.5. Zaburzenia żołądka i jelit

Tabela 118.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania KLIMB (faza przedłużona badania KIWI)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*					
Zaburzenia żołądka i jelit					
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Wymioty	Ogółem	13 (39,4)	33
KLIMB (NCT01946412)			IWA 50	6 (66,7)	9
			IWA 75	7 (29,2)	24
KLIMB (Rosenfeld 2019)		Ból brzucha	Ogółem	5 (15,2)	33
			KLIMB (NCT01946412)	IWA 50	0 (0,0)
IWA 75				5 (20,8)	24
			Zaparcie	IWA 50	1 (11,1)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
			IWA 75	2 (8,3)	24

*przedstawiono jedynie zdarzenia występujące częściej niż u 1 chorego w danej podgrupie

3.27.3.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Tabela 119.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Wysypka	Ogółem	4 (12,1)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	3 (33,3)	9
			IWA 75	1 (4,2)	24

*przedstawiono jedynie zdarzenia występujące częściej niż u 1 chorego w danej podgrupie

3.27.3.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Tabela 120.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania *KLIMB* (faza przedłużona badania *KIWI*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>KLIMB</i> (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Gorączka	Ogółem	13 (39,4)	33
<i>KLIMB</i> (NCT01946412)			IWA 50	7 (77,8)	9
			IWA 75	6 (25,0)	24

*przedstawiono jedynie zdarzenia występujące częściej niż u 1 chorego w danej podgrupie

3.27.3.8. Badania diagnostyczne

Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji nie zidentyfikowano dowodów na zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności transaminaz w związku z długookresową terapią IWA.

Tabela 121.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania KLIMB (faza przedłużona badania KIWI)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*						
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych						
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Wzrost aktywności AIAT lub AspAT >3 razy powyżej GGN	Ogółem	10 (30,3)**	33	
		Wzrost aktywności AIAT lub AspAT w trakcie leczenia 1 do 3 x powyżej GGN###		16 (48,5)##	33	
		Wzrost aktywności AIAT lub AspAT w trakcie leczenia***		>3 do ≤5 x powyżej GGN	1 (3,0)	33
				>5 do ≤8 x powyżej GGN	4 (12,1)	33
				>8 x powyżej GGN	5 (15,2)	33
Ogółem	7 (21,2)	33				
KLIMB (NCT01946412)	84 tyg.	Wzrost aktywności AIAT	IWA 50	1 (11,1)	9	
		IWA 75	4 (16,7)	24		
Ogółem		6 (18,2)	33			
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Wzrost aktywności AspAT	IWA 50	1 (11,1)	9	
		IWA 75	3 (12,5)	24		
Ogółem		4 (12,2)	33			
KLIMB (NCT01946412)	84 tyg.	Pozytywny wynik testu na obecność wirusa <i>Haemophilus</i>	IWA 50	0 (0,0)	9	
		IWA 75	2 (8,3)	24		
KLIMB (Rosenfeld 2019)	84 tyg.	Nieprawidłowości w zapisie EKG	Ogółem	0 (0,0)	33	
		Zmiana ostrości widzenia#	Ogółem	0 (0,0)	33	

*przedstawiono jedynie zdarzenia występujące częściej niż u 1 chorego w danej podgrupie

**u 4 z nich stwierdzono podwyższone stężenie transaminaz w czasie trwania badania KIWI oraz podwyższone wyniki prób wątrobowych przed włączeniem do badania KIWI. W badaniu KLIMB podwyższone wyniki prób wątrobowych odnotowano u 7 z 10 dzieci. Zgodnie z protokołem badania leczenie przerwano u wszystkich 5 dzieci, u których stwierdzono wzrost aktywności AIAT lub AspAT powyżej 8 razy powyżej GGN. Terapię IWA wznowiono z powodzeniem u 4 z 5 dzieci. U 1 dziecka, u którego ponownie rozpoczęto terapię IWA ostatecznie zaprzestano całkowicie terapii IWA ze względu na podwyższone wyniki prób wątrobowych

***7 z 10 przypadków zareportowano jako zdarzenia niepożądane a 2 z 5, w których nastąpił wzrost AIAT lub AspAT powyżej 8 razy powyżej GGN uznano za ciężkie zdarzenia niepożądane

#w 84 tygodniu u jednego dziecka ze stwierdzonym w wywiadzie astygmatyzmem wykształciła się nieprzezroczystość soczewki. Uznano ją za nieistotną dla prawidłowego widzenia i możliwie związaną z IWA (nie zarekomendowano zaprzestania leczenia)

##wartość procentowa odczytana z wykresu

###dane pochodzące z odczytu z Fig. 1 wskazują na niższe wartości, tj. 2 (6,1%) – nie jest znana przyczyna zaistniałej rozbieżności

3.28. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (eksperymentalne, jednoramienne badanie ARRIVAL)

Analizę bezpieczeństwa iwakaftoru w populacji chorych na CF w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR przeprowadzono na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego badania *ARRIVAL* (publikacja *Rosenfeld 2018*, dokument *EMA 2018*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ parametry laboratoryjne.

W analizie uwzględniono dane jedynie z części B badania *ARRIVAL*⁶⁰. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *ARRIVAL* (część B badania) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.28.1. Zgon

W badaniu *ARRIVAL* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

⁶⁰ w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę IWA w czasie 4 dni

Tabela 122.

Częstość występowania zgonu na podstawie badania ARRIVAL

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
Zgon				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0,0)	19

3.28.2. Działania niepożądane

W badaniu ARRIVAL działania niepożądane wystąpiły u 7 (36,8%) chorych stosujących IWA.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 123.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania ARRIVAL

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
Zgon				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Działania niepożądane*	7 (36,8)	19

*wzrost aktywności AspAT lub AIAT (zdarzenia związane lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem w ocenie badacza)

3.28.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu łącznie u 2 (10,5%) chorych. Odnotowano po 1 przypadku utrzymującego się kaszlu, zaparcia, zespołu zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego i wyprysku opryszczkowego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 124.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ARRIVAL

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	2 (10,5)	19
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Utrzymujący się kaszel*	1 (5,3)	19
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Zaparcia	1 (5,3)**	19
		Zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego	1 (5,3)**	19
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>ARRIVAL</i> (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Wyprysk opryszczkowy	1 (5,3)**	19

*w wyniku wystąpienia zdarzenia konieczne było przyjęcie dziecka do szpitala na 2 tygodnie i podanie dożylnych antybiotyków

**zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego; w wyniku wystąpienia zdarzeń konieczne było przyjęcie dziecka do szpitala, zdarzenia niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem (poza zaparciem, które w opinii badacza zaparcie mogło być związane z podaniem IWA)

3.28.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 18 (94,7%) chorych uczestniczących w badaniu *ARRIVAL*. Jak wskazują autorzy badania w większości miały one jednak łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i nie były one związane ze stosowanym leczeniem lub ich związek z leczeniem był mało prawdopodobny. Najczęściej w badaniu występowały kaszel (73,7% chorych), gorączka i wzrost aktywności AspAT >GGN (po 36,8% chorych) oraz wyciek z nosa i wzrost aktywności AIAT >GGN (po 31,6%) chorych.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły u 2 (10,5%) chorych – u każdego z dzieci odnotowano po 3 takie zdarzenia.

Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano także innych zagrożeń dotyczących oceny bezpieczeństwa w odniesieniu do wyników badań laboratoryjnych, funkcji życiowych, testów okulistycznych i badania EKG.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 125.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *ARRIVAL*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	18 (94,7)	19

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	2 (10,5)*	19
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	19
ARRIVAL (EMA 2018)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do chwilowego przerwania leczenia	2 (10,5)	19
		Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	0 (0,0)	19
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	10 (52,6)	19
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)		Zapalenie ucha środkowego	4 (21,1)	19
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (21,1)	19
		Zapalenie spojówek	2 (10,5)	19
		Katar	2 (10,5)	19
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	2 (10,5)	19
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Odwodnienie	2 (10,5)	19
Zaburzenia oka				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Zaćma	0 (0,0)	19
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	16 (84,2)	19
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)		Kaszel	14 (73,7)	19
		Wyciek z nosa	6 (31,6)	19
Zaburzenia żołądka i jelit				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	6 (31,6)	19
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)		Zaparcie	3 (15,8)	19
		Zaparcie o ciężkim stopniu nasilenia	1 (5,3)^	19
		Wymioty	3 (15,8)	19
		Zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego o ciężkim stopniu nasilenia	1 (5,3)^	19
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Wyprysk opryszczkowy o ciężkim stopniu nasilenia	1 (5,3)^	19
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	7 (36,8)	19

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)		Gorączka	7 (36,8)	19
Badania diagnostyczne				
ARRIVAL (EMA 2018)	24 tyg.	Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych ogółem	10 (52,6)	19
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)		Wzrost aktywności AspAT >GGN^^	7 (36,8)	19
		Wzrost aktywności AIAT >GGN^^	6 (31,6)	19
		Wzrost ciśnienia krwi**	3 (15,8)	19
		Wzrost aktywności gamma-glutamyl transferazy	3 (15,8)	19
		Pozytywny wynik testu na obecność bakterii z rodzaju <i>Pseudomonas</i>	3 (15,8)	19
		Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	2 (10,5)	19
		Bezobjawowy wzrost aktywności AIAT o ciężkim stopniu nasilenia	1 (5,3)***	19
		Bezobjawowy wzrost aktywności gamma-glutamyl transferazy o ciężkim stopniu nasilenia	1 (5,3)***	19
		Bezobjawowy wzrost aktywności AspAT o ciężkim stopniu nasilenia	1 (5,3)***	19
ARRIVAL (EMA 2018)		Stężenie bilirubiny przekraczające prawidłowy zakres wartości	0 (0,0)	19

*u każdego z dzieci wystąpiły po 3 zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

**u dwójki dzieci odnotowano łagodnie podwyższone ciśnienie krwi, którego wartość była zbliżona przed rozpoczęciem leczenia i po zakończeniu leczenia oraz 1 dziecko było niechętnie do współpracy i pobudzone podczas oceny pomiaru ciśnienia krwi

***zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego; zdarzenia niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem

^zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego; zdarzenia niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem

^^w tym u 5 dzieci wystąpił wzrost aktywności AspAT i/lub AIAT >3 x GGN – u 3 chorych od 3 do 5 x GGN oraz u 2 chorych >8 x GGN (współwystępujące zakażenia). W przypadku dzieci z wzrostem aktywności od 3 do 5 x GGN, terapia IWA była kontynuowana i po 24 tygodniach leczenia aktywność u 1 chorego wróciła do wartości prawidłowej, a u pozostałych 2 chorych obniżyła się do wartości od >1 do <3 x GGN. U chorych, u których wzrost aktywności wynosił >8 x GGN, przerwano terapię IWA, a po jej wznowieniu nie odnotowano kolejnych wzrostów aktywności aminotransferaz

3.28.5. Parametry laboratoryjne

3.28.5.1. Średnie stężenie lipazy i amylazy po 24 tygodniach leczenia

Po 24 tygodniach leczenia, średnie stężenie lipazy i amylazy wynosiło odpowiednio 67,4 i 49,8 j./l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 126.

Średnie stężenie lipazy i amylazy po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania ARRIVAL

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Stężenie lipazy [j./l.]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	67,4 (52,5)**	18
Stężenie amylazy [j./l.]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	49,8 (18,4)***	18

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**wartość prawidłowa od >4 do <31 j./l

***wartość prawidłowa od >8 do <79 j./l

3.28.5.2. Zmiana stężenia lipazy i amylazy względem wartości początkowych

Do 2. tygodnia leczenia, stężenie lipazy i amylazy w badaniu ARRIVAL zostało znacząco zredukowane. Średnie redukcje stężenia lipazy i amylazy po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiły odpowiednio 228,4 j./l i 54,8 j./l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 127.

Zmiana stężenia lipazy i amylazy względem wartości początkowych na podstawie badania ARRIVAL

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Zmiana stężenia lipazy [j./l.]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	-228,4 (263,0)	18
Zmiana stężenia amylazy [j./l.]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	-54,8 (70,5)	18

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

3.28.5.3. Częstość występowania zmiany stężenia lipazy i amylazy

W chwili rozpoczęcia badania u wszystkich dzieci uczestniczących w części B badania ARRIVAL odnotowano bezobjawowe podwyższone stężenie lipazy oraz u 9 chorych wykazano bezobjawowe podwyższone stężenie amylazy.

Po 24 tygodniach leczenia stężenie lipazy obniżyło się u 17 (94,4%) z 18 dzieci, a stężenie amylazy u 16 (88,9%) z 18 dzieci. U żadnego z dzieci nie odnotowano wzrostu stężenia lipazy lub amylazy względem wartości początkowych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 128.

Częstość występowania zmiany stężenia lipazy i amylazy względem wartości początkowych na podstawie badania ARRIVAL

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA	
			n (%)	N
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	Obniżenie stężenia lipazy	17 (94,4)	18
		Obniżenie stężenia amylazy	16 (88,9)	18
		Wzrost stężenia lipazy	0 (0,0)	19
		Wzrost stężenia amylazy	0 (0,0)	19

3.28.5.1. Średnie stężenie aminotransferaz i bilirubiny po 24 tygodniach leczenia

Po 24 tygodniach leczenia średnie stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny wynosiło odpowiednio około 25, 42 i 5 j./l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 129.

Średnie stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania ARRIVAL

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Stężenie aminotransferazy alaninowej [j./l]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	25,1 (14,2)**#	18
Stężenie aminotransferazy asparaginowej [j./l]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	42,4 (12,3)***#	18
Stężenie bilirubiny [j./l]			
ARRIVAL (Rosenfeld 2018)	24 tyg.	4,87 (1,99)^#	18

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

**wartość prawidłowa od 5 do 30 j./l

***wartość prawidłowa dla zakresu wiekowego 1-3: od 0 do 55 (mężczyźni) i od 0 do 68 (kobiety) j./l

^wartość prawidłowa od 0 do 20,5 μmol/l

#dane odczytane z wykresu

3.28.5.1. Zmiana stężenia transferaz, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny po 24 tygodniach leczenia

Średnie redukcje stężenia AIAT i fosfatazy alkalicznej po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiły odpowiednio 1,8 j./l i 17,9 j./l. Średnie stężenie AspAT, gamma-glutamylotransferazy i bilirubiny całkowitej w badaniu *ARRIVAL* wzrosło po 24 tygodniach terapii odpowiednio średnio o 0,3 j./l, 2,6 j./l i 1,2 μ mol/l.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 130.

Zmiana stężenia transferaz, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny względem wartości początkowych na podstawie badania *ARRIVAL*

Badanie (publikacja)	OBS	Średnia (SD)	N*
Zmiana stężenia AIAT [j./l]			
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)	24 tyg.	-1,8 (15,4)	18
Zmiana stężenia AspAT [j./l]			
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)	24 tyg.	0,3 (11,2)	18
Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j./l]			
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)	24 tyg.	-17,9 (62,8)	18
Zmiana stężenia gamma-glutamylotransferazy [j./l]			
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)	24 tyg.	2,6 (5,2)	18
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej [μmol/l]			
<i>ARRIVAL</i> (EMA 2018)	24 tyg.	1,2 (1,7)	18

*dane przedstawiono jedynie dla dzieci, dla których dostępne były dane w chwili rozpoczęcia badania i po 24 tygodniach leczenia

3.29. Ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych na zaawansowaną CF ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

Analizę bezpieczeństwa iwakaftoru w populacji chorych na zaawansowaną postać CF w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*, stanowiącego jednoramienne otwarte badanie przeprowadzone w ramach EAP, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

3.29.1. Zgony

Ogółem w badaniu odnotowano 3 zgony. Przyczyną wszystkich zgonów były zaostrzenia objawów płucnych (początek zaostrzeń odnotowano w dniu 11., 26. lub 80. od przyjęcia pierwszej dawki IWA), niezwiązane (w opinii badacza) z badanym lekiem.

Poniższa tabela zawiera wyniki.

Tabela 131.

Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zgony				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Zgony ogółem	3 (6,8)	44
		Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych*	3 (6,8)	44

*przyczyną były zaostrzenia objawów płucnych

3.29.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31,8% chorych. Wśród tych zdarzeń obserwowano: zaostrzenia objawów płucnych, odmę opłucnową, zakażenie górnych dróg

oddechowych, krwioplucie, zapalenie żołądka i jelit, ostrą niewydolność oddechową, wtórną niewydolność kory nadnerczy, omdlenie, ból brzucha i nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych.

Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym były zaostrzenia objawów płucnych odnotowane u 22,7% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 132.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	14 (31,8)	44
		Zaostrzenia objawów płucnych	10 (22,7)	44

3.29.3. Zdarzenia niepożądane

W trakcie badania zdarzenia niepożądane odnotowano u 38 (86,4%) chorych. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane były zgodne z tymi, których wystąpienia można się było spodziewać u chorych z zaawansowaną chorobą płuc. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym były zaostrzenia objawów płucnych u 19 (43,2%) chorych.

Dwóch chorych utracono z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 133.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Taylor-Cousar 2016*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	38 (86,4)	44
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania chorego z badania	2 (4,5)*	44
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (13,6)	44
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Ból głowy	5 (11,4)	44
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Zaostrzenia objawów płucnych	19 (43,2)	44
		Krwioplucie	7 (15,9)	44
		Wzrost wydzielania płwociny	7 (15,9)	44
		Kaszel	6 (13,6)	44
		Duszność	3 (6,8)	44
		Przekrwienie dróg oddechowych	3 (6,8)	44
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Wysypka	4 (9,1)	44
Badania diagnostyczne				
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	24 tyg.	Nieprawidłowe wyniki w badaniach płuc	3 (6,8)	44

*po 1 (2,3%) chorym utracono z powodu bólu brzucha o ciężkim nasileniu oraz zawrotów głowy i szumu w uszach

3.30. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa iwakaftoru – populacja chorych ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (jednoramienne badanie obserwacyjne)

Długoterminową ocenę bezpieczeństwa iwakaftoru w populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie badania *Hubert 2018*, stanowiącego jednoramienne badanie obserwacyjne, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ przeszczep płuc;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ parametry laboratoryjne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.30.1. Zgony

W badaniu *Hubert 2018* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w czasie 104 tygodni terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 134.

Częstość występowania zgonu na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Hubert 2018</i>	104 tyg.	Zgon	0 (0,0)	48*

*z uwagi na brak danych dotyczących liczby chorych dla których przedstawiono dane (N), przyjęto wartość N podaną przez autorów publikacji dla parametrów laboratoryjnych (również analizowanych w badaniu w ramach oceny bezpieczeństwa)

3.30.2. Przeszczep płuc

W badaniu *Hubert 2018* nie odnotowano żadnego przypadku przeszczepu płuc w czasie 104 tygodni terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 135.

Częstość występowania przeszczepu płuc na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Hubert 2018</i>	104 tyg.	Przeszczep płuc	0 (0,0)	48*

*z uwagi na brak danych dotyczących liczby chorych dla których przedstawiono dane (N), przyjęto wartość N podaną przez autorów publikacji dla parametrów laboratoryjnych (również analizowanych w badaniu w ramach oceny bezpieczeństwa)

3.30.3. Zdarzenia niepożądane

Łącznie w badaniu odnotowano 34 zdarzenia niepożądane u 21 chorych. Część z nich wystąpiła krótko po rozpoczęciu terapii IWA i ustąpiła po kilku dniach tj. gorączka, zapalenie śluzówki nosa i gardła, nudności, ból brzucha, upośledzenie motoryki jelit, ból głowy, ból mięśni, zmęczenie i zapalenie jąder.

Wśród zdarzeń niepożądanych utrzymujących dłużej niż miesiąc autorzy badania wymienili ból brzucha, wymioty, wysypkę lub wyprysk, ból w klatce piersiowej, depresję, ból stawów, astmę, migotanie przedsionków, przerost piersi i ból głowy.

Terapia IWA została czasowo przerwana w badaniu *Hubert 2018* z powodu klinicznych objawów zapalenia wątroby, wysypki, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, bólu brzucha, wymiotów, bólu brzucha i depresji o ciężkim stopniu nasilenia lub niedostatecznego stosowania się chorych do zaleceń (3 chorych).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 136.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N**
Zdarzenia niepożądane				
<i>Hubert 2018</i>	104 tyg.	Zdarzenia niepożądane	21 (43,8)*^	48
		Zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby	3 (6,3)	48

*odnotowano łącznie 34 zdarzenia

**z uwagi na brak danych dotyczących liczby chorych dla których przedstawiono dane (N), przyjęto wartość N podaną przez autorów publikacji dla parametrów laboratoryjnych (również analizowanych w badaniu w ramach oceny bezpieczeństwa)

^z wykluczeniem zaostrzeń objawów płucnych

3.30.4. Parametry laboratoryjne

3.30.4.1. Częstość występowania określonych wartości parametrów laboratoryjnych

W badaniu *Hubert 2018* wzrost aktywności AspAT \leq GGN po 52 i 104 tygodniach terapii odnotowano odpowiednio u około 96% i 92% chorych stosujących IWA, w tym wzrost aktywności $>2 \times$ GGN wystąpił u odpowiednio 1,9 i 2,1% chorych.

Wzrost aktywności AIAT \leq GGN po 52 i 104 tygodniach terapii odnotowano odpowiednio u około 94% i 92% chorych stosujących IWA, w tym wzrost aktywności $>2 \times$ GGN wystąpił u odpowiednio 1,9 i 2,1% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 137.

Częstość występowania określonych wartości parametrów laboratoryjnych na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Parametry biochemiczne				
<i>Hubert 2018</i>	52 tyg.	Aktywność AspAT ≤GGN	52 (96,3)*	54
	104 tyg.		44 (91,7)	48
	52 tyg.	Aktywność AspAT od >GGN do 2 x GGN	1 (1,9)	54
	104 tyg.		3 (6,3)	48
	52 tyg.	Aktywność AspAT od >2 x GGN	1 (1,9)	54
	104 tyg.		1 (2,1)	48
	52 tyg.	Aktywność AIAT ≤GGN	51 (94,4)	54
	104 tyg.		44 (91,7)	48
	52 tyg.	Aktywność AIAT od >GGN do 2 x GGN	2 (3,7)	54
	104 tyg.		3 (6,3)	48
	52 tyg.	Aktywność AIAT od >2 x GGN	1 (1,9)	54
	104 tyg.		1 (2,1)	48

*w publikacji wskazano odsetek 96,2% ale brak jest możliwości wskazania N przy którym dla podanej w badaniu wartości n uzyskano by taki odsetek. Dla przyjętej wartości N pozostałe wskazane w publikacji odsetki pokrywają się z wartościami obliczonymi samodzielnie dlatego i w tym przypadku przyjęto, iż n wskazane przez autorów przedstawiono dla N=54 chorych

3.30.4.2. Średnia wartość parametrów biochemicznych

Jak podają autorzy badania *Hubert 2018* u chorych nie odnotowano wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Liczba czerwonych krwinek pozostała na stałym poziomie, a w przypadku białych krwinek i płytek krwi wykazano istotne obniżenie ich liczby. Zmiany te nie były jednak istotne klinicznie. Stężenie białka CRP obniżało się istotnie tylko w czasie pierwszego roku terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie wartości parametrów biochemicznych występujące u chorych w badaniu *Hubert 2018* po 52 i 104 tygodniach leczenia.

Tabela 138.

Wartość parametrów laboratoryjnych na podstawie badania *Hubert 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Parametry biochemiczne					

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Średnia (SD)	N	IS zmiany*
Hubert 2018	52 tyg.	CRP [mg/l]	5,1 (8,4)	54	TAK p<0,03
	104 tyg.		7,0 (16,9)	48	b/d
	52 tyg.	Leukocyty [liczba komórek/mm ³]	7 775 (2 658)	54	TAK p<0,01
	104 tyg.		7 616 (2 468)	48	TAK p<0,04
	52 tyg.	Płytki krwi [liczba komórek/mm ³]	273 005 (70,570)	54	TAK p<0,002
	104 tyg.		273 806 (84,964)	48	TAK p<0,003

*IS zmian względem wartości początkowych określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania *Hubert 2018*

3.30.5. Parametry dotyczące funkcji trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą

Częstości występowania niewydolności trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą w badaniu *Hubert 2018* pozostały na stałym poziomie w trakcie trwania badania. Stężenie hemoglobiny glikowanej nie zmieniło się istotnie statystycznie względem wartości początkowych w czasie trwania badania (średnie stężenie hemoglobiny glikowanej po 52 i 104 tygodniach leczenia wynosiło odpowiednio 5,8% (SD: 0,7 po 52 tyg. i 0,6 po 104 tyg.) i obniżyło się o 0,2% względem średniej wartości początkowej).

3.31. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru względem BSC – dane z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru chorych na CF (badanie obserwacyjne)

Długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru w populacji chorych na CF dokonano na podstawie danych z rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych. Badanie to ma na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu (PASS). Docelowo, czas jego trwania określono na 5 lat.

W raporcie uwzględniono dane z publikacji *Bessonova 2018*, w której wyniki przedstawiono dla okresu od 2014 r. (odpowiednio 2 i 3 lata od wprowadzenia IWA na rynek brytyjski i amerykański). Uwzględniono także wyniki z publikacji *Volkova 2019*, w której przedstawiono dane dla 4 i 5 lat obserwacji chorych na CF (odpowiednio dla chorych z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru).

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ BMI;
- ⊕ zgony;
- ⊕ przeszczepienia narządów;
- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊕ hospitalizacje;
- ⊕ obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;
- ⊕ powikłania CF.

W publikacji *Bessonova 2018* i publikacji *Volkova 2019* przedstawiono wyniki dla chorych na CF stosujących IWA oraz chorych nieleczonych tym lekiem. Mimo, że autorzy badań nie przedstawili danych dotyczących terapii stosowanej w ramieniu komparatora, uznano że chorzy Ci mogli stosować BSC, gdyż mukowiscydoza należy do chorób, których terapia, oparta chociażby na najlepszym leczeniu wspomagającym, jest konieczna w celu umożliwienia prawidłowego funkcjonowania chorych. Biorąc pod uwagę fakt, iż autorzy badania *Bessonova 2018* i *Volkova 2019* dokonali obliczeń i/lub podali istotność statystyczną dla różnic między grupami, w przypadku braku takich danych podanych przez autorów badania, zdecydowano o wykonaniu obliczeń własnych.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.31.1. Wartość FEV1

Według danych przedstawionych w publikacji *Bessonova 2018*, w podgrupie chorych z rejestru ze Stanów Zjednoczonych, średnia wartość ppFEV1 w czasie 3 lat wzrosła o 1,4 punkty procentowe w grupie IWA i spadła o 1,5 punktów procentowych w grupie chorych nieleczonych IWA, natomiast u chorych na CF z rejestru z Wielkiej Brytanii wzrost ten w czasie 2 lat w grupie IWA wynosił 6,6 punktów procentowych, a spadek w grupie BSC wyniósł 5,3 punktów procentowych. Zmiany względem wartości początkowych wewnątrz grup oraz między grupami

uznano za istotne statystycznie. Ponadto, różnice między grupami można uznać za istotne klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych).

Dane przedstawione na podstawie publikacji *Volkova 2019* wskazują, iż w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych funkcje płuc zostały lepiej zachowane w przypadku chorych stosujących przez 5 lat IWA niż w przypadku grupy kontrolnej. W ogólnej grupie chorych stosujących IWA wartość ppFEV1 obniżyła się średnio jedynie o 0,7 punktów procentowych. Dla porównania w grupie kontrolnej wartość ta obniżyła aż o 8,3 punktu procentowego (średnia). Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść badanej interwencji.

Podobnie, w przypadku chorych z Wielkiej Brytanii wykazano, iż po 4 latach obserwacji u chorych stosujących IWA wartość ppFEV1 zwiększyła się średnio o 4,9 punktu procentowego. W grupie kontrolnej wartość ppFEV1 obniżyła się średnio o 4,3 punktu procentowego. Różnica między grupami była znamienna statystycznie, na korzyść badanej interwencji.

Również w przypadku analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek lub ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania wykazano, iż w grupach stosujących IWA obserwowano lepiej zachowane funkcje płuc niż w przypadku grup stosujących BSC. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było jednak możliwe.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 139.
Zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych na podstawie badań *Bessonova 2018* i *Volkova 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	IWA		BSC		MD (95% CI)	IS		
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
Zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]										
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Ogółem	6,6 (b/d)	250**	-1,5 (b/d)	1211**	8,1 (b/d)*	TAK [^] p<0,001	
<i>Volkova 2019</i>	208 tyg.			4,9 (12,72) [#]	235 ^{##}	-4,3 (14,10) [#]	1183 ^{##}	9,20 (7,39; 11,01)	TAK	
			Wiek	<12 r.ż.	1,4 (b/d)	50 ^{##}	-4,2(b/d)	263 ^{##}	5,6 (b/d) ^{###}	b/d
				od ≥12 do <18 r.ż.	0,7 (b/d)	50 ^{##}	-6,3(b/d)	263 ^{##}	7,0 (b/d) ^{###}	b/d
				≥18 r.ż.	7,5 (b/d)	135 ^{##}	-3,5 (b/d)	657 ^{##}	11,0 (b/d) ^{###}	b/d
ppFEV1	<70		5,3 (b/d)	89 ^{##}	-3,1 (b/d)	462 ^{##}	8,4 (b/d) ^{###}	b/d		
	≥70	4,7 (b/d)	127 ^{##}	-5,1 (b/d)	627 ^{##}	9,8 (b/d) ^{###}	b/d			
<i>Bessonova 2018</i>	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych	Ogółem	1,4 (b/d)	636 ^{***}	-5,3 (b/d)	2854 ^{***}	6,7 (b/d)*	TAK ^{^^} p<0,0001	
<i>Volkova 2019</i>	260 tyg.			-0,7 (11,56) [#]	631 ^{##}	-8,3 (14,15) [#]	1838 ^{##}	7,60 (6,49; 8,71)	TAK	
			Wiek	<12 r.ż.	1,3 (b/d)	187 ^{##}	-3,1 (b/d)	621 ^{##}	4,4 (b/d) ^{###}	b/d
				od ≥12 do <18 r.ż.	-4,1 (b/d)	155 ^{##}	-13,5 (b/d)	443 ^{##}	9,4 (b/d) ^{###}	b/d
				≥18 r.ż.	0,1 (b/d)	289 ^{##}	-8,5 (b/d)	774 ^{##}	8,6 (b/d) ^{###}	b/d
ppFEV1	<70		-0,1 (b/d)	182 ^{##}	-7,9 (b/d)	411 ^{##}	7,8 (b/d) ^{###}	b/d		
	≥70	-0,1 (b/d)	392 ^{##}	-8,5 (b/d)	1179 ^{##}	8,4 (b/d) ^{###}	b/d			

*ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych MD, jednakże z powodu braku możliwości obliczenia 95% CI, na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania, określono IS

**wyniki dot. zmiany parametru ppFEV1 przedstawiono dla chorych, dla których nie utracono wyników ppFEV1 w latach 2012-2014, u których nie wykonano przeszczepu płuc

***wyniki dot. zmiany parametru ppFEV1 przedstawiono dla chorych, dla których nie utracono wyników ppFEV1 w latach 2011-2014, u których nie wykonano przeszczepu płuc

^według autorów publikacji zmiana była także istotna statystycznie względem wartości początkowych w obrębie ocenianej grupy IWA oraz BSC ($p < 0,001$)

^^według autorów publikacji zmiana była także istotna statystycznie względem wartości początkowych w obrębie ocenianej grupy IWA oraz BSC (odpowiednio $p = 0,0001$ i $p < 0,0001$)

#SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI wskazanego przez autorów publikacji

##przedstawiono wyniki dla chorych, dla których dostępne były dane

###ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych MD; na podstawie dostępnych danych obliczenie 95% CI dla MD nie było możliwe

3.31.2. BMI

Wśród chorych z Wielkiej Brytanii, średnia zmiana BMI względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej IWA przez 4 lata niż w grupie otrzymującej BSC (zmiana ta wynosiła odpowiednio 1,9 kg/m² i 0,9 kg/m²). Także w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych średnia zmiana BMI względem wartości początkowych była większa w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 2,4 i 1,6 kg/m²), a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych (poniżej i powyżej 18 r.ż.). Zarówno u chorych z Wielkiej Brytanii i jak i chorych ze Stanów Zjednoczonych średnia zmiana BMI względem wartości początkowych była w obu podgrupach istotnie statystycznie większa w przypadku chorych stosujących IWA niż w grupach otrzymujących BSC.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 140.
Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie badania Volkova 2019

Badanie	OBS	Podgrupa	IWA		BSC		MD(95% CI)	IS	
			Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**			
Zmiana BMI względem wartości początkowych [kg/m²]									
Volkova 2019	208 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Ogółem	1,9 (2,03)	243	0,9 (1,73)	1200	1,00 (0,73; 1,27)	TAK
			<18 r.ż.***	10,0 (23,22)	81	-1,0 (22,57)	421	11,00 (5,50; 16,50)	TAK
			≥18 r.ż.	1,2 (2,14)	141	0,2 (2,58)	664	1,00 (0,60; 1,40)	TAK
	260 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych	Ogółem	2,4 (3,21)	608	1,6 (2,10)	1766	0,80 (0,53; 1,07)	TAK
			<18 r.ż.*	6,0 (22,32)	237	-3,4 (20,35)	756	9,40 (6,21; 12,59)	TAK
			≥18 r.ż.	1,3 (2,51)	327	0,7 (2,54)	1007	0,60 (0,29; 0,91)	TAK

*SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

**podano wyniki dla chorych, dla których dostępne były dane

***BMI podano w percentylach

3.31.3. Zgony

Wśród chorych z Wielkiej Brytanii odnotowano niższą liczbę zgonów u chorych stosujących IWA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Przyczyną zgonu u wszystkich 3 chorych leczonych IWA były zaburzenia oddechowe / sercowo-oddechowe.

U chorych ze Stanów Zjednoczonych, w 2014 r. odnotowano znamienne statystycznie mniejszą liczbę zgonów u chorych stosujących IWA w porównaniu z grupą kontrolną. Jak wskazują autorzy badania, najczęstszą przyczyną zgonu w grupie IWA były przyczyny oddechowe / sercowo-oddechowe (6 z 8 odnotowanych zgonów), co jest spójne z przyczynami występowania zgonów w ogólnej populacji chorych na CF.

Autorzy badania wskazali ponadto, iż zgony najczęściej występowały u chorych w wieku >18 lat, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności płuc.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 141.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania Bessonova 2018

Badanie	OBS	Podgrupa	IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n(%)	N				
Zgony										
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	3 (0,7)*	411	29 (1,4)	2069	0,52 (0,16; 1,71)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych	8 (0,6)**	1256	97 (1,6)	6200	0,40 (0,20; 0,83)	-0,01 (-0,01; -0,004)	100 (100; 250)	TAK

*zgon nastąpił z przyczyn oddechowych / sercowo-oddechowych

**u 6 chorych zgon nastąpił z przyczyn oddechowych / sercowo-oddechowych

3.31.4. Przeszczepienia narządów

W obu podgrupach tj. zarówno w grupie chorych ze Stanów Zjednoczonych jak i chorych z Wielkiej Brytanii, odnotowano mniejszą liczbę przeszczepień narządów w grupie IWA niż w grupie kontrolnej. Różnica ta była znamienne statystycznie jedynie u chorych ze Stanów Zjednoczonych.

Autorzy badania wskazali, iż przeszczepienia narządów najczęściej występowały u chorych w wieku >18 lat, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności płuc.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 142.

Częstość wykonania przeszczepienia narządów na podstawie badania *Bessonova 2018*

Badanie	OBS	Podgrupa	IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n(%)	N				
Przeszczepienie narządów										
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	2 (0,5)	411	18 (0,9)	2069	0,56 (0,13; 2,41)	-0,004 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych	2 (0,2)	1256	68 (1,1)	6200	0,14 (0,04; 0,59)	-0,01 (-0,01; -0,006)	100 (100; 167)	TAK

3.31.5. Zaostrzenia objawów płucnych

Jak wskazano w publikacji *Bessonova 2018*, w 2014 r., po 104 tygodniach obserwacji podgrupy chorych z Wielkiej Brytanii oraz pod 156 tygodniach obserwacji chorych ze Stanów Zjednoczonych, zaostrzenia objawów płucnych zaobserwowano u znamienne statystycznie niższej liczby chorych z grupy leczonej IWA niż u chorych nieleczonych tym lekiem. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji *Volkova 2019*, po 4 latach obserwacji u chorych z Wielkiej Brytanii stosujących IWA, częstość występowania zaostrzeń płucnych była istotnie statystycznie niższa (32,8% chorych) niż w grupie kontrolnej (57,5% chorych). Także w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych, w przypadku grupy stosującej IWA częstość występowania zaostrzeń płucnych po 5 latach obserwacji była niższa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Niskie wartości parametru NNT (tj. odpowiednio 4 i 6) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W przypadku analizy chorych w publikacji *Bessonova 2018*, w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek i wartość początkową ppFEV1 również odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść terapii IWA (jedyną rozbieżność między wynikami obliczeń własnych a wnioskami autorów odnotowano w stosunku do podgrupy chorych z Wielkiej Brytanii z ppFEV1 <40%, u których wartość RR (95% CI) przedstawiona przez autorów publikacji wynosiła 0,81 (0,66; 1,00), a więc nie mieściła się w przedziale wskazującym na istotność statystyczną różnicy między grupami). Według autorów badania, podobne zmiany obserwowano w podgrupach chorych wydzielonych ze względu na płeć.

Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji oceniano wyłącznie w grupie chorych z Wielkiej Brytanii. W publikacji *Bessonova 2018* dla chorych ogółem oraz wszystkich analizowanych podgrup różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść terapii IWA. W przypadku danych zaprezentowanych na podstawie publikacji *Volkova 2019* dla 5 lat obserwacji chorych, także wykazano iż częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji była mniejsza w grupie chorych stosujących IWA niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 143.

Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badań *Bessonova 2018* i *Volkova 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa		IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n(%)	N					
Zaostrzenia objawów płucnych												
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii*	Ogółem		140 (34,1)	411	1157 (55,9)	2069	0,41 (0,33; 0,51)	-0,22 (-0,27; -0,17)	5 (4; 6)	TAK
<i>Volkova 2019</i>	208 tyg.				81 (32,8)	247	707 (57,5)	1230	0,36 (0,27; 0,48)	-0,25 (-0,31; -0,18)	4 (4; 6)	TAK
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.		Wiek	0-5 lat	1 (12,5)	8	18 (45,0)	40	0,17 (0,02; 1,55)	-0,33 (-0,60; -0,05)	4 (2; 20)	TAK
				6-11 lat	16 (22,2)	72	129 (39,7)	325	0,43 (0,24; 0,79)	-0,17 (-0,28; -0,06)	6 (4; 17)	TAK
				12-17 lat	22 (29,3)	75	250 (58,7)	426	0,29 (0,17; 0,50)	-0,29 (-0,41; -0,18)	4 (3; 6)	TAK
				≥18 lat	101 (39,5)	256	760 (59,5)	1278	0,44 (0,34; 0,58)	-0,20 (-0,27; -0,13)	5 (4; 8)	TAK
			ppFEV1	<40%	27 (71,1)	38	234 (88,0)	266	0,34 (0,15; 0,74)	-0,17 (-0,32; -0,02)	6 (4; 50)	TAK**
				40-69%	45 (50,6)	89	447 (69,2)	646	0,46 (0,29; 0,71)	-0,19 (-0,30; -0,08)	6 (4; 13)	TAK
≥70%	64 (23,4)		274	412 (39,3)	1048	0,47 (0,35; 0,64)	-0,16 (-0,22; -0,10)	7 (5; 10)	TAK			
<i>Bessonova 2018</i>	156 tyg.		Chorzy ze Stanów Zjednoczonych	Ogółem		349 (27,8)	1256	2684 (43,3)	6200	0,50 (0,44; 0,58)	-0,16 (-0,18; -0,13)	7 (6; 8)
<i>Volkova 2019</i>	260 tyg.	163 (25,7)				635	824 (44,0)	1874	0,44 (0,36; 0,54)	-0,18 (-0,22; -0,14)	6 (5; 8)	TAK
<i>Bessonova 2018</i>	156 tyg.	Wiek		0-5 lat	2 (4,8)	42	49 (23,9)	205	0,16 (0,04; 0,68)	-0,19 (-0,28; -0,10)	6 (4; 10)	TAK
				6-11 lat	20 (9,3)	215	307 (27,7)	1109	0,27 (0,17; 0,43)	-0,18 (-0,23; -0,14)	6 (5; 8)	TAK
				12-17 lat	73 (27,2)	268	606 (47,5)	1277	0,41 (0,31; 0,55)	-0,20 (-0,26; -0,14)	5 (4; 8)	TAK
				≥18 lat	254 (34,7)***	731	1722 (47,7)	3609	0,58 (0,49; 0,69)	-0,13 (-0,17; -0,09)	8 (6; 12)	TAK
ppFEV1	<40%	66 (62,3)		106	574 (79,7)	720	0,42 (0,27; 0,65)	-0,17 (-0,27; -0,08)	6 (4; 13)	TAK		

Badanie	OBS	Podgrupa		IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n(%)	N					
				40-69%	135 (44,6)	303	965 (58,8)	1640	0,56 (0,44; 0,72)	-0,14 (-0,20; -0,08)	8 (5; 13)	TAK
				≥70%	143 (17,7)	807	1068 (29,7)	3602	0,51 (0,42; 0,62)	-0,12 (-0,15; -0,09)	9 (7; 12)	TAK
Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji												
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii*	Ogółem		107 (26,0)	411	937 (45,3)	2069	0,43 (0,34; 0,54)	-0,19 (-0,24; -0,14)	6 (5; 8)	TAK
<i>Volkova 2019</i>	208 tyg.				65 (26,3)	247	549 (44,6)	1230	0,44 (0,33; 0,60)	-0,18 (-0,24; -0,12)	6 (5; 9)	TAK
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.		Wiek	0.-5 lat	1 (12,5)	8	16 (40,0)	40	0,21 (0,02; 1,91)	-0,28 (-0,55; -0,0001)	4 (2; 10000)	TAK
				6-11 lat	15 (20,8)	72	115 (35,4)	325	0,48 (0,26; 0,89)	-0,15 (-0,25; -0,04)	7 (4; 25)	TAK
				12-17 lat	19 (25,3)	75	227 (53,3)	426	0,30 (0,17; 0,52)	-0,28 (-0,39; -0,17)	4 (3; 6)	TAK
				≥18 lat	72 (28,1)	256	579 (45,3)	1278	0,47 (0,35; 0,63)	-0,17 (-0,23; -0,11)	6 (5; 10)	TAK
		ppFEV1	<40%	16 (42,1)	38	194 (72,9)	266	0,27 (0,13; 0,54)	-0,31 (-0,47; -0,14)	4 (3; 8)	TAK	
			40-69%	37 (41,6)	89	352 (54,5)	646	0,59 (0,38; 0,93)	-0,13 (-0,24; -0,02)	8 (5; 500)	TAK	
			≥70%	50 (18,2)^	274	328 (31,3)	1048	0,49 (0,35; 0,68)	-0,13 (-0,18; -0,08)	8 (6; 13)	TAK	

*u chorych z Wielkiej Brytanii zaostrzenia objawów płucnych definiowano jako konieczność zastosowania dożylniej antybiotykoterapii w domu lub w szpitalu

**według autorów badania RR (95% CI) wynosił 0,81 (0,66; 1,00), co oznacza wynik nieistotny statystycznie

***według autorów badania odsetek wynosił 34,8%; biorąc pod uwagę liczbę chorych w wieku ≥18 lat wynoszącą 731 chorych, po przeliczeniu dla 254 z 731 chorych, odsetek wynosi 34,7%; nieznana jest przyczyna rozbieżności

^według autorów badania odsetek wynosił 18,3%; biorąc pod uwagę liczbę chorych z ppFEV1 ≥70% wynoszącą 274 chorych, po przeliczeniu dla 50 z 274 chorych, odsetek wynosi 18,2%; nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.31.6. Hospitalizacje

Oceny częstości występowania hospitalizacji z dowolnych przyczyn dokonano w podgrupie chorych ze Stanów Zjednoczonych. Zarówno dla chorych ogółem, jak i wszystkich analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na wiek i początkową wartość ppFEV1 wykazano w publikacji *Bessonova 2018* istotne statystycznie różnice na korzyść terapii IWA. Według autorów badania, podobne zmiany obserwowano w podgrupach chorych wydzielonych ze względu na płeć.

Jak wskazano w publikacji *Volkova 2019* u chorych ze Stanów Zjednoczonych stosujących IWA przez 5 lat hospitalizacja z dowolnych przyczyn wystąpiła w przypadku około 26% chorych. Dla porównania w grupie kontrolnej hospitalizację odnotowano u około 44% chorych. Różnica między grupami była znamienna statycznie, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 144.

Częstość występowania hospitalizacji z dowolnych przyczyn na podstawie badań *Bessonova 2018* i *Volkova 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa		IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Hospitalizacje z dowolnych przyczyn												
<i>Bessonova 2018</i>	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych	Ogółem	346 (27,5)	1256	2671 (43,1)	6200	0,50 (0,44; 0,57)	-0,16 (-0,18; -0,13)	7 (6; 8)	TAK	
<i>Volkova 2019</i>	260 tyg.			167 (26,3)	635	830 (44,3)	1874	0,45 (0,37; 0,55)	-0,18 (-0,22; -0,14)	6 (5; 8)	TAK	
<i>Bessonova 2018</i>	156 tyg.		Wiek	0-5 lat	2 (4,8)	42	55 (26,8)	205	0,14 (0,03; 0,58)	-0,22 (-0,31; -0,13)	5 (4; 8)	TAK
				6-11 lat	25 (11,6)	215	338 (30,5)	1109	0,30 (0,19; 0,46)	-0,19 (-0,24; -0,14)	6 (5; 8)	TAK
				12-17 lat	85 (31,7)	268	634 (49,7)*	1277	0,47 (0,36; 0,62)	-0,18 (-0,24; -0,12)	6 (5; 9)	TAK
				≥18 lat	234 (32,0)	731	1644 (45,6)	3609	0,56 (0,48; 0,67)	-0,14 (-0,17; -0,10)	8 (6; 10)	TAK
			ppFEV1	<40%	56 (52,8)	106	532 (73,9)	720	0,40 (0,26; 0,60)	-0,21 (-0,31; -0,11)	5 (4; 10)	TAK
40-69%	121 (39,9)	303	917 (55,9)	1640	0,52 (0,41; 0,67)	-0,16 (-0,22; -0,10)	7 (5; 10)	TAK				
			≥70%	165 (20,5)**	807	1135 (31,5)	3602	0,56 (0,46; 0,67)	-0,11 (-0,14; -0,08)	10 (8; 13)	TAK	

*według autorów badania odsetek wynosił 49,7%; biorąc pod uwagę liczbę chorych w wieku 12-17 lat wynoszącą 1277 chorych, po przeliczeniu dla 634 z 1277 chorych, odsetek wynosi 49,6%; nieznana jest przyczyna rozbieżności

**według autorów badania odsetek wynosił 20,5%; biorąc pod uwagę liczbę chorych z ppFEV1 ≥70% wynoszącą 807 chorych, po przeliczeniu dla 165 z 807 chorych, odsetek wynosi 20,4%; nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.31.7. Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym

Jak wskazano w publikacji *Bessonova 2018*, dla większości chorych z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych dostępne były wyniki posiewu bakterii dla analiz mikrobiologicznych (odpowiednio 99,5% leczonych IWA i 98,3% chorych z grupy kontrolnej oraz 97,6% chorych leczonych IWA i 96,1% chorych z grupy BSC). Ocena częstości występowania drobnoustrojów w płucach wśród chorych z dostępnymi wynikami wykazała, że w przypadku większości patogenów rzadziej zgłaszano ich występowanie u chorych stosujących IWA w obu podgrupach chorych. Występowanie *Pseudomonas aeruginosa* było mniej rozpowszechnione wśród leczonych IWA niż wśród chorych z grupy kontrolnej zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Wielkiej Brytanii. Częstość występowania grzybów z rodzaju *Aspergillus* była również znacząco niższa w grupie leczonej IWA niż wśród chorych z grup BSC w obu podgrupach chorych. Ponadto, kilka innych szczepów drobnoustrojów, w tym *Staphylococcus aureus*, wykazywało tendencję do niższego rozpowszechnienia wśród chorych leczonych IWA niż chorych z grupy kontrolnej z obu podgrup.

Dane zaprezentowane w publikacji *Volkova 2019* wskazują, iż zarówno w grupie chorych z Wielkiej Brytanii, jak i chorych ze Stanów Zjednoczonych, zakażenie bakteriami ze szczepu *Pseudomonas aeruginosa* występowało w czasie odpowiednio 4 i 5 lat obserwacji chorych istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących IWA niż w grupie otrzymującej BSC.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 145.

Częstość występowania zakażenia bakteriami ze szczepu *Pseudomonas aeruginosa* na podstawie badania *Volkova 2019*

Badanie	OBS	Podgrupa	IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n(%)	N				
Zakażenie bakteriami ze szczepu <i>Pseudomonas aeruginosa</i>										
<i>Volkova 2019</i>	208 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	96 (38,9)	247	687 (55,9)	1230	0,50 (0,38; 0,66)	-0,17 (-0,24; -0,10)	6 (5; 10)	TAK
	260 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych	287 (45,2)*	635	1044 (55,7)	1874	0,66 (0,55; 0,79)	-0,11 (-0,15; -0,06)	10 (7; 17)	TAK

*w publikacji podano 45,1%. Brak możliwości dopasowania wartości n odpowiadającej odsetkowi wskazanemu w publikacji. Konserwatywnie przyjęto wartość n, dla której odsetek jest nieznacznie wyższy niż wskazany przez autorów (negatywny punkt końcowy)

3.31.8. Powikłania CF

Większość z ocenianych powikłań CF występowało rzadziej w grupie IWA niż w grupie BSC w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych i z Wielkiej Brytanii.

Jak wskazano w publikacji *Bessonova 2018*, w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych, w porównaniu z grupą kontrolną, chorzy leczeni IWA mieli statystycznie istotną niższą częstość występowania cukrzycy związanej z CF, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń w obrębie kości/stawów i depresji. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania dwóch innych ocenianych kategorii powikłań (zaburzenia żołądkowo-jelitowe i płucne), chociaż oba z nich były rzadziej zgłaszane wśród chorych leczonych IWA. U chorych z Wielkiej Brytanii zaobserwowane różnice między grupami były analogiczne jak te występujące u chorych ze Stanów Zjednoczonych.

Także w przypadku danych zaprezentowanych na podstawie publikacji *Volkova 2019* wykazano, iż zarówno w grupie chorych z Wielkiej Brytanii jak i chorych ze Stanów Zjednoczonych, cukrzyca w przebiegu CF występowała, w czasie odpowiednio 4 i 5 lat obserwacji chorych, istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących IWA niż w grupie otrzymującej BSC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 146.

Częstość występowania powikłań CF na podstawie badań *Bessonova 2018* i *Volkova 2019*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n(%)	N				
Powikłania CF											
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Cukrzyca w przebiegu CF	85 (20,7)	411	602 (29,1)	2069	0,64 (0,49; 0,82)	-0,08 (-0,13; -0,04)	13 (8; 25)	TAK
<i>Volkova 2019</i>	208 tyg.			46 (18,6)	247	358 (29,1)	1230	0,56 (0,40; 0,79)	-0,10 (-0,16; -0,05)	10 (7; 20)	TAK
<i>Bessonova 2018</i>	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych		382 (30,4)	1256	2449 (39,5)	6200	0,67 (0,59; 0,76)	-0,09 (-0,12; -0,06)	12 (9; 17)	TAK
<i>Volkova 2019</i>	260 tyg.			227 (35,7)	635	766 (40,9)	1874	0,80 (0,67; 0,97)	-0,05 (-0,09; -0,01)	20 (12; 100)	TAK
<i>Bessonova 2018</i>	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*	83 (20,2)	411	484 (23,4)	2069	0,83 (0,64; 1,08)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych		467 (37,2)	1256	2474 (39,9)	6200	0,89 (0,79; 1,01)	-0,03 (-0,06; 0,002)	n/d	NIE
	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Zaburzenia płucne**	256 (62,3)	411	1363 (65,9)	2069	0,86 (0,69; 1,07)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych		431 (34,3)	1256	2207 (35,6)	6200	0,95 (0,83; 1,07)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Zaburzenia kości/stawów***	75 (18,2)	411	573 (27,7)	2069	0,58 (0,45; 0,76)	-0,09 (-0,14; -0,05)	12 (8; 20)	TAK
	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych		222 (17,7)	1256	1389 (22,4)	6200	0,74 (0,64; 0,87)	-0,05 (-0,07; -0,02)	20 (15; 50)	TAK
	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Depresja	18 (4,4)	411	122 (5,9)	2069	0,73 (0,44; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych		178 (14,2)	1256	1060 (17,1)	6200	0,80 (0,67; 0,95)	-0,03 (-0,05; -0,01)	34 (20; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	IWA		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n(%)	N				
	104 tyg.	Chorzy z Wielkiej Brytanii	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych [^]	92 (22,4)	411	579 (28,0)	2069	0,74 (0,58; 0,95)	-0,06 (-0,10; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
	156 tyg.	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych		58 (4,6)	1256	484 (7,8)	6200	0,57 (0,43; 0,76)	-0,03 (-0,05; -0,02)	34 (20; 50)	TAK

*w tym zespół niedrożności dystalnego odcinka jelita, kolonopatia włókniejąca/zwężenia we wstępnicy, choroba refluksowa żołądka i przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego (nie z żylaków) wymagające hospitalizacji, choroba wrzodowa żołądka i wypadanie odbytnicy

**w tym alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, astma, masywne krwioplucie i odma opłucnowa wymagająca drenażu jamy opłucnowej

***w tym artretyzm/artropatia, złamanie kości, osteopenia i osteoporoza

[^]w tym (chorzy ze Stanów Zjednoczonych) kamienie żółciowe, kamienie żółciowe wymagające operacji/zabiegu, choroby wątroby (marskość), powikłania marskości (żylaki przełyku, żylaki żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, powiększenie śledziony, hipersplenizm i wodobrzusze), choroby wątroby (inne niż marskość), stłuszczenie wątroby i inne choroby wątroby, w przypadku chorych z Wielkiej Brytanii termin ten obejmuje również nieprawidłowości w enzymach wątrobowych

3.32. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.33. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ FDA 2019 [58];
- ⊕ Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco® [48];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [46];
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC [71].

3.33.1. FDA 2019

W dokumencie wydanym dla produktu leczniczego Kalydeco® przez FDA, zaktualizowanym w kwietniu 2019 roku, wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Kalydeco®:

Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT

U chorych na CF przyjmujących iwakaftor zgłaszano zwiększoną aktywność AIAT i AspAT. Przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru zalecana się przeprowadzenie u chorych prób czynnościowych wątroby (co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach). U wszystkich chorych, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby.

Chorych, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy poddać ścisłej obserwacji aż do powrotu wyników do normy. Należy przerwać podawanie produktu, jeżeli aktywność AIAT lub AspAT 5-krotnie przekroczy GGN. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją stosowania produktu leczniczego Kalydeco®.

Interakcje z induktorami CYP3A⁶¹

Ekspozycja na iwakaftor może zmniejszyć się podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A (takich jak ryfampicyna), co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A.

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych iwakaftorem. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem iwakaftoru. U dzieci, u których

⁶¹ cytochrom P450

rozpoczynane jest leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

Działania niepożądane

Z uwagi na fakt, że badania kliniczne prowadzone są w różnych warunkach, częstość występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych w jednym badaniu klinicznym nie może być bezpośrednio porównywana z częstością występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych w drugim badaniu, a ponad to, może ona nie odpowiadać częstości występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych w praktyce klinicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w 2 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, 48-tygodniowych badaniach klinicznych u chorych na CF (badania *ENVISION* i *STRIVE*). W badaniach tych uczestniczyło łącznie 213 chorych w wieku 6-53 lat, u których występowała mutacja G551D w genie CFTR i u których stosowano iwakaftor w dawce 150 mg doustnie lub placebo dwa razy na dobę. W tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące u $\geq 8\%$ chorych stosujących IWA, których częstość występowania była wyższa niż w grupie stosującej PLC.

Tabela 147.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych stosujących IWA w 2 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, 48-tygodniowych badaniach klinicznych (działania występujące u $\geq 8\%$ chorych stosujących IWA, których częstość występowania była wyższa niż w grupie stosującej PLC)

Działanie niepożądane	IWA (N=109)	PLC(N=104)
Ból głowy, n (%)	26 (23,9)	17 (16,3)
Ból jamy ustnej i gardła, n (%)	24 (22,0)	19 (18,3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	24 (22,0)	14 (13,5)
Niedrożność nosa, n (%)	22 (20,2)	16 (15,4)
Ból brzucha, n (%)	17 (15,6)	13 (12,5)
Zapalenie jamy nosowej i gardła, n (%)	16 (14,7)	12 (11,5)
Biegunka, n (%)	14 (12,8)	10 (9,6)
Wysypka, n (%)	14 (12,8)	7 (6,7)
Nudności, n (%)	13 (11,9)	11 (10,6)
Zawroty głowy, n (%)	10 (9,2)	1 (1,0)

Zdarzenia niepożądane, które zaobserwowano w 48-tygodniowych badaniach klinicznych, w grupie chorych przyjmujących produkt leczniczy Kalydeco® z częstością od 4-7% tj. z częstością większą niż w grupie placebo, obejmowały:

- ⊕ Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: katar;
- ⊕ Badania diagnostyczne: wzrost aktywności AspAT, bakterie w płwocinie, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności enzymów wątrobowych;
- ⊕ Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, bóle mięśniowe;
- ⊕ Zaburzenia układu nerwowego: zatokowy ból głowy;
- ⊕ Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: rumień krtaniowy, ból opłucnowy, zatkanie zatok, świszczący oddech;
- ⊕ Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: trądzik.

Ogólny profil bezpieczeństwa IWA oparty jest na łącznych wynikach 3 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych u 353 chorych na CF w wieku od 6 lat, u których występowała mutacja G551D w genie CFTR (badania *ENVISION* i *STRIVE*) lub byli homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (badanie *Flume 2012* [*Flume 2012*]).

Dodatkowo przeprowadzono także następujące badania kliniczne:

- ⊕ badanie krzyżowe, 8-tygodniowe, w którym udział wzięło 39 chorych w wieku od 6 do 57 lat, u których występowała mutacja: G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N, lub S549R w genie CFTR;
- ⊕ kontrolowane placebo badanie kliniczne, 24-tygodniowe, w którym udział wzięło 69 chorych w wieku od 6 do 68 lat, u których występowała mutacja R117H w genie CFTR;
- ⊕ otwarte badanie kliniczne, 24-tygodniowe, w którym udział wzięło 34 chorych w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, u których występowała mutacja: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N, lub S549R w genie CFTR. Z 34 włączonych do badania chorych, u 32 występowała mutacja G551D a u 2 chorych występowała mutacja S549N;
- ⊕ badanie krzyżowe, 8-tygodniowe, z chorymi w wieku od 12 do 72 lat, którzy byli heterozygotami pod względem mutacji F508del i u których występowała druga mutacja w genie CFTR, która wg przypuszczeń miała odpowiadać na iwakafator. Do badania

zrandomizowano 156 chorych, z których wszyscy stosowali produkt leczniczy Kalydeco®;

- ⊕ badanie otwarte, kohortowe, 24-tygodniowe, w którym udział wzięło 19 chorych w wieku od 12 do mniej niż 24 miesięcy.

Z 353 chorych na CF, u których występowała mutacja G551D lub homozygotyczność pod względem mutacji F508del w genie CFTR włączonych do analizy, 50% stanowiły kobiety (97% rasa biała), 221 chorych otrzymało produkt leczniczy Kalydeco® i 132 otrzymało placebo przez okres od 16 do 48 tygodni. Odsetek chorych, którzy przedwcześnie zaprzestali stosowanie terapii z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosił 2% chorych z grupy otrzymującej badany lek i 5% z grupy chorych otrzymujących placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane, bez znaczenia czy uznane zostały przez badacza za związane z badanym lekiem czy też nie, które występowały częściej w grupie chorych stosujących produkt leczniczy Kalydeco® obejmowały: ból brzucha, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i hipoglikemię. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych u 221 chorych stosujących IWA zaliczono: ból głowy (17% chorych), zakażenia górnych dróg oddechowych (16%), niedrożność nosa (16%), nudności (10%), wysypkę (10%), katar (6%), zawroty głowy (5%), ból stawów (5%) i bakterie w płwocinie (5%).

Profil bezpieczeństwa IWA wykazany na podstawie wyników dodatkowych badań klinicznych był zbieżny z profilem określonych na podstawie wyników badań *ENVISION* i *STRIVE*.

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W badaniach *ENVISION*, *STRIVE* i *Flume 2012* częstość występowania the stężenia AIAT lub AspAT >8, >5, lub >3 x GGN wynosiła 2%, 2%, i 6% wśród chorych leczonych IWA i 2%, 2% oraz 8% w grupie PLC. Dwóch chorych stosujących PLC i 1 chory w grupie IWA trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz, w obu przypadkach >8 x GGN. U dwóch chorych stosujących IWA wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych. W grupie PLC nie wystąpiły one u żadnego chorego. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych częściej występowało wśród chorych, u których w wywiadzie zidentyfikowane takie zdarzenia.

W czasie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego prowadzonego u 34 chorych w wieku 2-<6 lat (badanie *KIWI*), w którym chorzy otrzymywali IWA w dawce 50 mg (dla

chorych o masie ciała mniejszej niż 14 kg) lub 75 mg (dla chorych o masie ciała większej niż 14 kg) podawany 2 razy dziennie, częstość występowania wzrostu aktywności AspAT lub AIAT $>3 \times$ GGN wynosiła 14,7% (5/34). U wszystkich tych chorych maksymalne stężenie wynosiło $>8 \times$ GGN i powróciło ono do wartości z chwili rozpoczęcia badania po przerwaniu podawania IWA. Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych częściej występowało wśród chorych, u których w wywiadzie zidentyfikowano takie zdarzenia. Trwale przerwano podanie IWA u 1 chorego.

W czasie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego prowadzonego u 19 chorych w wieku od 12 do mniej niż 24 miesięcy, częstość występowania wzrostu aktywności AspAT lub AIAT >3 , >5 lub $>8 \times$ GGN wynosiła 27,8% (5/18), 11,1% (2/18) i 11,1% (2/18). U żadnego z chorych nie zaobserwowano zwiększonego stężenia całkowitego bilirubiny. U żadnego z chorych nie zaprzestano stosowania terapii z powodu wystąpienia wzrostu aktywności aminotransferaz.

3.33.2. ChPL Kalydeco®

3.33.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W badaniach *ENVISION*, *STRIVE*, *KONNECTION* i *KONDUCT* uczestniczyli jedynie chorzy z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania (klasy III) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N, S549R lub z mutacją R117H co najmniej jednego allelu genu CFTR. Do badania *KONNECTION* włączono czterech chorych z mutacją G970R. U trzech z czterech chorych zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie wynosiła <5 mmol/l i u tych chorych po 8 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej klinicznie poprawy w zakresie wartości FEV1. Niemożliwe było określenie skuteczności klinicznej u chorych z mutacją G970R genu CFTR.

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem chorych z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV1 w trakcie 16 tygodni stosowania iwakafatoru, w porównaniu do placebo (badanie *Flume 2012*). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kalydeco® w monoterapii u tych chorych. Nie wykazano skuteczności u chorych w wieku od 6 do 11 lat z mukowiscydozą z mutacją R117H, ponieważ do badania *KONDUCT* włączono tylko dwie osoby z grupy młodzieży.

W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u chorych z mutacją R117H-7T związaną z chorobą o łagodniejszym przebiegu. Jeśli jest to możliwe, należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją R117H, ponieważ może być to pomocne podczas oceny zasadności leczenia chorych z mutacją R117H.

Produktu leczniczego Kalydeco® w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor nie należy przepisywać chorym na mukowiscydozę będącym heterozygotami pod względem mutacji F508del i mającym drugą mutację genu CFTR niewymienioną we wskazaniach do stosowania.

Wpływ na wyniki testów czynnościowych wątroby

U chorych z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT występuje często. U niektórych chorych leczonych iwakaftorem w monoterapii oraz w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Z tego względu, przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się przeprowadzenie u wszystkich chorych prób czynnościowych wątroby. U wszystkich chorych, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby.

W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT $>5 \times$ GGN bądź aktywnością AIAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją stosowania produktu leczniczego Kalydeco®.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z nadmierną ekspozycją.

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Chorzy po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u chorych z mukowiscydozą po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u chorych po przeszczepie narządu nie jest zalecane.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

Ekspozycja na iwakaftor może zmniejszyć się podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Kalydeco® (w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) z silnymi induktorami CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Kalydeco® (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor).

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych iwakaftorem w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem. U dzieci, u których rozpoczynane jest leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed

rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia, czy to w monoterapii, czy w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor).

Laktoza

Produkt leczniczy Kalydeco® zawiera laktozę. Chorzy z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Produkt leczniczy Kalydeco® zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3.33.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących iwakaftor w badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo i niekontrolowanych). W badaniach tych czas ekspozycji na iwakaftor wynosił od 16 do 144 tygodni. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor również wymieniono we wspomnianej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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 148.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych iwakaftorem w monoterapii lub w skojarzeniu z tezakaftorem

	Iwakaftor	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9) Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J31.1)	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (ICD-10: R51) Zawroty głowy (ICD-10: R42)	Bardzo 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	Ból jamy ustnej i gardła (ICD-10: R07.0) Niedrożność nosa (ICD-10: J00)	Bardzo często
	Niedrożność zatok Zaczerwienienie gardła	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha (ICD-10: R10.4) Biegunka (ICD-10: K52.9)	Bardzo często
	Nudności*	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz (ICD-10: R74.0)	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (ICD-10: R21)	Bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Guzy piersi	Często
	Zapalenie piersi	Niezbyt często
	Ginekomastia	
	Zaburzenia brodawek sutkowych	
Ból brodawki sutkowej		
Badania diagnostyczne	Bakterie w płwocinie (ICD-10: R84)	Bardzo często

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Kalydeco®

*Działania niepożądane oraz częstość zgłaszane tylko w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor

Według danych zebranych z 48-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych, obserwowanych z częstością co najmniej 3% do 9% większą niż w grupie placebo, u chorych w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należały: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% chorych otrzymujących iwakaftor wobec 11,5% chorych otrzymujących placebo.

U chorych w wieku od 2. do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%).

Ciężkie działania niepożądane u chorych otrzymujących iwakaftor obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz.

3.33.2.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych *ENVISION* i *STRIVE*, kontrolowanych placebo, z udziałem chorych w wieku 6 lat i starszych, częstości występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferazy (AIAT lub AspAT) >8 , >5 lub >3 x GGN wynosiły odpowiednio 3,7%, 3,7% oraz 8,3% w grupie chorych otrzymujących iwakaftor oraz 1,0%, 1,9% oraz 8,7% w grupie chorych otrzymujących placebo. Dwóch chorych, jeden z grupy placebo oraz jeden otrzymujący iwakaftor, trwale przerwał leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz, w obu przypadkach >8 x GGN. U żadnego z chorych otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5$ x GGN. U chorych otrzymujących iwakaftor, w większości przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz do 5-krotnej wartości GGN, zmiany ustępowały samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Podawanie iwakaftoru było przerywane u większości chorych, u których zwiększenie aktywności aminotransferaz było większe niż 5-krotna wartość GGN. We wszystkich przypadkach

przerwania podawania ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania leku w monoterapii oceniano u 19 chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, 34 chorych w wieku od 2. do mniej niż 6 lat, 61 chorych w wieku od 6. do mniej niż 12 lat oraz 94 chorych w wieku od 12. do mniej niż 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży. Jest on również podobny do profilu obserwowanego u dorosłych chorych.

W 24-tygodniowym otwartym badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania iwakaftoru w monoterapii z udziałem 34 chorych w wieku od 2. do mniej niż 6 lat (badanie *KIWI*) częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) przekraczającej ponad 3-krotnie GGN wynosiła 14,7% (5/34). U wszystkich 5 chorych maksymalna aktywność AIAT lub AspAT przekraczała GGN 8-krotnie i powróciła do stanu początkowego po przerwaniu podawania iwakaftoru w postaci granulatu. Podawanie iwakaftoru zostało trwale przerwane u jednego chorego. U dzieci w wieku od 6. do mniej niż 12 lat częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) >3 x GGN wynosiła 15,0% (6/40) u chorych otrzymujących iwakaftor oraz 14,6% (6/41) u chorych otrzymujących placebo. U jednego chorego otrzymującego iwakaftor (2,5%) w tej grupy wiekowej stwierdzono zwiększenie aktywności AIAT i AspAT >8 x GGN. Maksymalne wartości wyników prób czynnościowych wątroby (AIAT lub AspAT) były zasadniczo wyższe u chorych z grupy dzieci i młodzieży niż u dorosłych chorych. W niemal wszystkich przypadkach przerwania podawania ze względu na zwiększenie aktywności aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru. Obserwowano przypadki sugerujące wystąpienie objawów po ponownym podaniu.

W 24-tygodniowym otwartym badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania iwakaftoru z udziałem chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (badanie *ARRIVAL*) częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) przekraczającej ponad 3-krotnie, ponad 5-krotnie i ponad 8-krotnie GGN wynosiła odpowiednio 27,8% (5/18), 11,1% (2/18) oraz 11,1% (2/18). U żadnego z chorych nie zaobserwowano zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej. Żaden chory nie przerwał leczenia iwakaftorem z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz. U dwóch chorych

ze zwiększoną aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą 8-krotnie GGN przerwano leczenie, a następnie z powodzeniem wznowiono podawanie iwakaftoru.

3.33.3. 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 iwakaftoru 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 sierpnia 2019 r.

Tabela 149.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych iwakaftorem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	431
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	15
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	11
Zaburzenia układu immunologicznego	13
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	24
Zaburzenia psychiczne	29
Zaburzenia układu nerwowego	58
Zaburzenia w obrębie oka	13
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia serca	18
Zaburzenia naczyniowe	10
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	130
Zaburzenia żołądka i jelit	125
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	36

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	23
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	19
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	57
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	167
Badania diagnostyczne	134
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	95
Uwarunkowania społeczne	6
Procedury medyczne i chirurgiczne	229
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	2

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, procedur medycznych i chirurgicznych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

3.33.4. 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 iwakafatoru. 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 150.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kalydeco®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	967

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	17
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13
Zaburzenia układu immunologicznego	37
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	82
Zaburzenia psychiczne	112
Zaburzenia układu nerwowego	263
Zaburzenia w obrębie oka	74
Zaburzenia ucha i błędnika	15
Zaburzenia serca	26
Zaburzenia naczyniowe	34
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	475
Zaburzenia żołądka i jelit	427
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	35
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	146
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	91
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	39
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	14
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	76
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	507
Badania diagnostyczne	386
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	320
Uwarunkowania społeczne	17
Procedury medyczne i chirurgiczne	320
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	6

U chorych leczonych iwakaftorem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ włączone do analizy badania obejmowały stosunkowo małą liczbę chorych, jednakże należy mieć na uwadze, iż CF należy do chorób rzadkich, a uwzględnione badania stanowią najlepsze dostępne dane dla ocenianej interwencji w populacji docelowej;
 - ⊕ w części badań wyniki analizowane w podgrupach chorych podano dla niewielkiej liczby uczestników badania, co wiąże się z niską wiarygodnością przedstawionych danych. Należy jednak zauważyć, iż CF jest chorobą rzadką, dlatego możliwość wyodrębnienia specyficznych podgrup chorych dla tak rzadkiej choroby jest ograniczone;
 - ⊕ w przypadku części badań nie przedstawiono informacji na temat zastosowanej w badaniu metody randomizacji i/lub zaślepienia (badania *ENVISION*, *KONNECTION*), co wpływa na obniżenie jakości danych z tych publikacji;
 - ⊕ 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;
 - ⊕ ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA w terapii chorych w wieku od 2. do 5 lat możliwa była jedynie na podstawie eksperymentalnego, jednoramiennego badania *KIWI* oraz na podstawie eksperymentalnego, otwartego, jednoramiennego badania *KLIMB*, które stanowiło przedłużenie badania *KIWI*. Należy mieć jednak na uwadze, iż CF jest chorobą rzadką, a liczebność chorych na CF w tak wąskiej grupie wiekowej może być znacznie ograniczona, natomiast do analizy włączono najlepsze dostępne dane dla analizowanej populacji chorych we wnioskowanym wskazaniu;
 - ⊕ ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA w terapii chorych w wieku od 12 mies. do poniżej 2 lat możliwa była jedynie na podstawie eksperymentalnego, jednoramiennego badania *ARRIVAL*. Wyniki badania *ARRIVAL* przedstawiono jedynie dla 19 chorych stosujących IWA. Należy mieć jednak na uwadze, iż CF jest chorobą rzadką, a liczebność chorych na CF w tak wąskiej grupie wiekowej może być znacznie ograniczona. Do analizy włączono najlepsze dostępne dane dla analizowanej populacji chorych we wnioskowanym wskazaniu;
-

-
- ⊕ część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
 - ⊕ w badaniu *STRIVE* w analizie uwzględniono dane dla 1 (1,3%) chorego z grupy PLC homozygotycznego względem mutacji F508del genu CFTR, pomimo wcześniejszego stwierdzenia mutacji G551D;
 - ⊕ w badaniu *ENVISION* autorzy publikacji nie podali informacji dot. okresu obserwacji dla wskaźnika zaostrzeń objawów płucnych, założono, że został on oceniony w maksymalnym okresie obserwacji;
 - ⊕ w części 1. badania *KONNECTION*, w przypadku części danych, te same wartości liczbowe dot. wyników przedstawionych w publikacji *De Boeck 2014* jako średnie w publikacji *EMA 2014* przedstawiono jako średnie najmniejszych kwadratów. Publikacja *De Boeck 2014* stanowiła publikację nadrzędną i z tego powodu za prawidłowe przyjęto, iż wartości liczbowe zostały zaprezentowane w postaci średnich;
 - ⊕ autorzy badania *PERSIST* wskazują, że ograniczeniem badania mogła być jego metodyka – badanie otwarte – co mogło generować błąd związany ze świadomością leczenia. Jednak stopień podobieństwa odpowiedzi chorych otrzymujących placebo, gdy chorzy ci otrzymali iwakaftor, do tych obserwowanych w grupie iwakaftoru podczas poprzednich badań sugeruje, że efekt ten można przypisać lekowi, a nie wygenerowanemu błędowi. Podobnie, model stosowany do oceny częstości zaostrzeń płucnych nie zawierał żadnych zmiennych towarzyszących, a zatem mógł być zaburzony potencjalnymi czynnikami zakłócającymi;
 - ⊕ w badaniach *CORK*, *Hubert 2018*, *GOAL* i *Kirwan 2019* nie przedstawiono informacji na temat postaci i schematu dawkowania IWA, jednakże biorąc pod uwagę iż są to badania obserwacyjne, można wnioskować, iż stosowanie leku było zgodne z praktyką kliniczną, czyli zgodnie z *ChPL Kalydeco®*;
 - ⊕ w badaniu *Hubert 2018* dla wyników dot. częstości zastosowania leczenia podtrzymującego przedstawiono odsetki wskazane przez autorów publikacji, gdyż dla wskazanych danych (% i N) nie było możliwe wskazanie odpowiedniej wartości n, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
 - ⊕ w badaniu *Hubert 2018* nie podano informacji dot. okresu obserwacji (rok lub 2 lata) stężenia chlorków w pocie oraz wyników badań radiologicznych, co wiąże się z pewnym ryzykiem niepewności w interpretacji wyników;
 - ⊕ w rejestrze chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (publikacja *Bessonova 2018* i publikacja *Volkova 2019*) autorzy badania nie przedstawili danych
-

dotyczących terapii stosowanej w ramieniu komparatora, uznano że chorzy Ci mogli stosować BSC, gdyż mukowiscydoza należy do chorób, których terapia, oparta chociażby na najlepszym leczeniu wspomagającym, jest konieczna w celu umożliwienia prawidłowego funkcjonowania chorych.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo iwakaftoru względem BSC u chorych na CF. Dodatkowo w raporcie uwzględniono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IWA z badań jednoramiennych eksperymentalnych i badań obserwacyjnych oraz wyniki fazy przedłużonej badań randomizowanych.

W raporcie przedstawiono także wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru względem BSC na podstawie danych z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru chorych na CF. Przedstawiono także dodatkową ocenę bezpieczeństwa IWA na podstawie dokumentów *FDA 2019*, *ChPL Kalydeco®*, danych z bazy *ADRReports* i danych ze strony internetowej *WHO UMC*.

Analiza skuteczności IWA względem PLC wykazała znamienne przewagę iwakaftoru dla kluczowych efektów zdrowotnych (poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany FEV1, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała i BMI czy częstości występowania zaostrzeń płucnych i hospitalizacji).

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. Podkreślenia wymaga fakt, że tempo spadku FEV1 koreluje z przeżyciem i jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności. Jest to parametr powtarzalny, a skorygowany o wiek i płeć, okazał się być kofaktorem śmiertelności.

Analiza profilu bezpieczeństwa 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 IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, należy wnioskować, że profil bezpieczeństwa iwakaftoru jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Kalydeco® w praktyce klinicznej i należy go uznać za innowacyjną i najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych z rozważanej populacji docelowej.

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.

W tabeli poniżej podsumowano przedstawione w raporcie wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IWA u chorych na CF.

Badanie	Populacja	Podsumowanie wyników
Ocena skuteczności IWA względem PLC (badania randomizowane)		
ENVISION	Chorzy w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR	<p>W czasie 24 oraz 48 tygodni badania <i>ENVISION</i> w grupie IWA odnotowano wyższy wzrost liczby punktów kwestionariusza CFQ-R wypełnianego przez dzieci, w odniesieniu do oceny objawów ze strony układu oddechowego, w porównaniu do grupy PLC. Podobnie, wzrost punktacji w grupie IWA oraz spadek liczby punktów w grupie PLC zaobserwowano w przypadku, gdy kwestionariusz wypełniali opiekunowie chorych. Różnice znamienne statystycznie wskazujące na korzyść IWA odnotowano jedynie w przypadku oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wypełnianego przez opiekunów dla 24 tyg. obserwacji. Za istotne klinicznie należy uznać różnice między grupami dla wszystkich ocenianych parametrów.</p> <p>Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej (ppFEV1), od początku badania do 24 tygodnia leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>ENVISION</i>. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zarówno dla populacji ogółem, jak i dla większości podgrup, różnice między grupami można także uznać za znamienne klinicznie.</p> <p>Zarówno dla 24, jak i 48 tygodni obserwacji w badaniu <i>ENVISION</i> odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, bezwzględnej zmiany BMI oraz bezwzględnej zmiany wzrostu. Różnicę między grupami w odniesieniu do bezwzględnej zmiany BMI wyrażoną w kg/m² można również uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Zaostrzenie objawów płucnych zaobserwowano u nielicznych chorych w obu grupach. Różnice między nimi nie były istotne statystycznie.</p>
STRIVE	Chorzy w wieku ≥12 lat z mutacją G551D genu CFTR	<p>W badaniu <i>STRIVE</i>, w ciągu 24 i 48 tyg. obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do oceny bezwzględnej zmiany objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wspólne wyniki z wersji dla dzieci w wieku 12-13 lat oraz dla młodzieży i dorosłych), wskazującą na korzyść IWA. Różnica zmian wyniku między grupami przekraczała MCID wynoszącą 4 punkty.</p> <p>Zarówno w ciągu 24, jak i 48 tyg. w odniesieniu do bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 zaobserwowano wzrost wyniku w grupie IWA i spadek w grupie PLC. Różnice między grupami były znamienne statystycznie i klinicznie (MCID ≥5 punktów procentowych) na korzyść grupy badanej dla populacji ogółem i większości analizowanych podgrup. Co więcej u około 75% chorych z grupy IWA średnia poprawa ppFEV1 wynosiła co najmniej 5 punktów procentowych. Zmiany wartości ppFEV1 od 0 do 25 punktów procentowych (zdarzenie korzystne) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a zmiany od -10 do 0 (zdarzenie niekorzystne) znamienne statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC niż IWA. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji.</p> <p>Po 24 oraz 48 tygodniach obserwacji w badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na korzyść IWA, w odniesieniu do zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała, zmiany</p>

		<p>wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, bezwzględnej zmiany BMI. Ponadto, dla wszystkich obserwowanych zmian stężeń chlorków w pocie, za wyjątkiem zakresu od -30 do -20 mmol/l (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami), różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść IWA.</p> <p>W odniesieniu do zaostrzeń objawów płucnych w 24 i 48 tyg. okresu obserwacji, a także zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji i zaostrzeń objawów płucnych wymagających podania dożylnych antybiotyków w 48 tyg. okresu obserwacji, różnice istotne statystycznie między grupami wskazywały na korzyść terapii IWA. Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT świadczą o dużej sile interwencji. W 48 tyg. badania ogółem u ok. 67% chorych z grupy IWA oraz 41% chorych z grupy PLC nie obserwowano już zaostrzeń objawów płucnych, co odpowiada 55% redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzeń.</p>
<p>KONNECTION (cz. 1 badania)</p>	<p>Chorzy w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D</p>	<p>W badaniu <i>KONNECTION</i> odnotowano znamiennej statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do zmiany oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza) po 8 tygodniach leczenia. Co więcej, w grupie IWA redukcję poprawę wyniku CFQ-R wykazano już po 2 tygodniach leczenia. Ponadto, wszystkie odnotowane różnice między grupami były istotne klinicznie. Poprawa wyniku kwestionariusza CFQ-R o ≥ 4 punkty (minimalna istotna klinicznie różnica) występowała w czasie 8 tygodni leczenia częściej wśród chorych w grupie IWA niż w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.</p> <p>Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej (ppFEV1), od początku badania do 8 tygodnia leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>KONNECTION</i>. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była znamiennej statystycznie na korzyść grupy badanej. Jak wskazali autorzy publikacji, istotną statystycznie różnicę między grupami obserwowano także po 2 i po 4 tygodniach terapii (p-wartość $< 0,0001$ dla obu punktów czasowych). Również w przypadku analizy w podgrupach, dla większości rozpatrywanych podgrup chorych wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych w wieku 6-11 lat, dla której to nie wykazano znamienych statystycznie różnic. Wszystkie obserwowane wyniki można uznać za istotne klinicznie. Według danych z publikacji <i>EMA 2014</i> wszystkie rozpatrywane kategorie odpowiedzi tj. zmiana wartości ppFEV1 o $\geq 5\%$, $\geq 7,5\%$ i $\geq 10\%$, występowały częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji.</p> <p>W badaniu odnotowano znamiennej statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny zmiany stężenia chlorków w pocie po 8 tygodniach leczenia. Co więcej, wszystkie rozpatrywane kategorie odpowiedzi tj. zmiana stężenia chlorków o ≥ 5, ≥ 10 i ≥ 20 mmol/l, występowały częściej w grupie IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji.</p> <p>W czasie 8 tygodni leczenia średnia bezwzględna zmiana masy ciała i zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku była większa wśród chorych stosujących IWA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie. W odniesieniu do zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku oraz bezwzględnej zmiany BMI w czasie 8 tyg. badania <i>KONNECTION</i> również odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść IWA. Średnia bezwzględna zmiana wzrostu i zmiana wartości współczynnika</p>

		<p>z-score dla stosunku wzrostu i wieku była większa wśród chorych stosujących IWA niż w grupie PLC, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Według danych przedstawionych w publikacji <i>EMA 2014</i> może być to spowodowane krótkim czasem trwania leczenia w badaniu <i>KONNECTION</i> (jedynie 8 tygodni) oraz faktem, iż w badaniu większość populacji stanowiły osoby dorosłe (≥ 18 lat).</p> <p>W czasie 8 tygodni leczenia średnia zmiana stężenia mediatorów stanu zapalnego we krwi (tj. leukocytów, CRP, immunoglobulin i interleukiny-8) była większa w grupie IWA niż w grupie PLC. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano w przypadku zmiany stężenia leukocytów, interleukiny-8 i CRP (dane po transformacji logarytmicznej) oraz immunoglobulin (dane z i bez transformacji).</p> <p>Wskaźnik zaostrzenia objawów płucnych występował w badaniu z porównywalną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie). Również zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji i wymagające podania dożylnych antybiotyków występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Średni czas trwania zaostrzeń objawów płucnych w badaniu <i>KONNECTION</i> był dłuższy w grupie PLC niż IWA, ale różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.</p>
Ocena skuteczności IWA (badania jednoramienne eksperymentalne)		
<i>KIWI</i>	Chorzy w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR	<p>Od 2. tygodnia badania obserwowano stopniowy spadek stężenia chlorków w pocie, utrzymujący się aż do 24. tygodnia badania. Redukcję stężenia chlorków w pocie obserwowano w każdej z analizowanych grup (tj. chorych stosujących IWA w dawce 50 mg co 12 godzin (IWA 50) lub 75 mg co 12 godzin (IWA 75) i/lub dla chorych z obu podgrup łącznie (IWA 50 + IWA 75)), a zmiany te były znamienne statystycznie względem wartości początkowych.</p> <p>W czasie 24 tygodni badania <i>KIWI</i>, odnotowano znamienne statystycznie (według p-wartości określonych przez autorów publikacji) wzrost względem wartości początkowych dla bezwzględnej zmiany wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku, odpowiednio o 0,2 i 0,4 punkty. Jak wskazali autorzy badania <i>KIWI</i>, wzrost wyniku z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz dla bezwzględnej oceny masy ciała wyrażonej w kg odnotowano już w 2. tygodniu badania i utrzymywał się on aż do 24. tygodnia. Z kolei, wzrost wyniku z-score dla stosunku BMI i wieku oraz dla bezwzględnej oceny BMI wyrażonej w kg/m^2 obserwowano już w 4. tygodniu badania. W czasie 24 tygodni okresu obserwacji zaobserwowano wzrost bezwzględnej wartości BMI o $0,32 \text{ kg/m}^2$. Natomiast bezwzględna zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku wynosiła $-0,01$. W obu podgrupach chorych stosujących IWA w dawce 50 lub 75 mg co 12 godzin zaobserwowano podobną poprawę wyniku z-score dla stosunku masy ciała i wieku oraz BMI i wieku oraz dla bezwzględnych zmian tych wartości wyrażonych w kg i kg/m^2.</p> <p>Ogółem, zaostrzenia objawów płucnych obserwowano u 44,1% chorych z obu podgrup, 20,0% chorych stosujących IWA w dawce 50 mg oraz u 54,2% chorych leczonych IWA w dawce 75 mg. Infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych obserwowano u mniej niż 17% chorych w każdej z podgrup. Z kolei, zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji lub dożylnej antybiotykoterapii wystąpiły nie częściej niż u 2 chorych ogółem.</p>
<i>ARRIVAL</i>	Chorzy w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR	<p>Od 2. tygodnia badania <i>ARRIVAL</i> odnotowywano obniżenie stężenia chlorków w pocie u chorych stosujących IWA. Po 24 tygodniach terapii stężenie chlorków w pocie u dzieci, dla których dostępne były dane obniżyło się o $73,5 \text{ mmol/l}$ (średnia). Po 24 tygodniach leczenia średnie stężenie chlorków w pocie w badaniu <i>ARRIVAL</i> wynosiło około 34 mmol/l. Indeks klirensu płucnego oceniono w badaniu tylko u 1 chorego u którego to wykazano poprawę tego</p>

		<p>wskaźnika o 0,41 j. względem wartości początkowej po 24 tygodniach leczenia. Po 24 tygodniach leczenia u dzieci uczestniczących w badaniu <i>ARRIVAL</i> odnotowano wzrost wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, długości ciała i wieku oraz dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku.</p> <p>W badaniu <i>ARRIVAL</i> obserwowano także poprawę w zakresie parametrów funkcjonowania trzustki. Zmiana stężenia elastazy-1 w stolcu względem wartości początkowych wynosiła 164,7 µg/g (średnia). Wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu obserwowano od 2. tygodnia leczenia i utrzymywał się on do tygodnia 24. Redukcja stężenia trypsynogenu względem wartości początkowych również była obserwowana już od 2. tygodnia badania i wynosiła średnio 647,1 ng/ml po 24 tygodniach leczenia, co oznacza poprawę o 56%.</p> <p>W zależności od zastosowanej definicji zaostrzenia objawów płucnych wystąpiły w badaniu <i>ARRIVAL</i> u 42,1% lub u 26,3% chorych. W badaniu nie odnotowano istotnych klinicznie zmian mikrobiologicznych względem wartości początkowych.</p>
<p>Ocena skuteczności IWA (wyniki dla fazy przedłużonej badań randomizowanych i badań jednoramiennych eksperymentalnych)</p>		
<p><i>PERSIST</i> – wyniki dla fazy przedłużonej badań <i>STRIVE</i> i <i>ENVISION</i></p>	<p>Chorzy w wieku ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>Wśród chorych z badania <i>STRIVE</i>, którzy otrzymywali IWA przez 144 tygodnie, bezwzględna zmiana w zakresie oceny objawów ze strony układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R była porównywalna w 48. tygodniu i po zakończeniu badania <i>PERSIST</i> (odpowiednio 6,4 i 6,8 punktów). Jednakże wśród chorych, którzy otrzymywali PLC w badaniu <i>STRIVE</i>, po 96 tygodniach leczenia IWA zaobserwowano znaczny wzrost wyniku w zakresie domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (9,8 punktów). Wśród dzieci, które otrzymały PLC w badaniu <i>ENVISION</i>, bezwzględna zmiana wyniku w zakresie oceny objawów ze strony układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R po 96 tygodniach leczenia IWA wyniosła 10,8 punktów, a u chorych stosujących IWA – 10,6 punktów po 144 tygodniach leczenia. Większość obserwowanych zmian była istotna klinicznie.</p> <p>Wśród chorych, którzy otrzymali IWA w badaniu <i>STRIVE</i>, bezwzględny wzrost średniej ppFEV1 obserwowano już w 15. dniu badania <i>STRIVE</i>, a w 48. tygodniu tego badania, bezwzględna zmiana ppFEV1 wyniosła 9,4 punktów procentowych. U tych chorych odpowiedź na IWA utrzymywała się przez dodatkowe 96 tygodni badania <i>PERSIST</i>, łącznie przez 144 tygodnie leczenia (bezwzględna zmiana ppFEV1 po 144 tygodniach terapii IWA wynosiła 9,4 punktów procentowych). Wśród chorych z grupy PLC, po rozpoczęciu terapii IWA w badaniu <i>PERSIST</i>, poprawa wartości ppFEV1 była porównywalna do wartości odnotowanych u chorych leczonych IWA w badaniu <i>STRIVE</i> (bezwzględna zmiana ppFEV1 w 48. tygodniu badania <i>PERSIST</i> wynosiła 9,4 punktów procentowych). Poprawa ppFEV1 utrzymywała się przez 96 tygodni badania <i>PERSIST</i>, a wzrost bezwzględnej zmiany ppFEV1 w tym czasie wynosił 9,5 punktów procentowych. Wśród dzieci, które otrzymały IWA w badaniu <i>ENVISION</i>, zaobserwowano bezwzględną zmianę ppFEV1 o 10,2 punkty procentowe w 48. tygodniu badania <i>ENVISION</i>. Poprawa ta utrzymywała się przez dodatkowe 96 tygodni leczenia IWA w badaniu <i>PERSIST</i> (bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 po 144 tygodniach terapii IWA wynosiła 10,3 punktów procentowych). Wśród dzieci, które otrzymały PLC w badaniu <i>ENVISION</i>, całkowita zmiana ppFEV1 po 96 tygodniach leczenia IWA w badaniu <i>PERSIST</i> wyniosła 10,5% punktów. Obserwowane w badaniu zmiany można uznać za istotne klinicznie.</p> <p>Wśród chorych początkowo stosujących IWA, przyrost masy ciała odnotowany podczas badania <i>STRIVE</i> utrzymywał się przez kolejne 96 tygodni badania <i>PERSIST</i>. Z kolei, chorzy początkowo stosujący PLC wykazali minimalne zmiany masy ciała podczas badania <i>STRIVE</i>. Jednak po rozpoczęciu leczenia IWA w badaniu <i>PERSIST</i> u chorych tych</p>

		<p>zaobserwowano podobny wzrost masy ciała, jak odnotowany w grupie IWA podczas badania <i>STRIVE</i>. Efekt ten utrzymywał się przez 96 tygodni terapii IWA (bezwzględna zmiana masy ciała w tygodniu 96. w badaniu <i>PERSIST</i> wynosiła 3,0 kg w porównaniu z 3,7 kg po 96 tygodniach leczenia IWA w grupie IWA → IWA). U dzieci stosujących IWA w badaniu <i>ENVISION</i>, przyrost masy ciała zaobserwowany w badaniu pierwotnym utrzymywał się przez pozostałe 96 tygodni terapii IWA w badaniu <i>PERSIST</i>. Chorzy pierwotnie przypisani do grupy PLC, którym podawano IWA w badaniu <i>PERSIST</i>, wykazali podobny wzrost masy ciała do tego odnotowanego w grupie IWA. Odnotowano także wzrost przyrostu masy ciała po rozpoczęciu leczenia IWA podobny do obserwowanego w grupie IWA w czasie badania <i>ENVISION</i>. Zmiany w BMI postępowały podobnie do poprawy obserwowanej dla masy ciała.</p> <p>Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych u chorych stosujących IWA (niezależnie od wcześniejszej terapii IWA/PLC) z badania <i>STRIVE</i> wzrosła od 1. dnia badania <i>PERSIST</i> do 96. tygodnia z 29,9% w dniu 1. do tygodnia 48. do 42,4% w tygodniach 48.-96., utrzymując się na stałym poziomie u chorych kontynuujących terapię IWA od 96. aż do 144 tygodnia badania (42,9%). Z kolei, w badaniu <i>ENVISION</i> zaobserwowano odmienny trend. U chorych przyjmujących IWA w badaniu <i>PERSIST</i> w czasie od 1. dnia do 48. tygodnia badania odsetek chorych z zaostrzeniami objawów płucnych wynosił 18,8%, ulegając redukcji do 16,7% w tygodniach 48.-96. aż do 3,8% u chorych stosujących IWA od 96. do 144. tygodnia.</p>
<p>Wyniki dla fazy przedłużonej badania <i>KONNECTION</i></p>	<p>Chorzy w wieku ≥6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D</p>	<p>Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA średnia zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wszystkie wersje kwestionariusza) wynosiła 11,4%. Zmiana ta była istotna klinicznie.</p> <p>Średnia zmiana ppFEV1 wynosiła 13,5 punktów procentowych i można ją uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA w badaniu <i>KONNECTION</i> średnia zmiana stężenia chlorków w pocie wynosiła 59,2 mmol/l, a średnia zmiana BMI wynosiła 1,4 kg/m².</p>
<p><i>KLIMB</i> – wyniki dla fazy przedłużonej badania <i>KIWI</i></p>	<p>Chorzy w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR</p>	<p>W badaniu <i>KLIMB</i> u chorych stosujących IWA przez 84 tygodnie odnotowano obniżenie stężenia chlorków w pocie. Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania <i>KIWI</i>, wynosiła w badaniu <i>KLIMB</i> 54,7 mmol/l i według informacji podanej przez autorów badania zmiana ta była istotna statystycznie (p<0,0001).</p> <p>W badaniu odnotowano także wzrost wskaźnika z-score dla masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania <i>KIWI</i>. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana wskaźnika z-score dla BMI była istotna statystycznie.</p> <p>W badaniu <i>KLIMB</i> w czasie 84 tygodni obserwacji chorych odnotowano wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu średnio o 56,8 µg/g, ale jak wskazali autorzy badania zmiana ta nie była istotna statystycznie. W porównaniu do wartości początkowej definiowanej jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w części B badania <i>KIWI</i>, średni wzrost stężenia elastazy-1 w stolcu wynosił 128,8 µg/g i zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zmiana była istotna statystycznie (p=0,0050). W badaniu <i>KLIMB</i> odnotowano także zmniejszenie stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu, co wskazuje na zmniejszenie stanu zapalnego trzustki.</p>
<p>Ocena skuteczności IWA (badania jednoramienne obserwacyjne)</p>		

<p>GOAL</p>	<p>Chorzy ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>W badaniu GOAL w czasie 6 miesięcy terapii zaobserwowano znamienne statystycznie (według p-wartości wskazanej w publikacji) i klinicznie wzrost jakości życia ocenianej za pomocą wyniku otrzymanego w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R (średnia zmiana wyniku wynosiła 7,4 punktów). W badaniu GOAL w czasie 6 miesięcy terapii IWA zaobserwowano znamienne statystycznie (według p-wartości wskazanej w publikacji) poprawę jakości życia ocenianej za pomocą wyniku kwestionariusza CFRSD. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła 9,0 punktów. W czasie 6 miesięcy terapii IWA zaobserwowano także istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej za pomocą wyniku testu SNOT-20. Średnia bezwzględna zmiana wyniku testu SNOT-20 względem wartości początkowych wynosiła 0,24 punktu. Według danych przedstawionych w publikacji <i>McCormick 2018</i> zmiana wyniku testu SNOT-20 zaobserwowana w domenach dotyczących problemów z nosem i zatokami oraz samopoczucia psychicznego była istotna statystycznie.</p> <p>W czasie 6 miesięcy leczenia w badaniu GOAL odnotowano wzrost wartości ppFEV1 średnio o 6,7 punktów procentowych względem wartości początkowych (bezwzględna zmiana). Zmiana ta była statystycznie (według p-wartości podanej w publikacji) i istotna klinicznie (MCID ≥5 punktów procentowych). W badaniu odnotowano także wzrost wartości ppFVC średnio o 6,2 punktów procentowych względem wartości początkowych (bezwzględna zmiana). Odnotowano także istotną redukcję stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych o 53,8 meq/l (średnia) w trakcie 6 miesięcy trwania badania GOAL. Według autorów publikacji, poprawę stężenia chlorków w pocie można było wykryć już począwszy od 1. miesiąca badania. W czasie 6 miesięcy badania GOAL zaobserwowano znamienne statystycznie (według p-wartości podanej w publikacji) wzrost BMI i masy ciała w porównaniu do wartości początkowych.</p> <p>W czasie pierwszych 6 mies. terapii IWA co najmniej jedną hospitalizację odnotowano u 12 (8,2%) ze 146 chorych, a w czasie kolejnych 6 mies. terapii IWA (od 6. do 12. mies.) u 11 (9,2%) ze 120 chorych. Odsetek chorych, którzy zostali poddani hospitalizacji w czasie 6 mies. po zastosowaniu IWA zmniejszył się istotnie o 19,1% w porównaniu z odsetkiem oznaczonym w czasie 6 mies. przed zastosowaniem IWA (p<0,001). Po zastosowaniu IWA, częstość występowania przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu <i>P. aeruginosa</i> uległa zmniejszeniu. W czasie pierwszych 6 mies. terapii IWA izolat odnotowano u 41 (33,6%) ze 122 chorych, a w czasie kolejnych 6 mies. terapii IWA (od 6. do 12. mies.) u 38 (35,2%) ze 108 chorych. Odsetek chorych, u których zanotowano występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego pozytywnego izolatu <i>P. aeruginosa</i> w czasie 6 mies. po zastosowaniu IWA zmniejszył się istotnie o 18,8% w porównaniu z odsetkiem oznaczonym w czasie 6 mies. przed zastosowaniem IWA (p=0,003).</p>
<p>Taylor-Cousar 2016</p>	<p>Chorzy ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>W czasie 24 tygodni okresu obserwacji odnotowano wzrost wartości ppFEV1 o 5,5 punktów procentowych (bezwzględna zmiana, dla zmiany względnej było to 18,9 punktów procentowych). Zmiana ta była istotna klinicznie. Ponadto, zaobserwowano wzrost wartości FEV1 wyrażonej w litrach o 0,19 l oraz wartości FEF_{25-75%} o 0,09 l/s.</p> <p>W czasie 24 tygodni, począwszy od 2. tygodnia badania zaobserwowano poprawę odnośnie masy ciała. Wzrost wynosił średnio 3,3 kg.</p> <p>Ogółem, zaostrzenia objawów płucnych zdefiniowane przez badacza wystąpiły u 45,5% chorych. Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji odnotowano u 22,7%, a zaostrzenia objawów płucnych wymagające dożylniej antybiotykoterapii zaobserwowano u 27,3% chorych.</p>

<p>CORK i Hubert 2018 – ocena długoterminowa</p>	<p>Chorzy ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>W badaniu <i>CORK</i>, w czasie 52 tygodni zaobserwowano znamiennej statystycznie wzrost jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza CFQ-R dla nastolatków i dorosłych o 17,5 punktów w domenie oceniającej objawy ze strony układu oddechowego oraz o 22,63 punkty w domenie oceniającej masę ciała. W przypadku wersji kwestionariusza dla opiekunów i rodziców, istotną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano dla domeny dotyczącej wyglądu ciała (wzrost o 13,73 punkty) i masy ciała (wzrost o 21,76 punktów). W przypadku oceny objawów ze strony układu oddechowego, zmianę tę można uznać za istotną klinicznie.</p> <p>W badaniu <i>Hubert 2018</i> odnotowano istotny statystycznie i klinicznie wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych (populacja ogółem) zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach terapii. W przypadku analizy w podgrupach największą odpowiedź wykazano według danych przedstawionych przez autorów badania w grupie nastolatków. W podgrupie chorych od 6. do 12. roku życia zmiana ppFEV1 zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach leczenia nie była istotna statystycznie. W przypadku osób dorosłych istotną statystycznie zmianę odnotowano jedynie po 52 tygodniach terapii IWA. W czasie roku badania <i>CORK</i> odnotowano istotną statystycznie poprawę FEV1 względem wartości początkowych o 10,3 procent wartości należnej.</p> <p>Odnotowano redukcję stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych o 58 mmol/l w trakcie roku trwania badania <i>CORK</i>. Zmiana ta była znamiennej statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów badania). Według danych przedstawionych przez autorów badania <i>CORK</i>, stężenie chlorków w pocie wynoszące <60 mmol/l (kryterium diagnostyczne CF) w czasie 52 tygodni terapii IWA odnotowano u ok. 83% chorych. Jak wskazali autorzy badania <i>Hubert 2018</i> stężenie chlorków w pocie po rozpoczęciu terapii IWA obniżyło się istotnie statystycznie (p-wartość <0,001).</p> <p>W czasie roku badania <i>CORK</i> zaobserwowano znamiennej statystycznie wzrost BMI o 1,2 kg/m² w porównaniu do wartości początkowych. W badaniu <i>Hubert 2018</i> odnotowano istotny statystycznie (względem wartości początkowych) wzrost masy ciała, BMI i współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku BMI i wieku, zarówno po pierwszych 52 tygodniach terapii jak i po 104 tygodniach terapii IWA.</p> <p>Wydolność fizyczna w badaniu <i>CORK</i>, oceniana na podstawie zmodyfikowanego wahadłowego testu chodu, uległa znaczącej poprawie o 109 m w czasie roku trwania badania.</p> <p>Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania <i>CORK</i>, po roku terapii IWA stwierdzono 30% (68%-53%) redukcję względnej proporcji bakterii ze szczepu <i>Pseudomonas</i>. Z kolei, wzrost liczby bakterii w zakresie od 19% do 80% odnotowano w przypadku szczepów <i>Streptococcus</i>, <i>Rothia</i>, <i>Haemophilus</i> i <i>Prevotella</i>.</p> <p>Według danych przedstawionych przez autorów badania <i>Hubert 2018</i>, zmiany dot. obecności bakterii w układzie oddechowym względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia IWA nie były istotne statystycznie. Po kolejnym roku terapii wykazano zmianę istotną statystycznie (p<0,001). Po 52 i 104 tygodniach terapii IWA częstość występowania zakażenia bakteriami ze szczepu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> wynosiła odpowiednio 33,3% i 41,3% i w obu przypadkach zmiana częstości występowania zakażenia względem wartości początkowych była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła odpowiednio 0,0005 i 0,039). Częstość występowania zakażenia bakteriami ze szczepu <i>Staphylococcus aureus</i> wynosiła po pierwszych 52 i 104 tygodniach terapii IWA odpowiednio 57,4% oraz 58,7% i również w tym przypadku zmiana częstości występowania zakażenia względem wartości początkowych była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła odpowiednio 0,004 i 0,022).</p>
---	--	---

		<p>Po 52 tygodniach terapii IWA w badaniu <i>CORK</i>, odnotowano znamienne statystycznie redukcje w odniesieniu do następujących mediatorów stanu zapalnego: interleukina-6, interleukina-8, interleukina-10, interleukina-1β (dane po transformacji logarytmicznej; p-wartość zmiany p<0,01) oraz CRP (dane po transformacji logarytmicznej; p-wartość zmiany p=0,015). Nieistotną statystycznie redukcję odnotowano natomiast dla TNF-α (dane po transformacji logarytmicznej; p-wartość zmiany p=0,06).</p> <p>W czasie roku trwania badania <i>CORK</i> zaobserwowano 76% redukcję zaostreżeń objawów płucnych wymagających dożylniej antybiotykoterapii.</p> <p>W badaniu <i>CORK</i> u chorych leczonych IWA wykazano znaczące średnie zmniejszenie całkowitego wyniku w skali Bhalla (p<0,01), zgrubień okołoskrzelowych (p = 0,035) i obecności korków śluzowych (p<0,01). Nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w nasileniu i rozległości rozstrzeń oskrzeli, bulli rozedmowych, rozedmy płuc, obecności torbieli lub ropni oraz zwiększenia zasięgu zmian oskrzelowych (rozstrzenie/korki śluzowe – generacja oskrzeli). W przypadku badania <i>Hubert 2018</i> nie odnotowano znaczących zmian w zakresie zmiany wartości współczynnika z-score dla odcinka łądźwiowego kręgosłupa.</p> <p>Po pierwszym roku terapii IWA nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany w zakresie liczby wizyt ambulatoryjnych/rok w badaniu <i>Hubert 2018</i>. Po 2 latach terapii liczba wizyt ambulatoryjnych obniżyła do 4,9 wizyt na rok i zmiana względem wartości początkowej według p-wartości wskazanej przez autorów badania była istotna statystycznie. Istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych nie odnotowano w badaniu <i>Hubert 2018</i> w przypadku zmiany średniej liczby hospitalizacji/rok oraz zmiany średniej liczby dni hospitalizacji/rok, zarówno w przypadku oceny po 52 tygodniach terapii IWA jak i po 104 tygodniach leczenia.</p> <p>Jak wskazują autorzy badania <i>Hubert 2018</i>, zarówno po 52 tygodniach terapii IWA, jak i po 104 tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie zmianę średniej liczby cykli dożylnych antybiotyków/rok oraz zmiany średniej liczby dni cykli dożylnych antybiotyków/rok względem wartości początkowych. Istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych nie odnotowano natomiast w badaniu <i>Hubert 2018</i> w przypadku zmiany średniej liczby cykli doustnych antybiotyków/rok oraz zmiany średniej liczby dni cykli doustnych antybiotyków/rok, zarówno w przypadku oceny po 52 tygodniach terapii IWA jak i po 104 tygodniach leczenia.</p> <p>Jak podają autorzy badania <i>Hubert 2018</i>, częstość stosowania przez chorych azytromycyny w czasie pierwszego i drugiego roku stosowania IWA malała. Częstości stosowania dornazy alfa i doustnych suplementów malały tylko w czasie drugiego roku terapii. Roztwór hipertoniczny soli fizjologicznej był rzadziej przepisywany po rozpoczęciu terapii IWA, ale zmiana względem wartości początkowych nie była istotna statystycznie. Częstość stosowania przez chorych wziewnych leków rozszerzających ostrzela i kortykosteroidów malała w drugim roku terapii IWA. Nie odnotowano różnic w zakresie częstości stosowania względem wartości początkowych w przypadku wziewnych antybiotyków i enzymów trzustkowych.</p>
<p><i>Kirwan 2019</i> – ocena długoterminowa</p>	<p>Chorzy ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>Według danych przedstawionych w publikacji <i>Kirwan 2019</i> w grupie chorych w wieku poniżej 12 la w czasie 36 miesięcy terapii IWA, odnotowano istotną poprawę wartości ppFEV1, średnio o 2,26% w przeliczeniu na 1 rok. W grupie chorych w wieku od 12 do poniżej 18 lat po rozpoczęciu terapii IWA odnotowano poprawę wartości ppFEV1 i w czasie kolejnych 36 miesięcy trwania terapii IWA nie odnotowano istotnego obniżenia funkcji płuc w tej grupie wiekowej. W przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat wartość ppFEV1 uległa początkowo poprawie po zastosowaniu IWA.</p>

		<p>W czasie kolejnych 36 miesięcy terapii wartość ppFEV1 obniżyła się istotnie, średnio o 1,74% w przeliczeniu na 1 rok⁶².</p> <p>W czasie 36 miesięcy stosowania IWA, bezwzględny wzrost wartości BMI w przeliczeniu na 1 rok wyniósł u dorosłych chorych stosujących IWA 0,28 kg/m². Zmiana ta była znamienna statystycznie (zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania). Dla chorych w wieku poniżej 18 r.ż. w badaniu analizowano wartość BMI z-score. Po rozpoczęciu terapii IWA u chorych wykazano poprawę wskaźnika BMI z-score. W czasie 36 miesięcy terapii IWA, początkowa poprawa wartości BMI z-score została utrzymana (nie odnotowano istotnego obniżenia tego wskaźnika w tym okresie).</p> <p>W badaniu <i>Kirwan 2019</i> w czasie 36 miesięcy stosowania terapii IWA odnotowano redukcję w zakresie liczby stosowanych antybiotyków. W trzecim roku terapii IWA średnia liczba stosowanych antybiotyków/rok wynosiła 0,38 i 1,33 odpowiednio dla antybiotyków dożylnych i doustnych. Odnotowano także redukcję w zakresie czasu trwania antybiotykoterapii. W czasie 3 lat przed rozpoczęciem terapii IWA czas trwania leczenia z zastosowaniem antybiotyków dożylnych wynosił średnio od 7,2 do 9,4 dni/rok. W przypadku antybiotyków doustnych czas ten wynosił średnio od 28,6 do 38,0 dni/rok. W trzecim roku terapii IWA średni czas trwania antybiotykoterapii doustnej i dożylnej wynosił odpowiednio 5,7 i 19,1 dni.</p> <p>W badaniu <i>Kirwan 2019</i> w czasie 36 miesięcy stosowania terapii IWA odnotowano redukcję w zakresie liczby hospitalizacji. W czasie 3 lat przed rozpoczęciem terapii IWA liczba hospitalizacji wynosiła średnio od 0,38 do 0,49 w ciągu roku. W czasie 36 miesięcy stosowania IWA średnia liczba hospitalizacji/rok wynosiła od 0,25 do 0,31. Odnotowano również redukcję czasu trwania hospitalizacji u chorych po zastosowaniu IWA. W trzecim roku stosowania IWA średni czas trwania hospitalizacji wynosił 3,9 dni.</p>
Ocena bezpieczeństwa IWA względem PLC (badania randomizowane)		
ENVISION	<p>Chorzy w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>W czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu. Nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych ze stosowaniem IWA w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych (badania chemiczne surowicy krwi, hematologia, badania krzepliwości krwi, badania czynnościowe wątroby, analiza moczu), oceny parametrów życiowych, badania elektrokardiograficznego (pomiar cyfrowy i ambulatoryjny), czy badań fizykalnych.</p> <p>W czasie 48 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u nielicznych chorych stosujących IWA. (ok. 19% chorych) lub PLC (ok. 23% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.</p> <p>Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych z grupy IWA, oraz u 96,2% chorych z grupy PLC. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku występowały częściej w grupie PLC (11,5% chorych) niż</p>

⁶² Należy zauważyć, iż u chorych w wieku ≥18 lat choroba trwała dłużej i mogła być bardziej zaawansowana niż w przypadku osób w wieku od 12. do poniżej 18 lat, więc spowolnienie obniżenia funkcji płuc w przypadku tych chorych może być trudne

		<p>IWA (3,8% chorych). Ponadto, u 1 chorego stosującego PLC odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.</p> <p>W porównaniu z grupą PLC, u chorych stosujących IWA rzadziej obserwowano kaszel, kaszel mokry, wymioty, rzęzenia oraz spadek wyników w testach czynnościowych płuc (różnica między grupami wynosiła $\geq 5\%$). Z kolei, w grupie IWA częściej niż w grupie PLC występowały ból jamy ustnej i gardła, ból głowy, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, biegunka oraz wzrost liczby eozynofili we krwi.</p>
<p>STRIVE</p>	<p>Chorzy w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>W badaniu <i>STRIVE</i> nie odnotowano zgonów w żadnej z grup. W czasie 48 tygodni nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych ze stosowaniem IWA w odniesieniu do wyników testów laboratoryjnych (badania chemiczne surowicy krwi, hematologia, badania krzepliwości krwi, analiza moczu), oceny parametrów życiowych, badania elektrokardiograficznego (pomiar cyfrowy i ambulatoryjny), czy badań fizykalnych.</p> <p>W czasie 48 tygodni badania <i>STRIVE</i> ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zaostrzenia objawów płucnych obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie PLC niż IWA. Krwiopłucie oraz hipoglikemię odnotowano u pojedynczych chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.</p> <p>Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano z podobną częstością w obu grupach (u 98,8% chorych z grupy IWA oraz u wszystkich chorych z grupy PLC). Podobnie, różnic istotnych statystycznie między grupami nie odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania leku oraz prowadzących do stałego zaprzestania stosowania leku. Znamienne statystycznie częściej w grupie IWA niż w grupie PLC obserwowano zawroty głowy oraz wysypkę. Z kolei, istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących PLC niż IWA występowały zaostrzenia objawów płucnych oraz spadek wyników w testach czynnościowych płuc. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.</p>
<p>KONNECTION (cz. 1. badania)</p>	<p>Chorzy w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D</p>	<p>W badaniu <i>KONNECTION</i> w czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych/ zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu <i>KONNECTION</i> również wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie).</p> <p>Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu <i>KONNECTION</i> wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie). U większości chorych odnotowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych raportowanych w badaniu kategorii zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiły zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, które odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w obu grupach należały zakażenia, zaburzenia oddechowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.</p> <p>Średnia zmiana aktywności AIAT i stężenia bilirubiny całkowitej była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. Zmiana stężenia gamma-glutamylu transferazy była zaś znamienne statystycznie większa w grupie</p>

		PLC niż w grupie IWA. W przypadku pozostałych ocenianych parametrów funkcjonowania wątroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.
Ocena bezpieczeństwa IWA (badania jednoramienne eksperymentalne)		
KIWI	Chorzy w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR	<p>W badaniu <i>KIWI</i> nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.</p> <p>W trakcie badania odnotowano tylko 1 ciężkie działanie niepożądane, był to wzrost aktywności transaminaz u 1 chorego przyjmującego IWA w dawce 50 mg. Miało ono ciężki stopień nasilenia (≥ 3), wystąpiło w 18. dniu badania i było przyczyną wycofania się chorego z badania.</p> <p>Ogółem, działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem odnotowano u ok. 32% chorych łącznie – u 8 chorych z grupy IWA 75 oraz u 3 chorych z grupy IWA 50. U 2 chorych (po 1 z obu podgrup) odnotowano działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku, a u 1 chorego stosującego IWA w dawce 50 mg wystąpiło działanie niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku. Oprócz wysypki, którą odnotowano u 2 chorych z podgrupy IWA 75, pozostałe działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem wystąpiły u pojedynczych chorych.</p> <p>Ogółem, w czasie 24 tygodni badania <i>KIWI</i> ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 6 chorych (po 3 chorych z podgrupy IWA 50 i IWA 75). U dwóch chorych, obu otrzymujących IWA w dawce 50 mg, odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (≥ 3. stopnia) – wzrost aktywności transaminaz oraz posocznica związana z wyrobem medycznym. Ostatecznie, wzrost aktywności enzymów wątrobowych uznano za zdarzenie związane ze stosowaniem badanego leku (ciężkie działanie niepożądane) i było ono przyczyną wycofania się chorego z badania.</p> <p>Ogółem zdarzenia niepożądane odnotowano u 97,1% chorych z obu podgrup – u wszystkich chorych przyjmujących IWA w dawce 50 mg oraz u 95,8% chorych stosujących IWA w dawce 75 mg. Najczęściej występowały zdarzenia o charakterze zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub związanych z układem oddechowym. Większość z nich, jak wskazują autorzy badania, miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i występowała z podobną częstością w obu podgrupach. Jak podają autorzy badania, u żadnego z chorych nie odnotowano nowych przypadków wystąpienia zaćmy, zmętnienia soczewek, ani innych istotnych klinicznie wyników badań chemicznych krwi, badań hematologicznych lub badania elektrokardiograficznego. Nie zaobserwowano także znamiennych wzrostów stężenia bilirubiny, fosfatazy zasadowej lub gamma-glutamyl transferazy, a także objawów klinicznych związanych z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby. Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji <i>EMA 2015</i>, w grupie IWA 50 u 1 (10,0%) chorego odnotowano aktywność AspAT >8 x GGN. Natomiast w grupie IWA 75 u 1 (4,2%) chorego zaobserwowano aktywność AspAT >5 do ≤ 8 x GGN.</p>
ARRIVAL	Chorzy w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR	<p>W badaniu <i>ARRIVAL</i> nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane wystąpiły u 7 (36,8%) chorych stosujących IWA, a ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu łącznie u 2 (10,5%) chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 18 (94,7%) chorych uczestniczących w badaniu <i>ARRIVAL</i>. Jak wskazują autorzy badania w większości miały one jednak łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i nie były one lub było mało prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. Najczęściej w badaniu występowały kaszel (73,7% chorych), gorączka i wzrost aktywności AspAT $>GN$ (po 36,8%</p>

		<p>chorych) oraz wyciek z nosa i wzrost aktywności AIAT >GGN (po 31,6%) chorych. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły u 2 (10,5%) chorych.</p> <p>Po 24 tygodniach leczenia stężenie lipazy obniżyło się u 94,4% dzieci, a stężenie amylazy u 88,9%. U żadnego z dzieci nie odnotowano wzrostu stężenia lipazy lub amylazy względem wartości początkowych. Po 24 tygodniach leczenia, średnie stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny wynosiło odpowiednio około 25, 42 i 5 j./l.</p>
Ocena bezpieczeństwa IWA (wyniki dla fazy przedłużonej badań randomizowanych i badań jednoramiennych eksperymentalnych)		
PERSIST – wyniki dla fazy przedłużonej badań STRIVE i ENVISION	Chorzy w wieku ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR	<p>Ogółem, w trakcie trwania badania <i>PERSIST</i> odnotowano po 1 zgonie w grupie PLC → IWA oraz IWA → IWA u chorych z badania <i>STRIVE</i>. Zgodnie z opinią lekarza prowadzącego, zgony były uznane mało prawdopodobnie związane z badanym lekiem (samobójstwo) i niezwiązane z badanym lekiem (zaostrenia objawów płucnych). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 21,3% chorych w maksymalnym okresie obserwacji (96. tyg.) dla grupy PLC → IWA oraz u 24,3% chorych z grupy IWA → IWA aż do 144. tyg. badania. Jak podali autorzy badania <i>PERSIST</i>, najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zaostrenia objawów płucnych i krwioplucie u chorych z badania <i>STRIVE</i> i zaostrenia objawów płucnych, zmniejszenie parametrów czynnościowych płuc oraz ból brzucha u chorych z badania <i>ENVISION</i>.</p> <p>Ogółem, aż do 96./144. tygodnia okresu obserwacji w badaniu <i>PERSIST</i>, zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 90% chorych stosujących pierwotnie PLC/IWA w badaniu <i>STRIVE/ENVISION</i>. Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego zaprzestania stosowania leku odnotowano w trakcie badania <i>PERSIST</i> u 2 nastolatków/chorych dorosłych (depresja i niedoczynność kory nadnerczy) z badania <i>STRIVE</i> i u 1 chorego z badania <i>ENVISION</i> (wzrost aktywności AIAT). Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała w czasie trwania badania. Podczas każdego z trzech 48-tygodniowych okresów (wcześniejsze badania <i>STRIVE/ENVISION</i> i kolejne dwa 48-tygodniowe okresy obserwacji w badaniu <i>PERSIST</i>) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaostrenia objawów płucnych, kaszel i zakażenie górnych dróg oddechowych.</p> <p>Jak wskazują autorzy badania <i>PERSIST</i>, średnie wartości aktywności aminotransferaz wątrobowych mieściły się w zakresie normy podczas wszystkich wizyt w badaniu <i>PERSIST</i> aż do tygodnia 96.</p>
Wyniki dla fazy przedłużonej badania KONNECTION	Chorzy w wieku ≥6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D	<p>W czasie 16 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w badaniu <i>KONNECTION</i> jedynie u chorych zmieniających terapię IWA na PLC. U chorych wystąpiły zaostrenia płucne (2 przypadki) oraz odwodnienie, drgawki, zawroty głowy i zespół niedrożności w obrębie jelita krętego (po 1 przypadku). W czasie trwającej 16 tygodni, otwartej fazy przedłużonej badania <i>KONNECTION</i>, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 15 chorych (83,3%) zmieniających terapię PLC na IWA i u takiej samej liczby chorych zmieniających terapię IWA na PLC. Według autorów publikacji najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia oddechowe, zakażenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowano w badaniu zaostrenia płucne, kaszel i ból głowy (nie częściej niż u około 22% chorych).</p>
KLIMB – wyniki dla fazy przedłużonej badania KIWI	Chorzy w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR	<p>W czasie 84 tygodni obserwacji chorych w badaniu <i>KLIMB</i>, ciężkie działania niepożądane odnotowano jedynie u pojedynczych chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w badaniu ogółem u 11 (33,3%) chorych (odnotowano łącznie wystąpienie 21 zdarzeń). W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych</p>

		<p>u chorych stosujących IWA najczęściej występowały: zaostrzenie objawów płucnych prowadzące do hospitalizacji (18,2%), wzrost aktywności AIAT 8 razy powyżej GGN i wzrost aktywności AspAT 5 razy powyżej GGN (każde u 6,1% chorych). Pozostałe zdarzenia wystąpiły ogółem nie częściej niż u 3,0% chorych.</p> <p>W badaniu <i>KLIMB</i> zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem wystąpiły u wszystkich 33 chorych, w tym u 9 chorych stosujących IWA w dawce 50 mg i 24 chorych stosujących IWA w dawce 75 mg. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych uczestniczących w badaniu <i>KLIMB</i> najczęściej występowały: kaszel (72,7% chorych ogółem), wzrost aktywności AIAT lub AspAT w trakcie leczenia od 1 do 3 x powyżej GGN (48,5% chorych ogółem), wymioty i gorączka (każde u 39,4% chorych ogółem), zaostrzenie objawów płucnych i wzrost aktywności AIAT lub AspAT >3 razy powyżej GGN (każde u 30,3% chorych ogółem).</p>
Ocena bezpieczeństwa IWA (badanie jednoramienne obserwacyjne)		
<i>Taylor-Cousar 2016</i>	Chorzy ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR	<p>Ogółem w badaniu odnotowano 3 zgony. Przyczyną wszystkich zgonów były zaostrzenia objawów płucnych, niezwiązane (w opinii badacza) z badanym lekiem.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31,8% chorych. Wśród tych zdarzeń obserwowano: zaostrzenia objawów płucnych, odmę opłucnową, zakażenie górnych dróg oddechowych, krwioplucie, zapalenie żołądka i jelit, ostrą niewydolność oddechową, wtórną niewydolność kory nadnerczy, omdlenie, ból brzucha i nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądany były zaostrzenia objawów płucnych odnotowane u 22,7% chorych.</p> <p>W trakcie badania zdarzenia niepożądane odnotowano u 38 (86,4%) chorych. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane były zgodne z tymi, których wystąpienia można się było spodziewać u chorych z zaawansowaną chorobą płuc. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany były zaostrzenia objawów płucnych u 19 (43,2%) chorych. Dwóch chorych utracono z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>
<i>Hubert 2018 – ocena długoterminowa</i>	Chorzy ≥6 lat z mutacją G551D genu CFTR	<p>W badaniu <i>Hubert 2018</i> nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w czasie 104 tygodni terapii. W badaniu <i>Hubert 2018</i> nie odnotowano także żadnego przypadku przeszczepu płuc w czasie 104 tygodni terapii.</p> <p>Łącznie w badaniu odnotowano 34 zdarzenia niepożądane u 21 chorych. Część z nich wystąpiła krótko po rozpoczęciu terapii IWA i ustąpiła po kilku dniach tj. gorączka, zapalenie śluzówki nosa i gardła, nudności, ból brzucha, upośledzenie motoryki jelit, ból głowy, ból mięśni, zmęczenie i zapalenie jąder. Wśród zdarzeń niepożądanych utrzymujących dłużej niż miesiąc autorzy badania wymienili ból brzucha, wymioty, wysypkę lub wyprysk, ból w klatce piersiowej, depresję, ból stawów, astmę, migotanie przedsionków, przerost piersi i ból głowy. Terapia IWA została czasowo przerwana w badaniu <i>Hubert 2018</i> z powodu klinicznych objawów zapalenia wątroby, wysypki, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, bólu brzucha, wymiotów, bólu brzucha i depresji o ciężkim stopniu nasilenia lub niedostatecznego stosowania się chorych do zaleceń (3 chorych).</p> <p>W badaniu <i>Hubert 2018</i> wzrost aktywności AspAT ≤GGN po 52 i 104 tygodniach terapii odnotowano odpowiednio u około 96% i 92% chorych stosujących IWA, w tym wzrost aktywności >2 x GGN wystąpił u odpowiednio 1,9 i 2,1% chorych. Wzrost aktywności AIAT ≤GGN po 52 i 104 tygodniach terapii odnotowano odpowiednio u około 94% i 92% chorych stosujących IWA, w tym wzrost aktywności >2 x GGN wystąpił u odpowiednio 1,9 i 2,1% chorych.</p>

		<p>Częstości występowania niewydolności trzustki i cukrzycy związanej z mukowiscydozą w badaniu <i>Hubert 2018</i> pozostały na stałym poziomie w trakcie trwania badania. Stężenie hemoglobiny glikowanej nie zmieniło się istotnie statystycznie względem wartości początkowych w czasie trwania badania.</p>
<p>Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru względem BSC – dane z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru chorych na CF</p>		
<p><i>Bessonova 2018, Volkova 2019</i></p>	<p>Chorzy na CF</p>	<p>Według danych przedstawionych w publikacji <i>Bessonova 2018</i>, w podgrupie chorych z rejestru ze Stanów Zjednoczonych, średnia wartość ppFEV1 w czasie 3 lat wzrosła o 1,4 punkty procentowe w grupie IWA i spadła o 1,5 punktów procentowych w grupie chorych nieleczonych IWA, natomiast u chorych na CF z rejestru z Wielkiej Brytanii wzrost ten w czasie 2 lat w grupie IWA wyniósł 6,6 punktów procentowych, a spadek w grupie BSC wyniósł 5,3 punktów procentowych. Zmiany względem wartości początkowych wewnątrz grup oraz między grupami uznano za istotne statystycznie. Ponadto, różnice między grupami można uznać za istotne klinicznie.</p> <p>Dane przedstawione na podstawie publikacji <i>Volkova 2019</i> także wskazują, iż po odpowiednio 5 i 4 latach obserwacji, w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych i chorych z Wielkiej Brytanii funkcje płuc zostały lepiej zachowane w przypadku chorych stosujących IWA niż w przypadku grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść badanej interwencji.</p> <p>Wśród chorych z Wielkiej Brytanii, średnia zmiana BMI względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej IWA przez 4 lata niż w grupie otrzymującej BSC (zmiana ta wynosiła odpowiednio 1,9 kg/m² i 0,9 kg/m²). Także w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych średnia zmiana BMI względem wartości początkowych była większa w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 2,4 i 1,6 kg/m²), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych (poniżej i powyżej 18 r.ż.).</p> <p>Wśród chorych z Wielkiej Brytanii odnotowano niższą liczbę zgonów u chorych stosujących IWA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Przyczyną zgonu u wszystkich 3 chorych leczonych IWA były zaburzenia oddechowe / sercowo-oddechowe. U chorych ze Stanów Zjednoczonych, w 2014 r. odnotowano znamienne statystycznie mniejszą liczbę zgonów u chorych stosujących IWA w porównaniu z grupą kontrolną. Jak wskazują autorzy badania, najczęstszą przyczyną zgonu w grupie IWA były przyczyny oddechowe / sercowo-oddechowe (6 z 8 odnotowanych zgonów), co jest spójne z przyczynami występowania zgonów w ogólnej populacji chorych na CF. Autorzy badania wskazali ponadto, iż zgony najczęściej występowały u chorych w wieku >18 lat, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności płuc.</p> <p>W obu podgrupach (tj. chorych z Wielkiej Brytanii i chorych ze Stanów Zjednoczonych) odnotowano mniejszą liczbę przeszczepień narządów w grupie IWA niż w grupie kontrolnej. Różnica ta była znamienne statystycznie jedynie u chorych ze Stanów Zjednoczonych.</p> <p>Jak wskazano w publikacji <i>Bessonova 2018</i>, w 2014 r., po 104 tygodniach obserwacji podgrupy chorych z Wielkiej Brytanii oraz pod 156 tygodniach obserwacji chorych ze Stanów Zjednoczonych, zaostżenia objawów płucnych zaobserwowano u znamienne statystycznie niższej liczby chorych z grupy leczonej IWA niż u chorych nieleczonych tym lekiem. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji. Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji <i>Volkova 2019</i>, po 4 latach obserwacji u chorych z Wielkiej Brytanii stosujących IWA, częstość występowania zaostżeń płucnych była istotnie statystycznie niższa (32,8% chorych) niż w grupie kontrolnej (57,5% chorych). Także</p>

		<p>w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych, w przypadku grupy stosującej IWA częstość występowania zaostrzeń płucnych po 5 latach obserwacji była niższa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Niskie wartości parametru NNT (tj. odpowiednio 4 i 6) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.</p> <p>Oceny częstości występowania hospitalizacji z dowolnych przyczyn dokonano w publikacji <i>Bessonova 2018</i> w podgrupie chorych ze Stanów Zjednoczonych. Zarówno dla chorych ogółem, jak i wszystkich analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na wiek i początkową wartość ppFEV1 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii IWA. Jak wskazano w publikacji <i>Volkova 2019</i> u chorych ze Stanów Zjednoczonych stosujących IWA przez 5 lat hospitalizacja z dowolnych przyczyn wystąpiła w przypadku około 26% chorych. Dla porównania w grupie kontrolnej hospitalizację odnotowano u około 44% chorych. Różnica między grupami była znamienna statycznie, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.</p> <p>Ocena częstości występowania drobnoustrojów w płucach wśród chorych z dostępnymi wynikami wykazała, że w przypadku większości patogenów rzadziej zgłaszano ich występowanie u chorych stosujących IWA w obu podgrupach chorych. Dane zaprezentowane w publikacji <i>Volkova 2019</i> wskazują, iż zarówno w grupie chorych z Wielkiej Brytanii, jak i chorych ze Stanów Zjednoczonych, zakażenie bakteriami ze szczepu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> występowało w czasie odpowiednio 4 i 5 lat obserwacji chorych istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących IWA niż w grupie otrzymującej BSC.</p> <p>Jak wskazano w publikacji <i>Bessonova 2018</i>, większość z ocenianych powikłań CF występowało rzadziej w grupie IWA niż w grupie BSC w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych i z Wielkiej Brytanii. Także w przypadku danych zaprezentowanych na podstawie publikacji <i>Volkova 2019</i> wykazano, iż zarówno w grupie chorych z Wielkiej Brytanii jak i chorych ze Stanów Zjednoczonych, cukrzyca w przebiegu CF występowała, w czasie odpowiednio 4 i 5 lat obserwacji chorych, istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących IWA niż w grupie otrzymującej BSC.</p>
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa IWA		
<p>FDA 2019, ChPL Kalydeco®, dane z bazy ADRReports i dane ze strony internetowej WHO UMC</p>	<p>Chorzy na CF</p>	<p>W dokumentach <i>FDA 2019</i> i <i>ChPL Kalydeco®</i> wskazano, iż u chorych na CF przyjmujących iwakaftor zgłaszano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT; • interakcje z induktorami CYP3A; • przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia. <p>Według danych zebranych z kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych, obserwowanych z częstością co najmniej 3% do 9% większą niż w grupie placebo, u chorych w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należały: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% chorych otrzymujących iwakaftor wobec 11,5% chorych otrzymujących placebo. U chorych w wieku od 2. do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%). Ciężkie działania niepożądane u chorych otrzymujących iwakaftor obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz.</p>

		<p>U chorych w wieku od 2. do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%).</p> <p>W bazie <i>ADRReports</i> i <i>WHO UMC</i> wskazano, iż wśród chorych stosujących IWA najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, procedur medycznych i chirurgicznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.</p>
--	--	---

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na istotną przewagę badanej interwencji względem PLC⁶³, dla kluczowych efektów zdrowotnych (poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany FEV1, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała i BMI czy częstości występowania zaostrzeń płucnych i hospitalizacji).

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

W ramach II etapu przeglądu systematycznego odnaleziono następujące badania eksperymentalne umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa IWA względem PLC w populacji docelowej:

- ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *ENVISION* dotyczące populacji chorych w wieku pomiędzy 6 a 11 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu;
- ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *STRIVE* przeprowadzone w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu;
- ⊕ badanie *KONNECTION* dotyczące populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną diagnozą CF z mutacją bramkowania inną niż G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR. Badanie to składało się z 8-tygodniowej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej części 1. badania, którą przeprowadzono w schemacie krzyżowym

⁶³ We włączonych do analizy badaniach, w których porównywano IWA względem PLC, chorzy w obu grupach mogli dodatkowo stosować leczenie wspomagające. Dla uproszczenia w raporcie przyjęto, iż w badaniach tych wykonano porównanie z PLC, jednak należy pamiętać, iż w badaniach tych przeprowadzono porównawczą ocenę IWA+BSC względem PLC+BSC

(ang. *cross-over*) z PLC oraz 16-tygodniowej części 2., stanowiącą fazę przedłużoną badania.

Dodatkowo w analizie uwzględniono eksperymentalne, otwarte, jednoramienne badanie *KIWI*, przeprowadzone w populacji chorych w wieku od 2-5 lat z potwierdzoną diagnozą CF, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR, eksperymentalne, otwarte, jednoramienne badanie *KLIMB* stanowiące przedłużenie badania *KIWI*, badanie *PERSIST*, stanowiące otwartą fazę przedłużoną badań *ENVISION* i *STRIVE* oraz badanie *ARRIVAL*, w którym uczestniczyły dzieci chore na CF w wieku od 12 miesięcy do <2 lat z mutacją bramkowania na co najmniej 1 allelu genu CFTR.

W raporcie przedstawiono także wyniki 7 badań obserwacyjnych, tj.:

- ⊕ badania jednoramienne: badanie *GOAL*, w którym uczestniczyli chorzy na CF w wieku ≥ 6 lat, z przynajmniej jedną mutacją G551D, badanie *Taylor-Cousar 2016* dot. chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną diagnozą CF i z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR, badanie *CORK* oraz badanie *Hubert 2018* przeprowadzone w populacji chorych z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR i badanie *Kirwan 2019*, dotyczące chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR;
- ⊕ wyniki z rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (badanie kohortowe) – publikacja *Bessonova 2018* wraz z suplementem oraz publikacja *Volkova 2019* wraz z suplementem, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu.

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 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. 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 [11].

W publikacji *McCormick 2018* przeprowadzono ocenę jakości życia związanej z chorobą zatokową u chorych na CF. Oceny dokonywano poprzez uzupełnienie przez chorego testu SNOT-20. Średnia zmiana wyniku testu SNOT-20 po 6 miesiącach terapii względem wartości początkowych była poniżej wartości wskazanej jako najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku. Należy jednak zauważyć, iż test SNOT-20 jest zwalidowanym narzędziem do oceny jakości życia u chorych na chroniczne zapalenie zatok przynosowych związane z chorobą inną niż CF. Pomimo, że kwestionariusz ten może być użyty do oceny jakości życia u chorych na CF, warto podkreślić, że nie został on zwalidowany w tym celu. Ponad to początkowy wynik testu SNOT-20 u chorych analizowanych w publikacji *McCormick 2018* był zdecydowanie niższy niż wynik zazwyczaj obserwowany u chorych dla których test ten został zwalidowany.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, ocenioną na podstawie jakości badań do niej włączonych, uznano za wysoką. W raporcie uwzględniono badania randomizowane, których jakość oceniono jako wysoką. Pomimo, iż wielkość populacji uczestniczącej w badaniach była stosunkowo niewielka, nie stanowi to znaczącego ograniczenia analizy, ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego (mukowiscydoza jest chorobą rzadką, a uwzględnione badania stanowią najlepsze dostępne dane dla ocenianej interwencji w populacji docelowej). Uznano, że przedstawione w raporcie wyniki są reprezentatywne dla analizowanej populacji docelowej. Warto zaznaczyć, że w analizie jako dodatkowe źródło informacji o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie IWA, uwzględniono dane z fazy przedłużonej badań randomizowanych oraz dane z publikacji *Bessonova 2018* oraz publikacji *Volkova 2019*, tj. rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych, w którym przedstawiono dane dla maksymalnie 1 256 chorych na CF stosujących IWA (co w obliczu faktu, iż CF jest chorobą rzadką stanowi bardzo reprezentatywną próbę).

Wiarygodność zewnętrzną również uznano za wysoką. W raporcie uwzględniono zarówno dane z badań randomizowanych, jak również badań jednoramiennych stanowiących uzupełnienie informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku w długim czasie. Włączono też dane na podstawie, których możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego analizowanej interwencji. Z kolei analizę bezpieczeństwa uzupełniono

o informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dane z *ChPL Kalydeco®* i dokumentu odnalezionego na stronie FDA, dane ze strony internetowej ADRReports i WHO UMC. Ograniczenie niniejszej analizy może stanowić fakt, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA w terapii chorych w wieku od 2. do 5 lat oraz chorych w wieku od 12 mies. do poniżej 2 lat możliwa była jedynie na podstawie eksperymentalnych, jednoramiennych badań *KIWI*, *KLIMB* i *ARRIVAL*. Należy mieć jednak na uwadze, iż CF jest chorobą rzadką, a liczebność chorych na CF w tak wąskiej grupie wiekowej może być znacznie ograniczona. Do analizy włączono najlepsze dostępne dane dla analizowanej populacji chorych. Ponadto, jak wskazano w publikacji *EMA 2015*, metodyka badania *KIWI* jest akceptowalna, gdyż opiera się na założeniu, że możliwa jest ekstrapolacja wyników dot. skuteczności IWA z badań przeprowadzonych w populacji starszych dzieci i chorych dorosłych na CF z mutacją G551D i innymi mutacjami bramkowania genu CFTR na młodsze dzieci uczestniczące w badaniu *KIWI*. Również w dokumencie *EMA 2018* wskazano iż metodyka badania *ARRIVAL* jest akceptowalna, gdyż możliwa jest ekstrapolacja wyników dot. skuteczności IWA z badań przeprowadzonych w populacji starszych dzieci. Zgodnie z wytyczną E11 ICH⁶⁴ (badanie kliniczne produktów leczniczych w populacji pediatrycznej), gdy produkt leczniczy ma być stosowany u młodszych chorych dzieci w tym samym wskazaniu co u starszych chorych z populacji pediatrycznej, przebieg choroby jest podobny, a odpowiedź na leczenie prawdopodobnie będzie porównywalna, możliwa jest ekstrapolacja wyników dot. skuteczności z badań przeprowadzonych w starszej populacji dzieci na młodszych chorych. W takich przypadkach badania farmakokinetyczne w odpowiednich grupach wiekowych chorych z populacji pediatrycznej, które mogą otrzymać produkt leczniczy, wraz z badaniami oceniającymi bezpieczeństwo leku, mogą być wystarczające w celu dostarczenia odpowiednich informacji dot. stosowania leku w populacji pediatrycznej [56].

Pomimo, że dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego są ograniczone, na ich podstawie można wnioskować, że są one spójne z tymi przedstawionymi w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa eksperymentalnego, co świadczy o wysokiej wiarygodności uzyskanych wyników.

⁶⁴ ang. *International Conference on Harmonisation* – Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

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 IWA) w terapii chorych na CF. Autorzy odnalezionych przeglądów jednoznacznie wskazują na wykazane w badaniach klinicznych korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem terapii IWA u chorych na CF z jedną z mutacji genu CFTR. Korzyści te obejmują m.in. poprawę czynności płuc mierzoną za pomocą parametru FEV1, zmniejszenie zaostrzeń płucnych i poprawę stanu odżywienia chorych. Autorzy przeglądu *McColley 2014* wskazują we wnioskach, iż wpływ terapii IWA na funkcje płuc, masę ciała i zaostrzenia płucne jest związany z przeżyciem chorych i sugerują, że terapia tym lekiem może przedłużać oczekiwaną długość życia chorych na CF. W przeglądzie tym podkreślono także, że IWA jest pierwszą terapią układową wpływającą na przyczynę rozwoju CF i wykazuje znaczące korzyści terapeutyczne w porównaniu z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, które leczą jedynie objawy choroby. Według autorów odnalezionych przeglądów ogółem profil bezpieczeństwa IWA jest akceptowalny. Autorzy m.in. przeglądu *CADTH 2015* wskazują ponadto, iż dostępne wyniki otwartych badań w fazie przedłużonej sugerują utrzymującą się skuteczność terapii IWA w odniesieniu do ppFEV1, CFQ-R (domena oddechowa), masy ciała i BMI. Nie odnotowano w tych badaniach także dodatkowych zagrożeń w odniesieniu do bezpieczeństwa leczenia.

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 nie później niż w listopadzie 2018 r., dlatego przeglądy te 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 trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 10 publikacji opisujących nieopublikowane badania kliniczne, w tym 4 z zakończoną rekrutacją chorych, 1 badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 3 badania w fazie rekrutacji chorych, 1 badanie zakończone z powodu zbyt małej liczby włączonych chorych a także jedno badanie dot. zezwolenia na dopuszczenie IWA do obrotu. Należy zauważyć, iż w ramach uzupełnienia analizy w raporcie przedstawiono wyniki dla maksymalnego okresu obserwacji (104 tygodni)

dla chorych biorących udział w badaniu *KONNECTION* pochodzące z bazy clinicaltrials.gov – wyniki te nie zostały dotychczas opublikowane w pełnym tekście oraz przedstawiono wyniki dla badania *KLIMB* (fazy przedłużonej badania *KIWI*).

Mukowiscydoza jest genetycznie uwarunkowaną, ogólnoustrojową 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 pokarmowego. W zaostrzeniu 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 prowadzą 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. Przyczyną zgonu chorych jest często niewydolność oddechowa w wyniku trwałego uszkodzenia płuc spowodowanego niedrożnością dróg oddechowych, infekcjami (m.in. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) i stanem zapalnym.

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, działają na choroby towarzyszące lub powikłania CF. **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 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, infekcji, czy wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych, które mogą zakończyć się zgonem. W stanach skrajnych, chorzy zmuszeni są do oczekiwania 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.**

Substancja czynna produktu leczniczego Kalydeco®, iwakافتor, zwiększa aktywność niesprawnych kanałów jonów chlorkowych u chorych z mutacjami G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R lub R117H. Powoduje to normalizację transportu jonów przez kanały, dzięki czemu wytwory komórek wydzielniczych są mniej gęste, co powoduje złagodzenie objawów choroby [5]. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż terapia 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 IWA ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego, co umożliwia szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii)**. Co więcej, w opinii EMA korzyści dla leku Kalydeco® u chorych na mukowiscydozę przewyższają zidentyfikowane zagrożenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę wysoce niezaspokojone 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 Kalydeco® ma 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 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]**.

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo iwakaftoru względem PLC u chorych na CF. Dodatkowo w raporcie uwzględniono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IWA z badań jednoramiennych eksperymentalnych i badań obserwacyjnych oraz wyniki fazy przedłużonej badań randomizowanych. W raporcie przedstawiono także wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwakaftoru względem PLC na podstawie danych z brytyjskiego i amerykańskiego rejestru chorych na CF. Przedstawiono także dodatkową ocenę bezpieczeństwa IWA. Badania zidentyfikowane w czasie przeglądu dotyczą szerokiego zakresu różnych mutacji genu CFTR różnych grup wiekowych. Chorzy uczestniczący w tych badaniach odpowiadają wnioskowanej populacji docelowej, dlatego też analizowaną w odnalezionych badaniach populację uznano za reprezentatywną.

Analiza skuteczności IWA względem PLC wykazała znamienne przewagę iwakaftoru dla kluczowych efektów zdrowotnych (poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany FEV1, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała i BMI czy częstości występowania zaostrzeń płucnych i hospitalizacji).

Analiza profilu bezpieczeństwa IWA wykazała, że częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) w porównaniu z PLC była zasadniczo porównywalna. W większości rozpatrywanych badań nie odnotowano przypadków zgonu. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa iwakaftoru 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 IWA ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii).

Biorąc pod uwagę skuteczność terapii 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 i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco®, w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.**

7. Załączniki

7.1. Długoterminowa ocena skuteczności iwakafatoru na podstawie badania *KONTINUE* (dane z bazy NCT) – populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (wyniki dla fazy przedłużonej badania *KONNECTION*)

Wyniki oceny skuteczności IWA w populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (chorzy z badania *KONNECTION*) przedstawiono na podstawie otwartego, jednoramiennego badania *KONTINUE* (dane z bazy NCT). W badaniu tym wzięli udział chorzy, którzy zakończyli udział w badaniach *KONDUCT*, *KONNECTION* oraz badaniu *VX12-770-113*⁶⁵. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki z badania *KONTINUE* dla chorych, którzy otrzymywali iwakafator przez maksymalnie 104 tygodnie.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie;
- ⊕ BMI;
- ⊕ zaostżenia objawów płucnych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

⁶⁵ badanie *VX12-770-113* nie zostało opublikowane, dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa IWA u chorych na CF w wieku ≥ 12 lat z zachowaną resztkową funkcją CFTR – badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy z uwagi na niewłaściwą populację, gdyż wyniki w badaniu przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych a u około 42% chorych występowały mutacje klasy V. W ramach oceny skuteczności wyniki badania *KONTINUE* dla chorych uczestniczących w badaniu *VX12-770-113* nie zostały uwzględnione, podobnie jak wyniki dla badania *KONTINUE* dot. chorych z mutacją R117H genu CFTR; niemożliwa była także ocena bezpieczeństwa terapii IWA na podstawie danych z *NCT01707290*, gdyż przedstawiono je łącznie dla chorych ze wszystkich badań, a chorzy z badania *KONNECTION* stanowili jedynie 28,9% całej populacji

7.1.1. Jakość życia

Tabela 151.

Zmiana jakości życia względem wartości początkowych* na podstawie badania *KONTINUE* (faza przedłużona badania *KONNECTION*)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (SD)	N
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, wspólne wyniki z wersji dla dzieci, młodzieży i dorosłych [punkty]				
<i>KONTINUE</i> (NCT01707290)	104 tyg.	Chorzy z badania <i>KONNECTION</i>	1,9 (8,8)	9

*definiowano jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w badaniu *KONTINUE*

7.1.2. Wartość FEV1

Tabela 152.

Zmiana ppFEV1 względem wartości początkowych* na podstawie badania *KONTINUE* (faza przedłużona badania *KONNECTION*)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (SD)	N
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]				
<i>KONTINUE</i> (NCT01707290)	104 tyg.	Chorzy z badania <i>KONNECTION</i>	4,9 (5,8)	9

*definiowano jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w badaniu *KONTINUE*

7.1.3. Stężenie chlorków w pocie

Tabela 153.

Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych* na podstawie badania *KONTINUE* (faza przedłużona badania *KONNECTION*)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (SD)	N
Bezwzględna zmiana stężenia chlorków w pocie [mmol/l]				
<i>KONTINUE</i> (NCT01707290)	104 tyg.	Chorzy z badania <i>KONNECTION</i>	-32,9 (26,8)	9

*definiowano jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w badaniu *KONTINUE*

7.1.4. BMI

Tabela 154.

Zmiana BMI względem wartości początkowych* na podstawie badania *KONTINUE* (faza przedłużona badania *KONNECTION*)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Średnia (SD)	N
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m ²]				
<i>KONTINUE</i> (NCT01707290)	104 tyg.	Chorzy z badania <i>KONNECTION</i>	0,16 (1,37)	9

*definiowano jako ostatni pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki IWA w badaniu *KONTINUE*

7.1.5. Zaostrzenia objawów płucnych

Tabela 155.

Liczba zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania *KONTINUE* (faza przedłużona badania *KONNECTION*)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA	
			Liczba zaostrzeń	N
Zaostrzenia objawów płucnych				
<i>KONTINUE</i> (NCT01707290)	104 tyg.	Chorzy z badania <i>KONNECTION</i>	30	35

7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 156

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla iwakaftoru 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 Ivacaftor Treatment in 1 to 2 Year Old Children With CF Gating Mutations</i>	NCT03783286	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, jednoramienne	Ocena wpływu IWA stosowanego w ramach praktyki klinicznej u dzieci chorych na CF w wieku 1-2 lat, na spoczynkowy wydatek energetyczny, wzrost oraz funkcjonowanie jelit.	Styczeń 2019 r.	Styczeń 2020 r.

<p><i>A Phase 3, 2-Arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation</i></p>	<p>NCT03277196 EudraCT: 2017-001379-21</p>	<p>Badanie w fazie rekrutacji chorych</p>	<p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Interwencyjne, otwarte, z grupami równoległymi, nierandomizowane</p>	<p>Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA u chorych na CF w wieku < 24 mies.</p>	<p>Sierpień 2017 r.</p>	<p>Czerwiec 2021 r.</p>
<p><i>A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age and Have a CFTR Gating Mutation</i></p>	<p>NCT02310789</p>	<p>Badanie w fazie rekrutacji chorych</p>	<p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Interwencyjne, otwarte, jednoramienne,</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki IWA u chorych na CF z mutacją genu CFTR, w wieku < 24 mies.</p>	<p>Marzec 2016 r.</p>	<p>Czerwiec 2020 r.</p>
<p><i>A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long-term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation</i></p>	<p>NCT02742519 EudraCT: 2015-001267-39</p>	<p>Badanie zakończone z powodu zbyt małej liczby włączonych chorych</p>	<p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie interwencyjne, fazy III, randomizowane, typu <i>cross-over</i>, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p>	<p>Ocena skuteczności IWA mierzona za pomocą LCI u chorych na CF od 3 do 5 lat ze specyficzną mutacją genu CFTR</p>	<p>Maj 2016 r.</p>	<p>Sierpień 2017 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)</p>

<i>Ivacaftor in French Patients With Cystic Fibrosis and a G551D Mutation - Efficacy and Safety Results After the First Year of Treatment in the Real Life Setting.</i>	NCT02194881	Zakończona rekrutacja chorych	Szpital w Paryżu (fr. <i>Assistance Publique - Hôpitaux de Paris</i>) we współpracy z towarzystwem zajmującym się CF (fr. <i>Vaincre la Mucoviscidose</i>)	Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA u chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z co najmniej 1 mutacją G551D genu CFTR w praktyce klinicznej we Francji	Październik 2014 r.	Maj 2016 r.
<i>A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation</i>	NCT01946412 EudraCT: 2012-000386-20	Zakończona rekrutacja chorych	Vertex Pharmaceuticals Incorporated we współpracy z Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics	Badanie interwencyjne, fazy III, nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe	Długoterminowa ocena skuteczności i parametrów farmakodynamicznych IWA u chorych na CF z populacji pediatrycznej od 2 lat do < 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR w co najmniej 1 allelu	Grudzień 2013 r.	Grudzień 2015 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)
<i>An Ocular Safety Study of Ivacaftor-Treated Pediatric Patients 11 Years of Age or Younger With Cystic Fibrosis</i>	NCT01863238	Zakończona rekrutacja chorych	Vertex Pharmaceuticals Incorporated we współpracy z Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena parametrów oftalmologicznych i ryzyka wystąpienia zaćmy u chorych na CF z populacji pediatrycznej od 6 lat do ≤ 11 lat w chwili rozpoczęcie leczenia IWA	Maj 2013 r.	Maj 2016 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)
<i>Canadian Observation Trial in CF Patients Undergoing Treatment With Ivacaftor</i>	NCT03390985	Zakończona rekrutacja chorych	Tanja Gonska	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena parametrów farmakodynamicznych i skuteczności IWA u chorych na CF w wieku ≥ 6 lat, leczonych IWA w Kanadzie	Kwiecień 2013 r.	Lipiec 2017 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)

<p><i>Observational Study of Outcomes in Cystic Fibrosis Patients With Selected Gating Mutations on a CFTR Allele (The VOCAL Study)</i></p>	<p>NCT02445053 EudraCT: 2014-002704-24</p>	<p>Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych</p>	<p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IWA u chorych na CF w wieku ≥ 6 lat z 1 z mutacji bramkowania genu CFTR (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D).</p>	<p>Kwiecień 2015 r.</p>	<p>Grudzień 2020 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędkowych punktów końcowych)</p>
<p><i>VX-770 Expanded Access Program</i></p>	<p>NCT01381289</p>	<p>Zezwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Program dostępu rozszerzonego (EAP, ang. <i>Expanded Access Program</i>)</p>	<p>Zapewnienie dostępu do IWA chorym na CF z co najmniej jedną kopią mutacji G551D genu CFTR, u których istnieje wysoka potrzeba zastosowania leku i którzy nie kwalifikują się do udziału w innych badaniach sponsorowanych przez firmę Vertex</p>	<p>2011 r. (data wprowadzenia danych do rejestru)</p>	<p>b/d</p>

Data ostatniego wyszukiwania: 06.09.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 157.

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	75938	16152	95922
#2	ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "vx 770" OR vx770	613	383	1887^^
#3	#1 AND #2	590	375^	1715
#4	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated 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"	14640793	n/d	15603427^^^
#5	#3 AND #4	371	n/d	1315

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (369), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 4, Cochrane Protocols 2)

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 06.09.2019 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 158.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ivacaftor	599
	Kalydeco	338
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(ivacaftor OR Kalydeco)	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(ivacaftor OR Kalydeco)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ivacaftor	81
	Kalydeco	31
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(ivacaftor OR Kalydeco)	139
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(ivacaftor OR Kalydeco)	75
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	iwakافتor	0
	Kalydeco	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 06.09.2019 r.

7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 159.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja										
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE										
		Habib 2019	Skilton 2019	CFF 2018	McColle y 2016	Quon 2016	CADTH 2015	Patel 2015	McColley 2014	Whiting 2014	Deeks 2013	Pettit 2012
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	b/d	b/d	b/d	Tak	Tak	b/d	Tak	b/d	b/d

Domena*		Publikacja										
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE										
		<i>Habib 2019</i>	<i>Skilton 2019</i>	<i>CFF 2018</i>	<i>McColle y 2016</i>	<i>Quon 2016</i>	<i>CADTH 2015</i>	<i>Patel 2015</i>	<i>McColley 2014</i>	<i>Whiting 2014</i>	<i>Deeks 2013</i>	<i>Pettit 2012</i>
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	b/d	b/d	b/d	b/d	Tak	b/d	Tak	b/d	b/d
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	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	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie

Domena*		Publikacja										
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE										
		<i>Habib 2019</i>	<i>Skilton 2019</i>	<i>CFF 2018</i>	<i>McColle y 2016</i>	<i>Quon 2016</i>	<i>CADTH 2015</i>	<i>Patel 2015</i>	<i>McColley 2014</i>	<i>Whiting 2014</i>	<i>Deeks 2013</i>	<i>Pettit 2012</i>
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
12.	<u>Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
14.	<u>Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?</u>	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie

Domena*		Publikacja										
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE										
		<i>Habib 2019</i>	<i>Skilton 2019</i>	<i>CFF 2018</i>	<i>McColle y 2016</i>	<i>Quon 2016</i>	<i>CADTH 2015</i>	<i>Patel 2015</i>	<i>McColley 2014</i>	<i>Whiting 2014</i>	<i>Deeks 2013</i>	<i>Pettit 2012</i>
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	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. ENVISION (Davies 2013)

ENVISION (publikacja Davies 2013) [52]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja do grup w stosunku 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: PLC odpowiadało badanej interwencji;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 4 (15,4%) chorych (wszyscy ci chorzy byli z grupy PLC), w tym: 1 (3,8%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (3,8%) chorego z powodu wycofania się z badania; 1 (3,8%) chorego z powodu stosowania niedozwolonych leków⁶⁶ oraz 1 (3,8%) chorego z innego powodu;</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak szczegółowego opisu metody randomizacji i zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT⁶⁷: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych chorych którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Ameryka Północna, Europa, Australia);</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: Analiza dla pierwszorzędowych punktów końcowych została oparta na modelu mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów, z absolutną zmianą względem wartości wyjściowej w procentach przewidywanej wartości FEV1 jako zmiennej zależnej, leczenia i wizyty jako efektu stałego, a chorego jako efektu losowego, z dostosowaniem do wartości bazowej procentu przewidywanej wartości FEV1. Analiza drugorzędowych punktów końcowych była zbliżona do analizy przeprowadzonej w dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych była prowadzona przy użyciu modelu efektów mieszanych. Aby kontrolować ogólny współczynnik błędów I typu, pierwszorzędowy punkt końcowy i kluczowe drugorzędne punkty końcowe zostały przetestowane w kolejności: pierwszorzędowy punkt końcowy był testowany na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Jeśli uzyskano statystycznie istotny wynik, bezwzględną zmianę masy ciała względem wartości wyjściowej w tygodniu 24 i zmianę stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych przetestowano przy użyciu wzorca Hochberga na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Jeżeli otrzymano statystycznie istotny wynik, wówczas oceniano bezwzględną zmianę względem wartości wyjściowej wyniku w zakresie CFQ-R w domenie oddechowej do 24 tygodnia.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wiek 6-11 lat; * potwierdzone rozpoznanie CF definiowane jako przewlekła choroba sinopulmonalna lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe bądź żywieniowe lub stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l (mierzona przez ilościową jontoforezę pilokarpiny) lub dwie mutacje powodujące CF (udokumentowane w dokumentacji medycznej chorego);

⁶⁶ Wszystkich chorych którzy ukończyli 48 tygodni leczenia włączono do otwartego badania w fazie przedłużonej (badanie *PERSIST*)

⁶⁷ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

ENVISION (publikacja Davies 2013) [52]

- * wskaźnik ppFEV1 w wysokości 40-105% przewidywanej wartości dla osób w ich wieku, płci i wzrostu;
- * masa ciała ≥ 15 kg;
- * mutacja G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu potwierdzonym w centralnym laboratorium.

Kryteria wykluczenia:

- * stosowanie leków niedozwolonych⁶⁸;
- * niezdolność do polykania tabletek;
- * choroby lub stan, który mógł zaburzyć wyniki badań;
- * ostre infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych bądź zaostrzenia płucne;
- * zmiany w terapii choroby płuc w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku;
- * wartość hemoglobiny < 10 g/dl;
- * nieprawidłowa czynność wątroby zdefiniowana jako wartości ≥ 3 x GGN dla co najmniej 3 ocenianych parametrów;
- * nieprawidłowa czynność nerek określona klirensem kreatyniny < 89 ml/min/1,73 m²;
- * przebyty przeszczep narządu lub przeszczep hematologiczny;
- * kolonizacja organizmami związanymi z szybszym spadkiem statusu płucnego (np. *Burkholderia cenocepacia*, *B. dolosa* i *Mycobacterium abscessus*);
- * wydłużony odstęp QT/QTcF (odstęp QT poprawiony według wzoru Fridericia) lub QTcF > 450 msek w wywiadzie.

Dane demograficzne

Parametr		IWA	PLC
Liczba chorych		26	26
Mężczyźni, n (%)		9 (34,6)	16 (61,5)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	12 (46,2)	15 (57,7)
	Europa	6 (23,1)	5 (19,2)
	Australia	8 (30,8)	6 (23,1)
Pochodzenie inne niż latynoskie*, n (%)		23 (88,5)	24 (92,3)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	8,9 (b/d)	8,9 (b/d)
	Zakres	6; 12	6; 12
	6-8 lat, n (%)	12 (46,2)	13 (50,0)
	9-11 lat, n (%)	11 (42,3)	12 (46,2)
	12 lat, n (%)**	3 (11,5)	1 (3,8)
Wzrost [cm]	Średnia (SD)	134,9 (b/d)	132,6 (b/d)
	Zakres	115,0; 168,6	110,5; 155,8
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	31,8 (b/d)	30,0 (b/d)
	Zakres	18,8; 62,6	17,8; 46,3
BMI [kg/m ²]	BMI [kg/m ²]	17,1 (b/d)	16,8 (b/d)
	Zakres	14,2; 26,0	13,8; 22,1
Średnia (SD)		0,09 (b/d)	0,08 (b/d)

⁶⁸Wymaganym było by chorzy zaprzestali stosowania jakichkolwiek inhibitorów lub induktorów cytochromu P4503A4 co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku i zaprzestali stosowania jakiegokolwiek wziewnego leczenia hipertonicznego solą fizjologiczną co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku

ENVISION (publikacja Davies 2013) [52]			
Wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku	Zakres	-1,5; 2,1	-1,8; 1,4
ppFEV1 [punkty procentowe]	Średnia (SD)	84,7 (b/d)	83,7 (b/d)
	Zakres	52,4; 133,8	44,0; 116,3
ppFEV1, n (%)	<70%	4 (15,4)	8 (30,8)
	od ≥70% do ≤90%	12 (46,2)	6 (23,1)
	>90%	10 (38,5)	12 (46,2)
Stężenie chlorków w pocie, [mmol/l]	Średnia (SD)	104,3 (b/d)	104,8 (b/d)
	Zakres	54,0; 128,0	92,0; 121,0
Ocena objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci)	Średnia (SD)	78 (b/d)	80 (b/d)
	Zakres	33,3; 100,0	25,0; 100,0
Ocena objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla rodziców/opiekunów)	Średnia (SD)	81 (b/d)	81 (b/d)
	Zakres	33,3; 100,0	38,9; 100,0
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: iwakafator; wybór dawki iwakafatoru był oparty na wstępnej ocenie farmakokinetycznej przeprowadzonej jako część A niniejszego badania. Wybrano dawkę 150 mg co 12 godzin w celu uzyskania stężeń iwakafatoru w stanie stacjonarnym porównywalnych z tymi u dorosłych.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane w schemacie odpowiadającym IWA.</p> <p>Leczenie towarzyszące: w trakcie badania wszyscy chorzy kontynuowali przyjmowanie leków stosowanych przed rozpoczęciem badania z wyjątkiem hipertonicznej soli fizjologicznej, która nie była zatwierdzoną terapią w Stanach Zjednoczonych i nie była dozwolona.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * jakość życia – ocena w czasie 24 i 48 tyg.; * wartość FEV1 – ocena w czasie 24 i 48 tyg.; * stężenie chlorków w pocie – ocena w czasie 24 i 48 tyg.; * masa ciała, BMI i wzrost – ocena w czasie 24 i/lub 48 tyg. (wzrost oceniano tylko w czasie 48 tyg.); * zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 48 tyg.; * profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 48 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 i 48 tyg., gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; * wartości średnich (SEM, ang. <i>standard error of the mean</i> – błąd standardowy średniej) przedstawione na rysunkach 2 i 3 – niska wiarygodność danych odczytywanych z wykresu (przykładowo, średnie wartości bezwzględnej zmiany ppFEV1 w czasie 24 tygodni wynoszą (według informacji podanych w tekście) odpowiednio dla grup IWA i PLC 12,6 i 0,1 punktów procentowych. Z kolei, dla tego samego punktu końcowego przedstawionego na rysunku 2A w publikacji <i>Davies 2013</i> odczytane zmiany wynoszą 13,3 punktów procentowych dla IWA i -0,3 punktów procentowych dla PLC. Biorąc pod uwagę powyższe, można spodziewać się równie błędnych odczytów dot. średnich (SEM)); * wyniki <i>post-hoc</i> (m.in. dot. FEV1) – nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego; * wyniki, dla których nie przedstawiono / niemożliwe było obliczenie MD (95% CI) lub określenie IS (np. publikacja <i>EMA 2012</i>: tabela 9 – klasa I, III i IV genu CFTR, tabela 10 i tabela 11); 			

ENVISION (publikacja Davies 2013) [52]

- * wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w publikacji EMA 2012 dla badania ENVISION i innych badań dla IWA łącznie.

*rasa lub grupa etniczna zgłaszana samodzielnie; informacje nie były udzielane dla czterech chorych zgodnie z lokalnymi przepisami. Jeden chory sam siebie określił jako "inny"

**wszyscy uczestnicy spełnili kryteria włączenia podczas selekcji (czworo dzieci, które ukończyły 12 lat, w okresie między badaniami przesiewowymi a początkowymi)

7.6.2. STRIVE (Ramsey 2011)

STRIVE (publikacja Ramsey 2011) [64]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy

Opis metody randomizacji: randomizacja do grup w stosunku 1:1, stratyfikacja względem wieku (<18 vs ≥18 lat) i czynności płuc (ppFEV1 <70 vs ≥70%). Podczas przydziału chorych do grup zastosowano IVRS/IWRS;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: PLC odpowiadało badanej interwencji. W badaniu zaślepieni byli chorzy, personel badawczy, w tym badacz, monitor badania, zespół pracowników firmy Vertex (w tym 1 z biostatystyków włączony w tworzenie kodów randomizacyjnych). Osoby niezasklepione w badaniu to m.in. personel badawczy, dla którego informacje dot. stanu chorego są istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa chorego i/lub płodu (w przypadku ciąży), personel związany z oceną bezpieczeństwa, biostatystyk tworzący listy randomizacyjne (nie wchodzi w skład zespołu badawczego), dostawca IVRS/IWRS, osoby dostarczające badane produkty, komitet monitorujący i dostawca niezasklepionych wyników dla tegoż komitetu. Personel laboratorium zajmującego się badaniem stężeń chlorków w pocie, a także laboratorium zajmującego się badaniem metabolizmu i farmakokinetyki leków oraz monitor, który sprawdzał wyniki stężeń chlorków w pocie byli niezasklepieni w stosunku do wyników badań, ale pozostali zaślepieni względem przydzielonego leczenia. Farmakolog kliniczny, który nie był zaangażowany w przeprowadzanie badania, na bieżąco sprawdzał wyniki bioanalizy, ale pozostał zaślepiony względem tożsamość chorego (tj. unikalny numer chorego i przypisane leczenie). Chorzy i ich rodzice/opiekunowie nie zostali poinformowani o wynikach badań spirometrycznych związanych z prowadzonym badaniem w czasie leczenia i fazy przedłużonej badania (od dnia 1. do tygodnia 48.);

Opis utraty chorych z badania:

- * z grupy IWA łącznie utracono 6 (7,1%) z 84 chorych. Wśród nich u 1 (1,2%) chorego wystąpiły zdarzenia niepożądane, 2 (2,4%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń lekarza, 1 (1,2%) chora zaszła w ciążę, 1 (1,2%) chory stosował leki niedozwolone, 1 (1,2%) chory wycofał zgodę na udział w badaniu;
- * z grupy PLC łącznie utracono 10 (12,0%) z 83 chorych. Wśród nich u 4 (4,8%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, 1 (1,2%) chorego utracono z powodu decyzji lekarza, 2 (2,4%) chorych wymagało zastosowania niedozwolonych w badaniu leków, 1 (1,2%) chory wycofał się z badania, 2 (2,4%) chorych utracono z innych powodów⁶⁹;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: b/d (Ameryka Północna, Europa, Australia);

STRIVE (publikacja Ramsey 2011) [64]

Okres obserwacji: 48 tygodni;

Analiza statystyczna: analiza dla pierwszorzędowych punktów końcowych została oparta na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów. Jednakże analiza zmiany masy ciała względem wartości początkowych została przeprowadzona za pomocą modelu liniowego efektu mieszanego, a ocena czasu do pierwszego wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych za pomocą modelu regresji Cox'a i metody Kaplana-Meiera. Statystykę opisową zastosowano w stosunku do badań chemicznych, hematologicznych, oceny funkcji życiowych i parametrów elektrokardiograficznych. Pierwszorzędowy punkt końcowy i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (bezwzględna zmiana względem wartości początkowych w odniesieniu do oceny domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R w czasie 24 tyg. (dane łącznie dla dzieci i nastolatków/dorosłych), bezwzględna zmiana względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni w stężeniu chlorków w pocie, czas do pierwszego zaostrzenia płucnego (ocena w czasie 48 tygodni) oraz bezwzględna zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowych (ocena w czasie 48 tygodni)) były analizowane przy użyciu wieloetapowej procedury *gatekeeping*. Na podstawie tej procedury i uzyskanych nominalnych p-wartości stwierdzono, że pierwszorzędowy punkt końcowy i wszystkie 4 kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były statystycznie istotne. Pozostałe analizy dla drugo- i trzeciorzędowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych dot. skuteczności nie były testowane pod kątem błędu typu I. Oznacza to, że p-wartości przedstawione dla tych punktów końcowych, wynoszące <0,05 wskazują nominalne, statystycznie istotne wyniki. Ocena zmiany w masie ciała;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek ≥ 12 lat;
- * zdiagnozowana mukowiscydoza, definiowana jako stężenie chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l mierzone za pomocą ilościowej jonoforezy pilokarpinowej lub obecność 2 mutacji powodujących CF oraz przewlekła choroba sinopulmonalna lub nieprawidłowości żołądkowo-jelitowe lub odżywcze;
- * mutacja G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu;
- * wskaźnik ppFEV1 w wysokości 40-90% przewidywanej wartości dla osób w ich wieku, płci i wzrostu;
- * chorzy w wieku rozrodczym stosujący odpowiednie, skuteczne metody antykoncepcji;
- * chore w wieku rozrodczym niebędące w ciąży;
- * brak klinicznie istotnych nieprawidłowości (w ocenie badacza) w wynikach badań hematologicznych, badaniu chemicznym surowicy krwi, badaniach krzepliwości i badaniach moczu w badaniu przesiewowym, które mogłyby wpłynąć na wyniki badania;

Kryteria wykluczenia:

- * choroba inna niż CF, która może wpłynąć na wyniki badań;
- * trwający stan chorobowy;
- * zaostrzenia płucne lub zmiana terapii (w tym antybiotykoterapii) stosowanej na schorzenia płuc w czasie 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- * nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby zdefiniowane jako wartości ≥ 3 x GGN dla co najmniej 3 ocenianych parametrów (AspAT, AlAT, gamma-glutamyl transferaza, fosfataza zasadowa, całkowita bilirubina) lub nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych nerek (klirens kreatyniny < 89 ml/min/1,73 m² stosując równanie Coughan-Barratt'a (dla osób w wieku od 12 do 17 lat) lub < 50 ml/min z zastosowaniem równania Cockcrofta-Gaulta (dla osób w wieku 18 lat lub starszych));
- * przebyty przeszczep narządu lub przeszczep hematologiczny;
- * kolonizacja organizmami związanymi z szybszym spadkiem statusu płucnego (np. *Burkholderia cenocepacia*, *B. dolosa* i *Mycobacterium abscessus*);
- * stwierdzony w wywiadzie wydłużony odstęp QT/QTcF > 450 msek lub QTcF > 450 msek w badaniu skringowym;
- * jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (zakończenie ich stosowania musi nastąpić na 14 dni od pierwszego podania dawki IWA/PLC) lub hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej w postaci wziewnej (chorzy musieli zaprzestać terapii tym roztworem na co najmniej 4 tygodnie przed dniem 1. badania (przyjęciem 1. dawki badanego leku);
- * ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią lub brak stosowania antykoncepcji;
- * wartość hemoglobiny < 10 g/dl w badaniu przesiewowym;
- * bieżące lub wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w czasie 30 dni przed badaniem przesiewowym. Przed badaniem przesiewowym konieczny jest okres wymywania leku wynoszący ≥ 5 końcowych okresów półtrwania poprzedniego leku badanego lub 30 dni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;

STRIVE (publikacja Ramsey 2011) [64]		
* nadużywanie alkoholu, leków lub zażywanie narkotyków w ciągu roku przed pierwszym dniem badania (podanie pierwszej dawki badanego leku).		
Dane demograficzne		
Parametr	IWA	PLC
Liczba chorych	83	78
Mężczyźni, n (%)	39 (47,0)	38 (48,7)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	50 (60,2)
	Europa	23 (27,7)
	Australia	10 (12,0)
Rasa biała lub pochodzenie inne niż latynoskie, n (%)*	81 (97,6)	77 (98,7)
Wiek, [lata]	Średnia (SD)	26,2 (b/d)
	Zakres	12; 53
	<18 lat, n (%)	19 (22,9)
	≥18 lat, n (%)	64 (77,1)
Wzrost, [cm]	Średnia (SD)	167,7 (b/d)
	Zakres	142,8; 185,0
Masa ciała, [kg]	Średnia (SD)	61,7 (b/d)
	Zakres	30,2; 107,2
BMI	BMI [kg/m ²]	21,7 (b/d)
	Zakres	14,8; 38,9
Wynik pozytywny dla <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)		57 (73,1)
Brak allelu G551D genu CFTR, n (%)	Klasa I	10 (12,0)
	Klasa II	70 (84,3)
	Klasa III	0 (0,0)
	Klasa IV	2 (2,4)
	Klasa V	0 (0,0)
	Nieznany	1 (1,2)
FEV1 [% wartości należnej]	Średnia (SD)	63,5
	Zakres	37,3; 98,2
FEV1, n (%)	<70% wartości należnej	49 (59,0)
	≥70% wartości należnej	34 (41,0)
Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	Średnia (SD)	100,4
	Zakres	74,5; 128,0
INTERWENCJA		
Interwencja badana: iwakafator w dawce 150 mg co 12 godzin przez 48 tygodni;		

STRIVE (publikacja Ramsey 2011) [64]

Interwencja kontrolna: placebo przez 48 tygodni;

Leczenie towarzyszące: przez cały czas trwania badania wszyscy chorzy kontynuowali przyjmowanie dotychczas stosowanych leków z wyjątkiem hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej, która nie była zatwierdzoną terapią CF w Stanach Zjednoczonych (8 (9,6%) chorych z grupy IWA oraz 12 (15,4%) chorych z grupy PLC stosowało hipertoniczny roztwór chlorku sodu w momencie włączenia do badania, którego zaprzestali przed podaniem 1 dawki badanego leku). U części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych.

Wskaźnik przestrzegania terapii (ang. *adherence*) wynosił średnio 91% w grupie IWA i 89% w grupie PLC.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * jakość życia – ocena w czasie 24 i 48 tyg.;
- * wartość FEV1 – ocena w czasie 24 i 48 tyg.;
- * stężenie chlorków w pocie – ocena w czasie 24 i 48 tyg.;
- * masa ciała, BMI i wzrost – ocena w czasie 24 i/lub 48 tyg. (wzrost oceniano tylko w czasie 48 tyg.);
- * zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 24 i 48 tyg.;
- * profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 48 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 i 48 tyg., gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- * wyniki, dla których nie przedstawiono / niemożliwe było obliczenie MD (95% CI) lub określenie IS (np. publikacja *EMA 2012*: tabela 9 – klasa III, V i nieznaną genu CFTR, tabela 10 i tabela 11, ocena bezwzględnej zmiany masy ciała w podgrupie chorych z FEV1 <70% lub ≥70%);
- * wartości SD przedstawione na rysunkach 1 i 2 oraz rysunek 4 z suplementu – niska wiarygodność danych odczytywanych z wykresu (przykładowo, średnie wartości bezwzględnej zmiany ppFEV1 w czasie 24 tygodni wynoszą (według informacji podanych w tekście) odpowiednio dla grup IWA i PLC 10,4 i -0,2 punkty procentowe. Z kolei, dla tego samego punktu końcowego przedstawionego na rysunku 1A w publikacji *Ramsey 2011* odczytane zmiany wynoszą 11,1 punktów procentowych dla IWA i -1,5 punktów procentowych dla PLC. Biorąc pod uwagę powyższe, można spodziewać się równie błędnych odczytów dot. innych rysunków w badaniu);
- * wartości średnie wyników uzyskane w danym tygodniu badania, gdy przedstawiono dla nich średnie zmiany względem wartości początkowych (np. stężenie chlorków w pocie) – w analizie przedstawiono jedynie średnie zmiany, w celu zachowania spójności analizy;
- * wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w publikacji *EMA 2012* dla badania *STRIVE* i innych badań dla IWA łącznie;
- * wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych (publikacja *EMA 2012*) – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy.

*rasa lub grupa etniczna była określana przez chorego

**w tym 1 chory homozygotyczny względem mutacji G551D genu CFTR

***w tym 1 chory homozygotyczny względem mutacji F508del genu CFTR, pomimo wcześniejszego stwierdzenia mutacji G551D – dane dla tego chorego zostały uwzględnione w analizie

7.6.3. KONNECTION (De Boeck 2014)

KONNECTION (publikacja De Boeck 2014) [53]

METODYKA

Badanie wielośrodkowe, międzynarodowe

Badanie składało się z 2 części: 8-tygodniowa część 1., randomizowana, podwójnie zaślepiena, w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*) z PLC oraz 16-tygodniowa część 2., stanowiąca fazę przedłużoną badania (następowała po upływie okresu wymywania (ang. *wash-out*) wynoszącego 4 do 8 tygodni)

KONNECTION (publikacja De Boeck 2014) [53]

Opis metody randomizacji: tak, w części 1. badania chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do jednej z następujących sekwencji leczenia: IWA w dawce 150 mg co 12 godzin przez 8 tygodni, po czym chorym podawano PLC co 12 godzin co 8 tygodni (sekwencja IWA → PLC) lub do sekwencji odwrotnej (PLC → IWA);

Zaślepienie: podwójne w części 1. badania;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 3 (7,7%) z 39 chorych (wszystkich chorych utracono z części 1. badania), w tym 2 (10,0%) z 20 chorych z grupy IWA → PLC (po 1 (5,0%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz z powodu konieczności zastosowania antybiotyków, których użycie wydłużało okres wymywania między częścią 1. a 2. badania) oraz 1 (5,3%) z 19 chorych z grupy PLC → IWA z tego samego powodu co chorego z grupy IWA → PLC, tzn. naruszenia protokołu z powodu konieczności antybiotykoterapii;

Skala Jadad (dot. części 1. badania): 3/5 (brak opisu metody randomizacji i zaślepienia);

Skala NICE (dot. części 2. badania): 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (populacja ITT oraz chorzy uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa);

Klasyfikacja AOTMiT: część 1. – IIA; część 2. – IID;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;

Liczba ośrodków: 12 (Stany Zjednoczone, Francja, Belgia);

Okres obserwacji: część 1. – 8 tyg.; część 2. (faza przedłużona) – 24 tyg. (u chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do terapii PLC → IWA czas trwania ciągłego leczenia iwakafotorem wynosił 24 tygodnie, natomiast u chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia IWA → PLC czas ten wynosił 16 tygodni);

Analiza statystyczna: w części 1. badania analiza bezwzględnych zmian ppFEV1, stężenia chlorków w pocie i jakości życia wg kwestionariusza CFQ-R oparta została na modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed-effects model for repeated measures*). Model uwzględniał bezwzględną zmianę względem wartości początkowej w każdym okresie leczenia jako zmienną zależną, z sekwencją, leczeniem, czasem i wizytami odbytymi w tym czasie jako efektami stałymi, wartościami początkowymi (dla miar) i wiekiem jako współzmiennymi oraz chorym przydzielonym do danej sekwencji jako efektem losowym. Absolutną zmianę względem wartości wyjściowej BMI analizowano przy użyciu liniowego modelu mieszanego (LMM, ang. *linear mixed model*), z sekwencją, czasem i przydzielonym leczeniem jako efektami stałymi, wizytami w tym czasie i terapią stosowaną podczas danej wizyty jako efektami losowymi oraz dopasowaniem do wieku i ppFEV1 na początku badania jako współzmiennymi; wizyta w badaniu była traktowana jako zmienna ciągła. W części 2. badania bezwzględna zmiana w stosunku do wartości początkowych ppFEV1 po 24 tygodniach leczenia u chorych pierwotnie losowo przydzielonych do grupy PLC została zdefiniowana jako średnia z pomiarów po 2, 4, 8, 16 i 24 tygodniach leczenia (dla których nie brakowało zmierzonych wartości);

Podejście do testowania hipotezy: część 1. – *superiority*; część 2. – *n/d*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek ≥6 lat;
- * potwierdzona diagnoza CF;
- * mutacja inna niż G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR, tj. G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D;
- * stwierdzone podczas wizyty skriningowej FEV1 ≥40% wartości należnej wg standardów Hankinson'a dla mężczyzn w wieku ≥18 lat i kobiet w wieku ≥16 lat lub wg standardów Wang'a dla mężczyzn w wieku 6-17 lat i kobiet w wieku 6-15 lat (nie ustalono górnej granicy FEV1 określonej podczas wizyty skriningowej).

Kryteria wykluczenia:

- * obecność mutacji G551D;
- * stosowanie hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej (terapia niezatwierdzona do stosowania w czasie trwania badania).

Dane demograficzne

Parametr	IWA → PLC	PLC → IWA
Liczba chorych	20	19

KONNECTION (publikacja De Boeck 2014) [53]			
Mężczyźni, n (%)		13 (65,0)	9 (47,4)
Rasa biała oraz pochodzenie inne niż Hiszpanie i Latynosi, n (%)		28 (71,8)	
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	11 (55,0)	11 (57,9)
	Europa	9 (45,0)	8 (42,1)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	23,8 (b/d)	21,7 (b/d)
	Zakres	6; 57	6; 47
Genotyp F508del, n (%)		10 (50,0)	14 (73,7)
Wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku	Średnia (SD)	0,379	-0,182
	Zakres	-1,966; 2,286	-1,457; 1,480
Wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku	Średnia (SD)	-0,096	-0,799
	Zakres	-2,488; 1,281	-2,555; 0,378
Wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku	Średnia (SD)	0,503	0,229
	Zakres	-1,593; 2,264	-1,462; 1,647
FEV1 [% wartości należnej]	Średnia (SD)	77,7	79,1
	Zakres	43,0; 118,7	42,9; 104,1
Stężenie chlorków w pocie, [mmol/l]	Średnia (SD)	94,6	100,7
	Zakres	12,0; 118,0	75,5; 121,5
Niewydolność trzustki, n (%)		14 (70,0)	17 (89,5)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin.			
Interwencja kontrolna: placebo podawane co 12 godzin.			
Leczenie wspomagające: u części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
* jakość życia – ocena w czasie 8 tyg. oraz 24 tyg. (wyniki dla fazy przedłużonej);			
* wartość FEV1 – ocena w czasie 8 tyg. oraz 24 tyg. (wyniki dla fazy przedłużonej);			
* stężenie chlorków w pocie – ocena w czasie 8 tyg. oraz 24 tyg. (wyniki dla fazy przedłużonej);			
* masa ciała, BMI i wzrost – ocena w czasie 8 tyg. oraz – dla BMI – 24 tyg. (wyniki dla fazy przedłużonej);			
* mediatory stanu zapalnego – ocena w czasie 8 tyg.;			
* zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 8 tyg.;			
* profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 8 tyg. oraz 16 tyg. (wyniki dla fazy przedłużonej).			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
* wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż maksymalny (8 tyg. w pierwszej części badania oraz 16 tyg. dla chorych z podgrupy IWA → PLC i 24 tyg. dla chorych z podgrupy PLC → IWA w fazie przedłużonej badania), gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;			
* szczegółowe wyniki przedstawione dla poszczególnych chorych z danym typem mutacji (publikacja EMA 2014, tabela 2. w publikacji De Boeck 2014) – niska liczebność grup uniemożliwia prawidłowe wnioskowanie, w analizie przedstawiono ogólne wyniki dla tych chorych;			
* wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy;			
* mediany i zakres zmian parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby w publikacji EMA 2014 – w analizie przedstawiono jedynie średnie zmiany, w celu zachowania spójności analizy.			

7.6.4. KIWI (Davies 2016)

KIWI (publikacja Davies 2016) [51]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Badanie składało się z 2 części: 4-dniowa część A dotyczyła oceny farmakokinetyki i krótkoterminowego bezpieczeństwa IWA, natomiast 24-tygodniowa część B oceniała bezpieczeństwo i farmakodynamikę IWA*</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * z części A badania nie utracono żadnego z 9 chorych którzy otrzymali badaną interwencję; * z części B badania utracono 1 (2,9%) spośród 34 chorych stosujących IWA, przyczyną było wystąpienie zdarzenia niepożądanego (wzrost aktywności enzymów wątrobowych u chorego z grupy IWA 50 (zdarzenie to zaklasyfikowano ostatecznie jako ciężkie działanie niepożądane)); <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;</p> <p>Liczba ośrodków: 15 (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Kanada);</p> <p>Okres obserwacji: część A – 4 dni, część B – 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: dla zmian względem wartości początkowych drugorzędowych punktów końcowych w części B badania zastosowano jednopróbkowy, dwustronny test t, badanie nie zostało zaprojektowane / nie określono mocy statystycznej dla pierwszorzędowych punktów końcowych, by określić istotność statystyczną efektu zastosowanej terapii;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wiek 2-5 lat; * masa ciała ≥ 8 kg; * potwierdzona diagnoza CF; * mutacja bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR (Gly551Asp, Gly178Arg, Ser549Asn, Ser549Arg, Gly551Ser, Gly970Arg, Gly1244Glu, Ser1251Asn, Ser1255Pro lub Gly1349Asp). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * stwierdzone obecnie lub w czasie 4 tyg. poprzedzających badanie: zaostrzenia objawów płucnych, niedokrwistość, choroba wątroby lub niewydolność nerek; * zakażenie organizmami związanymi z szybszym spadkiem statusu płucnego (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i> i <i>Mycobacterium abscessus</i>); * stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów bądź induktorów cytochromu P450 3A w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia terapii IWA. 		
Dane demograficzne**		
Parametr	IWA	
Liczba chorych, n (%)	Ogółem	34
	IWA 50	10 (29,4)
	IWA 75	24 (70,6)
Mężczyźni, n (%)		28 (82,4)
Biała		34 (100,0)

KIWI (publikacja Davies 2016) [51]		
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie	1 (2,9)
Wiek, n (%)	2 lata	9 (26,5)
	3 lata	11 (32,4)
	4-5 lat	14 (41,2)
Genotyp, n (%)	Gly551Asp/Phe508del	26 (76,5)
	Inny***	8 (23,5)
Wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, średnia (SD)		-0,2 (0,8)
Wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku, średnia (SD)		-0,3 (0,8)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		97,9 (14,0)
Stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu, średnia (SD) [ng/ml]		33,6 (29,8)
Chorzy ze stężeniem elastazy-1 w stolcu <200 µg/g [^] , n (%)		26 (96,3) / N=27
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: w części A i B badania IWA podawano co 12 godzin, w dawce dobranej odpowiednio do masy ciała chorego (50 mg dla chorych <14 kg i 75 mg dla chorych ≥14 kg) w postaci granulatu w kapsułkach (chorzy zostali poinstruowani, aby otworzyć kapsułkę i wymieszać granulát z ok. 5 ml soku jabłkowego lub z innym odpowiednim pokarmem i przyjmować lek z wysokokalorycznym, wysokotłuszczowym posiłkiem).</p> <p>Analiza farmakokinetyczna w części A badania potwierdziła, że stosowane dawki były odpowiednie i możliwe do zastosowania także w części B badania (ekspozycja na lek była podobna jak ta obserwowana u dorosłych stosujących dawkę 150 mg IWA co 12 godzin).</p> <p>W części B badania chorzy otrzymywali IWA przez 24 tyg. i dodatkowo byli poddani obserwacji przez 4 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki leku.</p> <p>Leczenie wspomagające: w badaniu podano jedynie informację, iż 1 chory, u którego początkowe stężenie elastazy-1 w stolcu wynosiło >500 µg/g (górną granicą oznaczalności) miał mutację Gly551Asp/Arg117His i nie otrzymał suplementacji enzymami trzustki. U części chorych zastosowano antybiotyki dożyłne w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych.</p> <p>Wyniki oceny walorów smakowych IWA sugerowały, że lek w postaci granulatu był akceptowalny po podaniu go w miękkim pokarmie; 32 (94,1%) z 34 chorych z części B badania zażyło całkowicie pierwszą dawkę badanego leku.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * stężenie chlorków w pocie – ocena w czasie 24 tyg.; * masa ciała, BMI i wzrost – ocena w czasie 24 tyg.; * zaostrzenia objawów płucnych – 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 maksymalny (24 tyg.), gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; * wyniki z części A badania (okres obserwacji wynosił tylko 4 dni); * wyniki dot. farmakokinetyki (nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego); 		

KIWI (publikacja Davies 2016) [51]

- * wyniki *post-hoc* (m.in. dot. FEV1, stężenia elastazy, immunoreaktywnego trypsynogenu) – nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego;
- * opis profilu bezpieczeństwa u poszczególnych chorych z badania – w analizie przedstawiono wyniki dla chorych ogółem;
- * wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych (publikacja EMA 2015) – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy;
- * mediany i zakres zmian parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby w publikacji EMA 2015 – w analizie przedstawiono jedynie średnie zmiany, w celu zachowania spójności analizy.

*chorzy biorący udział w części A badania mogli być także włączeni do części B, jednakże musieli oni poczekać aż do zakończenia ostatniej wizyty w 12 tygodniu badania w ramach *follow-up* przed przystąpieniem do wizyty skringingowej do części B (ostatecznie 8 chorych z części A zostało włączonych do części B, pozostały chory ukończył 6 lat i mógł stosować ogólnodostępny IWA)

**dotyczą chorych z części B badania; ze względu na nieprzedstawianie w raporcie wyników z części A badania, zdecydowano także o nieprzedstawieniu danych demograficznych dla chorych z tej części badania

***w tym (po 1 (2,9%) chorym): Gly551Asp/Lys447ArgfsX2, Gly551Asp/c.1585-1G→A, Gly551Asp/Leu1258PhefsX7, Gly551Asp/Leu881IlefsX22, Gly551Asp/Gly551Asp, Gly551Asp/Arg117His, Ser549Asn/Phe508del, Ser549Asn/Arg553X

^stężenie <200 µg/g oznacza zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki

7.6.5. KLIMB (Rosenfeld 2019)

KLIMB (publikacja Rosenfeld 2019, NCT01946412) [66]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Badanie stanowiło przedłużenie badania KIWI

Przydział chorych do grupy: do badania włączono dzieci, które ukończyły 24.-tyg., jednoramienne, otwarte badanie KIWI (część B badania). Badanie prowadzono między grudniem 2013 roku a grudniem 2015 roku;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 5 (15,2%) z 33 włączonych chorych, w tym 2 (6,0%) chorych rozpoczęło stosowanie IWA dostępnego komercyjnie, u 1 (3,0%) chorego wystąpiło zdarzenie niepożądane (wzrost stężenia AIAT >8 x GGN i AspAT >3 x GGN), u 1 (3,0%) chorego występowały trudności z połykaniem IWA w tabletkach oraz 1 (3,0%) chorego utracono z powodu niezdolności do tolerowania dalszych badań krwi;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;

Liczba ośrodków: 15 (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Kanada);

Okres obserwacji: do 84 tyg.;

Analiza statystyczna: oceniano zmiany względem wartości początkowych badania pierwotnego (KIWI). W przypadku oceny bezpieczeństwa, zastosowano statystykę opisową;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * do badania włączono dzieci, które ukończyły 24.-tyg., jednoramienne, otwarte badanie KIWI (część B badania);
- * kryteria włączenia chorych do badania KIWI obejmowały: wiek 2-5 lat; masa ciała ≥8 kg; potwierdzona diagnoza CF i mutacja bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR (Gly551Asp, Gly178Arg, Ser549Asn, Ser549Arg, Gly551Ser, Gly970Arg, Gly1244Glu, Ser1251Asn, Ser1255Pro lub Gly1349Asp).

Kryteria wykluczenia:

- * b/d

KLIMB (publikacja Rosenfeld 2019, NCT01946412) [66]		
Dane demograficzne (badanie KLIMB)		
Parametr		Iwakaftor
Liczba chorych		33
Mężczyźni, n (%)		27 (81,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		3,7 (1,0)
Rasa, n (%)	Biała, inna niż latynoska	32 (97,0)
	Biała, latynoska	1 (3,0)
Genotyp, n (%)	G551D/F508del	26 (78,8)
	G551D/1471delA	1 (3,0)
	G551D/1717-1G>A	1 (3,0)
	G551D/394delTT	1 (3,0)
	G551D/G551D	1 (3,0)
	G551D/R117H	1 (3,0)
	S549N/F508del	1 (3,0)
	S549N/R553X	1 (3,0)
Współczynnik z-score dla masy ciała, średnia (SD)		0,07 (0,83)
Współczynnik z-score dla wzrostu, średnia (SD)		-0,31 (0,95)
Chorzy ze stężeniem elastazy-1 w stolcu <200 µg/g*, n (%)		25 (78,1) / N=32
Stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu, mediana (zakres) [ng/ml]		13,4 (0,6; 56,0)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		51,6 (22,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: IWA podawano co 12 godzin, w dawce dobranej odpowiednio do masy ciała chorego (50 mg dla chorych <14 kg i 75 mg dla chorych ≥14 kg) w postaci granulatu w kapsułkach. Chorzy którzy osiągnęli 6 r.ż. w czasie badania KLIMB otrzymali IWA w tabletkach w dawce 150 mg co 12 godzin. Dawkę leku dostosowywano w razie konieczności odpowiednio do masy ciała chorego.</p> <p>Spośród 33 chorych włączonych do badania: 27 (81,8%) otrzymało IWA w dawce 75 mg, 5 (15,2%) w dawce 50 mg i 1 (3,0%) chory otrzymał IWA w dawce 150 mg.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * stężenie chlorków w pocie; * masa ciała, BMI, wzrost; * stężenie elastazy-1 w stolcu i immunoreaktywnego trypsynogenu; * bezpieczeństwo. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki cząstkowe dla innych okresów obserwacji niż 84 tyg. i 108 tyg. – gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; * wyniki przedstawione w publikacji Rosenfeld 2019 dla badania KIWI. 		

*stężenie <200 µg/g oznacza zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki

7.6.6. PERSIST (McKone 2014)

PERSIST (publikacja McKone 2014) [62]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe Badanie stanowiło przedłużenie badań STRIVE oraz ENVISION</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d; Zaślepienie: brak; Opis metody zaślepienia: n/d; Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 19 (9,9%) spośród 192 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> * spośród 144 chorych pierwotnie włączonych do badania <i>STRIVE</i> utracono łącznie 16 (11,1%) chorych, w tym 11 (16,4%) spośród 67 chorych z grupy PLC: (4 (6,0%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, po 2 (3,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (1,5%) chorym z powodu ciąży, zastosowania niedozwolonych leków i zgonu) i 5 (6,5%) chorych spośród 77 chorych z grupy IWA (3 (3,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, oraz po 1 (1,3%) chorym z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych i zgonu); * spośród 48 chorych pierwotnie włączonych do badania <i>ENVISION</i> utracono łącznie 3 (6,3%) chorych, w tym 1 (4,5%) chorego z 22 chorych z grupy PLC z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (7,7%) chorych z 26 chorych z grupy IWA z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (po 1 (3,8%) chorym); <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated; Liczba ośrodków: analogicznie jak w badaniach <i>STRIVE</i> i <i>ENVISION</i>; Okres obserwacji: nie krótszy niż 96 tygodni u chorych z grupy otrzymującej PLC → IWA oraz nie krótszy niż 144 tygodnie u chorych z grupy otrzymującej IWA → IWA; Analiza statystyczna: badanie nie zostało zaprojektowane / nie określono mocy statystycznej dla oceny punktów końcowych, by określić istotność statystyczną efektu zastosowanej terapii, oceniano zmiany względem wartości początkowych badania pierwotnego (chorzy stosujący IWA w badaniu <i>STRIVE/ENVISION</i>) lub względem badania <i>PERSIST</i> (chorzy stosujący PLC w badaniu <i>STRIVE/ENVISION</i>). W przypadku oceny bezpieczeństwa, zastosowano statystykę opisową; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * chorzy, którzy ukończyli 48 tyg. badania <i>STRIVE</i> lub <i>ENVISION</i> (kryteria włączenia do badania <i>STRIVE</i> obejmowały: wiek ≥12 lat, potwierdzoną diagnozę CF, obecność mutacji Gly551Asp genu CFTR i FEV1 40-90% wartości należnej; kryteria włączenia do badania <i>ENVISION</i> obejmowały: wiek 6-11 lat, potwierdzoną diagnozę CF, obecność mutacji Gly551Asp genu CFTR i FEV1 40-105% wartości należnej, masa ciała ≥15 kg); * mutacja Gly551Asp genu CFTR na co najmniej 1 allelu; * negatywny wynik testu ciążowego z moczu oraz – w przypadku chorych w wieku rozrodczym – stosowanie antykoncepcji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * stwierdzona w wywiadzie choroba lub stan, który w ocenie badacza, mógł wpłynąć na wyniki badań lub stwarzać dodatkowe ryzyko w przypadku zastosowania IWA; * nietolerancja na badany lek (wykazana w poprzednim badaniu), która w opinii badacza mogła stwarzać dodatkowe ryzyko w przypadku zastosowania IWA; * ciąża, planowanie ciąży lub karmienie piersią; * stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A, w tym np. stosowanie ziela dziurawca, spożycie grejfrutów lub soku z grejfrutów.
Dane demograficzne

PERSIST (publikacja McKone 2014) [62]				
Parametr	Iwakaftor			
	Chorzy z badania STRIVE		Chorzy z badania ENVISION	
	PLC → IWA	IWA → IWA	PLC → IWA	IWA → IWA
Liczba chorych	67	77	22	26
Mężczyźni, n (%)	32 (47,8)	36 (46,8)	13 (59,1)	9 (34,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]	26,0 (9,6)	27,7 (9,8)	9,8 (1,8)	9,8 (1,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	61,4 (13,1)	66,0 (14,9)	32,4 (8,9)	37,9 (11,7)
Wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, średnia (SD)*	-0,57 (0,9)	0,17 (0,9)	-0,36 (0,8)	0,34 (1,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	21,9 (3,5)	23,0 (4,0)	16,8 (2,2)	18,6 (2,9)
Wartości współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku, średnia (SD)*	-0,52 (0,8)	0,09 (0,9)	-0,19 (0,9)	0,44 (0,9)
FEV1 [% wartości należnej]	62,2 (18,7)	71,9 (18,5)	83,6 (17,4)	94,9 (14,5)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: IWA w dawce 150 mg p.o. co 12 godzin przez 96 tyg. Okres obserwacji obejmował dodatkowe 4 tygodnie (+/- 7 dni) wizyt w ramach <i>follow-up</i>.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej.</p> <p>Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>) było podobne w obu 48-tygodniowych okresach obserwacji i wynosiło średnio w tygodniach 1.-48.: 94,2% oraz w tygodniach 48.-96.: 90,6%.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * jakość życia – ocena w czasie 0 (leczenie w czasie badania STRIVE/ENVISION), 48 i 96 tyg. dla podgrupy PLC → IWA oraz w czasie 48, 96 i 144 tyg. dla podgrupy IWA → IWA; * wartość FEV1 – ocena w czasie 0 (leczenie w czasie badania STRIVE/ENVISION), 48 i 96 tyg. dla podgrupy PLC → IWA oraz w czasie 48, 96 i 144 tyg. dla podgrupy IWA → IWA; * masa ciała i BMI – ocena w czasie 0 (leczenie w czasie badania STRIVE/ENVISION), 48 i 96 tyg. dla podgrupy PLC → IWA oraz w czasie 48, 96 i 144 tyg. dla podgrupy IWA → IWA; * zaostrzenia objawów płucnych: częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych – ocena w czasie 0 (leczenie w czasie badania STRIVE/ENVISION) dla podgrupy PLC oraz w przedziałach czasowych: 1. dzień – 48 tydz., 48. tydz. – 96 tydz., 96. tydz. – 144. tydz. dla podgrupy IWA; czas trwania zaostrzeń objawów płucnych – ocena w przedziałach czasowych 1. dzień – 48 tydz. dla podgrupy PLC i IWA oraz 48. tydz. – 96. tydz., 96. tydz. – 144. tydz. dla podgrup PLC → IWA oraz IWA → IWA; * profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 96 tyg. dla podgrupy PLC → IWA oraz 144 tyg. dla podgrupy IWA → IWA oraz w 0. tyg. (leczenie w czasie badania STRIVE/ENVISION) i przedziałach czasowych 1. dzień – 48 tydz., 48. tydz. – 96 tydz. dla podgrupy PLC → IWA i IWA → IWA i dodatkowo 96 tydz. – 144. tydz. dla podgrupy IWA → IWA. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki z publikacji EMA 2012, gdyż dotyczą analizy śródkresowej (badanie nie zostało wówczas zakończone, nie ma wyników dla maksymalnego okresu obserwacji); * zdarzenia niepożądane przedstawione w suplemencie do badania jako opisane jako analiza ryzyka wystąpienia danego zdarzenia lub – w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych – te, które wystąpiły u maksymalnie 1 chorego – w analizie przedstawiono kluczowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa zawarte w publikacji głównej. 				

*z-score obliczono dla chorych w wieku 12-20 lat z badania STRIVE (N=17 chorych z grupy IWA oraz N=18 chorych z grupy PLC) oraz dla wszystkich chorych z badania ENVISION

7.6.7. ARRIVAL (Rosenfeld 2018)

ARRIVAL (Rosenfeld 2018) [66]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Badanie to składało się z 2 części – w części A badania oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę IWA w czasie 4 dni, natomiast w części B analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IWA w czasie 24 tyg.⁷⁰;</p> <p>Przydział chorych do grupy: w badaniu uczestniczyły dzieci poniżej 24 miesiąca życia, u których występowała co najmniej jedna mutacja genu CFTR;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * w części A badania utracono łącznie 2 (22,2%) z 9 włączonych do badania chorych: 1 (11,1%) z powodu ostrego zakażenia górnych dróg oddechowych i 1 (11,1%) z powodu obecnego lub stwierdzonego w wywiadzie nieprawidłowego wyniku testu czynności wątroby; * w części B badania utracono łącznie 1 (5,3%) z 19 włączonych do badania chorych, z powodu wycofania chorego z badania z uwagi na trudności w pobieraniu krwi; <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 20: 7 (Australia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone Ameryki) w części A badania i 13 (Australia, Kanada, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone Ameryki) w części B badania;</p> <p>Okres obserwacji: część A: 4. dni, część B: 24. tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: wykorzystano oprogramowanie do modelowania efektów mieszanych (NONMEM, wersja 7) w celu oszacowania stężeń IWA w osoczu u pediatrycznych chorych analizowanych w części A i B badania. W celu oceny farmakokinetyki IWA w populacji badanej zastosowano model farmakokinetyki populacyjnej oraz porównanie ekspozycji na lek z tymi obserwowanymi u dorosłych chorych z CF w badaniach fazy II i III. Przeprowadzono jedynie analizy opisowe i nie testowano formalnych hipotez, chociaż przeprowadzono analizy <i>post-hoc</i> w celu uzupełnienia analiz opisowych zmian zaobserwowanych względem wartości;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wiek od 0. do <24. miesiący w 1. dniu badania⁷¹ (chorzy, którzy ukończyli część A badania i byli w wieku ≥24. mies. w 1. dniu części B, nie spełniali kryteriów przydziału do części B i nie mogli zostać do niej włączeni – dla kohort od 4 do 7⁷² (wiek ciąży ≥38. tyg.)); * potwierdzona diagnoza CF definiowana jako stężenie chlorków w pocie ≥60 mmol/l, określone za pomocą ilościowej jonoforezy pilokarpinowej lub 2 mutacje powodujące CF; * obecność jednej z następujących mutacji na genie CFTR na przynajmniej 1 allelu: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D (oraz R117H-CFTR w przypadku ośrodków znajdujących się na terenie, na których IWA jest wskazany do stosowania u chorych w wieku od 2 do 5 lat, u których występuje mutacja R117H-CFTR); * dostępne wyniki badań dotyczące hematologii, chemii surowicy krwi oraz parametrów życiowych w badaniu skriningowym, bez jakichkolwiek klinicznych nieprawidłowości, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na ocenę przebiegu badania; * masa ciała w badaniu skriningowym w zakresie zdefiniowanym dla odpowiednich dawek leku. <p>Kryteria wykluczenia:</p>

⁷⁰ w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z części B badania

⁷¹ W publikacji *Rosenfeld 2018* zaprezentowano dane dla chorych od 12. do < 24 m.ż.

⁷² część A badania: kohorta 1: wiek od 12 do <24 mies., kohorta 2: wiek od 6 do <12 mies., kohorta 3/4: wiek <6 mies., część B badania: kohorta 5: wiek od 12 do <24 mies., kohorta 6: wiek od 6 do <12 mies., kohorta 7: wiek <6 mies.

ARRIVAL (Rosenfeld 2018) [66]

- * ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych bądź zaostrzenie objawów płucnych, a także zmiany w leczeniu choroby płuc (włączając antybiotyki) obecnie (w czasie poprzednich 4. tyg.) lub stwierdzone w wywiadzie;
- * stwierdzone podczas badań przesiewowych zakażenie organizmami powodującymi szybki spadek statusu płucnego (np. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* lub *Mycobacterium abscessus*);
- * nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby (aktywność AspAT, AlAT lub stężenie bilirubiny w osoczu >2 x GGN z wyłączeniem hiperbilirubinemii noworodków);
- * stosowanie silnych lub pośrednich inhibitorów lub induktorów CYP3A, w czasie 2. tyg. poprzedzających rozpoczęcie badania;
- * 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;
- * przebyty przeszczep narządów lub hematologiczny;
- * jakakolwiek klinicznie znacząca choroba niepowiązana z CF w czasie 2. tyg. przed rozpoczęciem badania, definiowane jako jakiegokolwiek ostre (ciężkie lub nie) schorzenie (np. zakażenie przewodu pokarmowego);
- * uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, w którym konieczne było przyjmowanie badanego leku bądź jakiegokolwiek innej substancji 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;
- * stężenie hemoglobiny <9,5 g/dl w badaniu skринingowym;
- * przewlekła choroba nerek o stopniu nasilenia ≥ 3 ;
- * brak możliwości prawidłowego przeprowadzenia badania okulistycznego z wykorzystaniem lampy szczelinowej w badaniu przesiewowym;
- * obecność zmętnienia soczewki lub zaćmy zdiagnozowana w okulistycznym badaniu przesiewowym (z wyłączeniem wad uznanych za wrodzone lub niepostępujące, np. zaćma zrostowa).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (IWA)	
Liczba chorych	19	
Mężczyźni, n (%)	11 (57,9)	
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	15,2 (3,6)	
Masa ciała (SD) [kg]	10,5 (1,3)	
Genotyp, n (%)*	Gly551Asp/Phe508del	11 (57,9)
	Gly551Asp/2789+5G→A	1 (5,3)
	Gly551Asp/DELTA I507	1 (5,3)
	Gly551Asp/Gly551Asp	1 (5,3)
	Gly551Asp/NIEZNANY	1 (5,3)
	Gly551Asp/Val392Gly	1 (5,3)
	Ser549Asn/Phe508del	2 (10,5)
	Gly178Arg/Phe508del	1 (5,3)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	104,1 (12,8)/N=14	
Wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, średnia (SD)	0,31 (0,74)	
Wartości współczynnika z-score dla stosunku długości ciała i wieku, średnia (SD)	-0,30 (0,82)	
Wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała, długości ciała i wieku, średnia (SD)	0,61 (0,90)	
Stężenie elastazy-1 w stolcu, średnia (SD) [μg/g]	182,2 (217,1)	

ARRIVAL (Rosenfeld 2018) [66]	
Stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu, średnia (SD) [ng/ml]	1154,9 (162,6)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: IWA w dawce 50 mg (w przypadku chorych o masie ciała od 7 <14 kg) lub 75 mg (w przypadku chorych o masie ciała ≥14 do <25 kg) podawany doustnie co 12 godzin (w części A badania przez 3 dni oraz rano w 4. dniu, w części B przez 24 tyg.).</p> <p>W publikacji wskazano, że w części B badania wszyscy chorzy otrzymali IWA w dawce 50 mg.</p> <p>Badany lek był dostarczany w postaci granulatu w saszetkach zawierających IWA w dawce 50 lub 75 mg. Zawartość każdej z saszetek była łączona z 5 ml miękkiego posiłku lub płynu i podawana doustnie z posiłkiem lub przekąską zawierającą odpowiednią ilość tłuszczu, dostosowaną według wieku pediatrycznego chorego.</p> <p>Leczenie wspomagające: w trakcie badania chorzy przyjmowali m.in. antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * indeks klirensu płucnego; * stężenie chlorków w pocie; * masa ciała i wzrost; * parametry oceny funkcjonowania trzustki; * obecność kultur bakterii w układzie oddechowym; * zaostrzenia objawów płucnych; * profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * punkty odnoszące się do oceny farmakokinetycznej leku (w tym dane z części A badania ARRIVAL); * wyniki cząstkowe dla innych okresów obserwacji niż 24 tyg. – gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; * wyniki podane dla indywidualnych chorych. 	

*mutacja musiała być obecna na przynajmniej jednym allele

7.6.8. GOAL (Rowe 2014)

GOAL (Rowe 2014, McCormick 2018)	
METODYKA	
<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe⁷³</p> <p>Przydział chorych do grup: w badaniu uczestniczyli chorzy na CF w wieku ≥6 lat, z przynajmniej jedną mutacją G551D i brakiem wcześniejszej ekspozycji na IWA. Chorzy ci rozpoczęli stosowanie IWA w latach 2012-2013, po zatwierdzeniu IWA przez FDA do stosowania w badanej populacji w Stanach Zjednoczonych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 18 (11,9%) ze 151 chorych, w tym 6 (4,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (2,6%) chorych z powodu opuszczania wizyt w ośrodku przez >3 mies., 3 (2,0%) chorych z powodu decyzji chorego oraz po 1 (0,7%) chorym z powodu: niespełnienia kryteriów włączenia do badania, wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowaniem IWA, decyzji</p>	

⁷³ W ramach badania GOAL wykonano także 4 badania dodatkowe mające na celu: oznaczenie klirensu śluzowo-rzęsowego, wyznaczenie profilu pH żołądkowo-jelitowego, dokonanie oceny stanu zapalnego w płwocinie i obecności w niej mikroorganizmów, oznaczenie wskaźnika wydzielania β-adrenergicznego w pocie. Wyniki dla tych 4 badań dodatkowych nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie z uwagi na rodzaj analizowanych punktów końcowych oraz fakt, iż w badaniach tych analizę przedstawiono dla nie więcej niż 21 chorych z badania GOAL. Zgodnie z kryteriami włączenia w przypadku badań jednoramiennych do analizy włączano badania, w których uczestniczyło ponad 30 chorych

GOAL (Rowe 2014, McCormick 2018)

badacza, niestosowania się do protokołu badania, braku możliwości pojawiania się chorego na ustalonych wizytach;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o⁷⁴;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Sponsor: Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics oraz National Institutes of Health;

Liczba ośrodków: 28 (w obrębie Sieci Rozwoju Opcji Terapeutycznych w Leczeniu Mukowiscydozy⁷⁵);

Okres obserwacji: do 6 mies.;

Analiza statystyczna: sparowane średnie zmiany i wartości SD porównane względem wartości otrzymanych w badaniu skriningowym (ostatnia wizyta przed rozpoczęciem podawania IWA) dla danych ciągłych obliczano wraz z 95% CI i testowano za pomocą sparowanego testu t. Różnice w proporcjach porównano krzyżowo za pomocą dokładnego testu Fishera i sparowano z testem Wilcozona. Wskaźniki hospitalizacji zostały porównane testem Wilcozona. Wszystkie podane wartości p są obustronne. Współczynnik korelacji Pearsona został wykorzystany do zbadania zależności między zmianami miar klinicznych, a zmianą stężenia chlorków w pocie.

Wyniki otrzymane w badaniu skriningowym porównano z wynikami otrzymanymi w trakcie przeprowadzonych pomiarów w: 1. mies., 3. mies. i 6. mies., stosując regresję liniową z uogólnionymi równaniami szacunkowymi;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek ≥6 lat;
- * obecność przynajmniej jednej mutacji G551D;
- * brak wcześniejszej ekspozycji na IWA.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (IWA)	
Liczba chorych	151	
Mężczyźni, n (%)	81 (53,6)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	21,1 (11,4)	
Wiek, n (%) [lata]	6-11	38 (25,2)
	12-17	32 (21,2)
	18-29	51 (33,8)
	30+	30 (19,9)
Rasa, n (%)	Biała	145 (96,0)
	Hiszpańska	2 (1,3)
	Czarna	3 (2,0)
	Inna/nieznana	1 (0,7)
Klasa genotypowa allelu innego niż G551D, n (%)	Klasa I	10 (6,6)
	Klasa II	114 (75,5)
	Klasa III	2 (1,3)
	Klasa IV	4 (2,6)
	Klasa V	8 (5,3)

⁷⁴ w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego

⁷⁵ ang. *Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network*

GOAL (Rowe 2014, McCormick 2018)				
	Klasa nieznana	13 (8,6)		
Aktywność mutacji innej niż G551D-CFTR*, n (%)	Brak aktywności	132 (87,4)		
	Częściowa aktywność	7 (4,6)		
	Aktywność nieznana	12 (7,9)		
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		21,3 (4,5)		
Wartość ppFEV1**, średnia (SD)		82,6 (25,6)		
Wartość ppFVC, średnia (SD)		101,4 (24,2)		
Pozytywny wynik testu na obecność kultur bakterii <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ***, n (%)		75 (49,7)		
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		55,2 (19,7)		
Wartość FEV1, średnia (SD) [l]		2,5 (1,0)		
Wartość FVC, średnia (SD) [l]		3,3 (1,2)		
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [meq/l]		102,9 (13,8)/N=147		
Wynik otrzymany w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R, średnia (SD) [punkty]		70,7 (19,9)		
Wynik kwestionariusza CFRSD, średnia (SD) [punkty]		27,7 (14,9)/N=146		
Wynik w teście SNOT-20, średnia (SD) [punkty]		0,9 (0,8)		
Dane demograficzne z podziałem na grupy wiekowe				
Parametr		Grupa badana (IWA)		
Grupa wiekowa [lata]		6-11	12-17	18+
Liczba chorych		38	32	81
Wartość ppFEV1, średnia (SD)		104,3 (16,2)	91,2 (18,3)	69,1 (23,2)
Masa ciała, średnia (SD)		30,6 (7,7)	56,1 (15,7)	66,5 (13,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		17,2 (2,3)	21,0 (4,1)	23,3 (4,1)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [meq/l]		107,4 (9,5)/N=37	102,2 (13,6)/N=31	101,0 (15,2)/N=79
Liczba punktów uzyskana w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R, średnia (SD)		83,6 (12,2)	76,3 (15,6)	62,4 (20,5)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: chorzy stosowali IWA w latach 2012-2013 r. po zatwierdzeniu IWA przez FDA do stosowania w badanej populacji w Stanach Zjednoczonych.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> * jakość życia oceniana według: wyniku otrzymanego w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R, wyniku kwestionariusza CFRSD, wyniku w teście SNOT-20; * wartość FEV1; * wartość FVC; * stężenie chlorków w pocie; * BMI i masa ciała; 				

GOAL (Rowe 2014, McCormick 2018)

- * hospitalizacja;
- * występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu *P. aeruginosa*.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * wyniki do 4 badań dodatkowych prowadzonych w ramach badania GOAL, w których oceniano m.in. klirens śluzowo-rzęskowy, profil pH żołądkowo-jelitowego, stan zapalny w płwocinie i obecności w niej mikroorganizmów, wskaźnik wydzielania β -adrenergicznego w pocie (Wyniki dla tych 4 badań dodatkowych nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie z uwagi na rodzaj analizowanych punktów końcowych oraz fakt iż w badaniach tych analizę przedstawiono dla nie więcej niż 21 chorych z badania GOAL. Zgodnie z kryteriami włączenia w przypadku badań jednoramiennych do analizy włączano badania, w których uczestniczyło ponad 30 chorych);
- * wyniki dla innych okresów obserwacji niż 6 miesięcy (przedstawiano dane tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji) – zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- * w przypadku punktów końcowych przedstawionych w postaci danych ciągłych średnie wartości po zakończeniu leczenia uwzględniano jedynie, jeśli w raporcie nie przedstawiono zmiany wyniku względem wartości początkowych (jeśli w publikacji przedstawiono i wartość średnią i zmianę to w raporcie uwzględniano jedynie zmianę wyniku względem wartości początkowych).

*aktywność CFTR określono za pomocą bazy danych mutacji CFTR2

**procent przewidywanej spirometrii obliczano za pomocą równań Wanga dla kobiet poniżej 16 lat i mężczyzn poniżej 18 lat oraz dla równań Hankinsona dla innych chorych

***obecność jakiegokolwiek kultury bakterii w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania IWA (n=143 z dostępnymi wynikami obecności hodowli prowadzonymi w CFFNPR)

7.6.9. Taylor-Cousar 2016

Taylor-Cousar 2016 [69]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, otwarte (badanie przeprowadzone w ramach EAP)

Przydział chorych do grupy: chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz brak danych na temat liczby ośrodków);

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 9 (20,5%) spośród 44 chorych, w tym 4 (9,1%) chorych z powodu przecięcia płuc⁷⁶, 3 (6,8%) chorych z powodu zgonu i 2 (4,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 24 tyg.;

Analiza statystyczna: w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa IWA w badaniu zastosowano statystykę opisową; wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

⁷⁶ Zakres czasu dla przerwania terapii z powodu przeszczepienia wynosił od 82 do 287 dni po rozpoczęciu terapii IWA

Taylor-Cousar 2016 [69]		
Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> * wiek ≥ 6 lat; * potwierdzona diagnoza CF; * obecność mutacji G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR; * wartość FEV1 $\leq 40\%$ wartości należnej (najwyższa wartość w czasie 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania) lub aktywna obecność na liście chorych oczekujących na przeszczep płuc; * niespełnienie kryteriów włączenia do innych prowadzonych badań klinicznych dla IWA, sponsorowanych przez Vertex Inc.; * potencjalna możliwość uzyskania korzyści klinicznej z zastosowania IWA w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku (tj. wcześniej niż lek ten będzie dostępny komercyjnie). 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> * nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby stwierdzone podczas badań skriningowych; * konieczność inwazyjnej mechanicznej wentylacji płuc; * przeszczepienie narządu mięszowego lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie. 		
Dane demograficzne		
Parametr	IWA	
Liczba chorych	44	
Mężczyźni, n (%)	26 (59,1)	
Mutacja F508del na allelu innym niż G551D, n (%)	36 (81,8)	
Wiek [lata]	Średnia (SD)	33,1 (11,9)
	Zakres	10; 61
ppFEV1 [punkty procentowe]*	Średnia (SD)	29,6 (6,3)
	Zakres	17,2; 45,2
FEV1 [l]*	Średnia (SD)	0,99 (0,27)
	Zakres	0,5; 1,6
FEF _{25-75%} [l/s]*	Średnia (SD)	0,37 (0,14)
	Zakres	0,1; 0,7
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	58,9 (15,4)
	Zakres	32,4; 104,5
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	21,2 (4,4)
	Zakres	15,1; 38,3
INTERWENCJA		
Interwencja badana: iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin.		
Leczenie wspomagające: w trakcie terapii chorzy mogli stosować m.in. antybiotyki dożylnie (w przypadku zaostrzenia objawów płucnych).		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> * wartość FEV1 i FEF_{25-75%} – ocena w czasie 24 tyg.; * masa ciała – ocena w czasie 24 tyg.; * zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 24 tyg.; * profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 24 tyg. 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		

Taylor-Cousar 2016 [69]

- * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- * wyniki *post-hoc* – nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego;
- * wyniki dotyczące indywidualnej odpowiedzi chorych na leczenie (rysunek 1B) – wyniki obarczone zbyt dużym ryzykiem niskiej wiarygodności z uwagi na niedostateczną czytelność prezentowanych danych w badaniu.

*dane dla podgrupy chorych u których wykonano badanie spirometryczne ≤31 dni przed pierwszą dawką leku badanego (N=35 chorych)

7.6.10. CORK (Ronan 2018)

CORK (publikacja Ronan 2018) [65]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe

Przydział chorych do grupy: chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania, począwszy od marca 2013 r.;

Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, badanie jednoośrodkowe);

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: b/d (w badaniu przedstawiono jedynie konflikt interesów dot. związków autorów badania z firmami farmaceutycznymi);

Liczba ośrodków: 1 (Ośrodek leczenia mukowiscydozy w mieście Cork w Irlandii, ang. *Cork Cystic Fibrosis Centre*);

Okres obserwacji: 12 miesięcy (52 tyg.);

Analiza statystyczna: w celu oceny średnich zmian względem wartości wyjściowych dla zmiennych o rozkładzie normalnym zastosowano test t dla jednej próby z powtarzalnymi pomiarami. Do oceny zmian o rozkładzie innym niż normalny, zastosowano sparowany test Wilcozona rangowanych znaków. Do porównania zmian w wynikach radiologicznych klatki piersiowej wykorzystano analizę wariancji dla powtarzanych pomiarów (ANOVA) z poprawką Bonferroniego dla wielokrotnych porównań. Współczynniki korelacji dla rang Pearsona i Spearmana (odpowiednio do rozkładu) wykorzystano do oceny korelacji między parametrami klinicznymi, biomarkerami krwi i wynikami obrazowania klatki piersiowej;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek ≥6 lat;
- * diagnoza mukowiscydozy;
- * obecność mutacji G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR;
- * chorzy leczeni w Ośrodku leczenia mukowiscydozy w mieście Cork w Irlandii;
- * chorzy w klinicznie stabilnym stanie;
- * chorzy, którzy rozpoczęli terapię IWA po marcu 2013 r. i byli prospektywnie poddani obserwacji przez średni okres 12 miesięcy.

Dane demograficzne

Parametr		IWA
Liczba chorych		33
Mężczyźni, n (%)		23 (69,7)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	21,6 (b/d)
	Dorośli, n (%)	20 (60,6)

CORK (publikacja Ronan 2018) [65]		
	Dzieci, n (%)	13 (39,4)
Genotyp, n (%)	G551D/F508del	28 (84,8)
	Inne*	5 (15,2)
FEV1, średnia (SD) [% wartości należnej]		75,21 (20,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		51,26 (19,7)
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]		101 (14,7)
Wynik w zmodyfikowanym wahadłowym teście chodu [m], średnia (SD)		1,002 (320)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: iwakaftor – w badaniu nie podano 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 mogli stosować IWA w postaci tabletek, w dawce 150 mg co 12 godzin (zgodnie z <i>ChPL Kalydeco</i>® dla dzieci w wieku ≥6 lat).</p> <p>Leczenie wspomagające: u części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * jakość życia – ocena w czasie 52 tyg.; * wartość FEV1 – ocena w czasie 52 tyg.; * stężenie chlorków w pocie – ocena w czasie 52 tyg.; * BMI – ocena w czasie 52 tyg.; * wydolność fizyczna – ocena w czasie 52 tyg.; * obecność kultur bakterii w układzie oddechowym – ocena w czasie 52 tyg.; * mediatory stanu zapalnego – ocena w czasie 52 tyg.; * zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 52 tyg.; * wyniki badań radiologicznych – ocena w czasie 52 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż maksymalny (52 tyg.), gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; * wyniki w skali Bhalla badań radiologicznych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy, przedstawiono wyniki badań radiologicznych ogółem, w formie opisowej; * wyniki dotyczące parametrów laboratoryjnych przedstawione na wykresie 1. w suplemencie – ze względu na ich niską wiarygodność (niemożliwe jest odczytanie wyników dla wartości przed zastosowaniem IWA); * szczegółowe wyniki dot. obecności kultur bakterii w układzie oddechowym, przedstawione na wykresie 3. – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy, przedstawiono wyniki ogółem, w formie opisowej; * wyniki <i>post-hoc</i> (dot. parametrów radiologicznych) – nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego. 		

*w tym: (po 1 (3,0%) chorym): G551D/G551D, G551D/3028delA, G551d/1717-1G→A, G551D/E56K, G551D/R553x

7.6.11. Hubert 2018

Hubert 2018 [59]
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p>

Hubert 2018 [59]

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 9 (15,8%) spośród 57 chorych, w tym w pierwszym roku badania utracono 1 (1,8%) chorego, gdyż zaprzestał terapii IWA z powodu wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w 24. tyg. badania, w drugim roku badania utracono łącznie 8 (14,0%) chorych, w tym 1 (1,8%) chory zaprzestał terapii IWA z powodu diagnozy marskości wątroby w 53. tygodniu badania, a pozostałych 7 (12,3%) chorych nie osiągnęło 2-letniego okresu obserwacji*;

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 45 (Francja);

Okres obserwacji: od roku (52 tyg.) do maksymalnie 2 lat (104 tyg.);

Analiza statystyczna: dane porównywano względem wartości początkowych z wykorzystaniem sparowanego testu t-Studenta oraz nieparametrycznego testu Wilcozona dla danych ciągłych oraz testu McNemara dla danych kategorycznych; poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * chorzy na CF;
- * obecność mutacji Gly551Asp na co najmniej 1 allelu genu CFTR;
- * rozpoczęcie terapii IWA przed 1 czerwca 2013 r.;
- * chorzy leczeni w jednym z ośrodków terapii CF we Francji.

Dane demograficzne

Parametr	IWA				
	Wiek 6-12 lat	Wiek ≥12-18 lat	Wiek >18 lat	Ogółem	
Liczba chorych	16	14	27	57**	
Mężczyźni, n (%)	8 (50,0)	8 (57,1)	18 (66,7)	34 (59,6)	
Wiek [lata]	Średnia (SD)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	21,5 (13,1)	
	Mediana (zakres)	8,2 (6,1; 11,8)	14,2 (12,1; 17,7)	31,3 (18,9; 51,8)	
Wiek w momencie diagnozy, mediana (zakres) [lata]	0,1 (0; 0,3)	0,9 (0; 15,7)	3,0 (0; 37,3)	0,5 (0; 37,3)	
Genotyp, n (%)	G551D/F508del	12 (75,0)	8 (57,1)	14 (51,9)	34 (59,6)
	Genotyp warunkujący ciężką postać CF	15 (93,8)	13 (92,9)	20 (74,1)	48 (84,2)
	Genotyp warunkujący łagodną postać CF	1 (6,3)	1 (7,1)	7 (25,9)	9 (15,8)
FEV1	Średnia (SD) [% wartości należnej]	84,3 (12,7)	86,0 (24,4)	59,5 (27,2)	72,3 (26,4)
	<40%, n (%)	0 (0,0)	1 (7,1)***	8 (29,6)***	9 (15,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	25,9 (6,7)	49,5 (13,1)	61,4 (7,4)	48,2 (17,6)	
Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l]	111,9 (30,3)	91,7 (24,5)	99,0 (30,1)	100,6 (29,3)	

Hubert 2018 [59]					
Niewydolność trzustki, n (%)		14 (87,5)	11 (78,6)***	22 (81,5)	47 (82,5)
Cukrzyca, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	7 (25,9)***	7 (12,3)
Obecność bakterii w układzie oddechowym, n (%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (25,0)***	8 (57,1)***	20 (74,1)	32 (56,1)***
	<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (81,3)***	10 (71,4)	19 (70,4)	42 (73,7)***
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: Iwakafator – w badaniu nie podano 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 mogli stosować IWA w postaci tabletek, w dawce 150 mg co 12 godzin (zgodnie z ChPL Kalydeco® dla dzieci w wieku ≥6 lat).</p> <p>Leczenie wspomagające: w trakcie terapii chorzy mogli stosować m.in. antybiotyki dożylnie i doustne, enzymy trzustkowe, dornazę alfa, doustne suplementy, hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej, wziewne leki rozszerzające osztrzelę i kortykosteroidy.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wartość FEV1 – ocena w czasie 52 i 104 tyg.; * stężenie chlorków w pocie – ocena po rozpoczęciu terapii IWA; * masa ciała i BMI – ocena w czasie 52 i 104 tyg.; * obecność kultur bakterii w układzie oddechowym – ocena w czasie 52 i 104 tyg.; * wyniki badań radiologicznych – ocena po rozpoczęciu terapii IWA; * hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne – ocena w czasie 52 i 104 tyg.; * leczenie wspomagające – ocena w czasie 52 i 104 tyg.; * profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 52 i 104 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 52 i 104 tyg., gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; * wyniki dotyczące przerwania terapii lub wycofania się z badania – część z tych zdarzeń nie była spowodowana zdarzeniami niepożądanymi, co uniemożliwiło ich analizę w ramach oceny profilu bezpieczeństwa (opis utraty z badania i przerwania leczenia przedstawiono w krytykalu). 					

*odnotowano 12 przypadków przerwania terapii IWA u 10 chorych, po okresie leczenia wynoszącym średnio 261 (zakres: 7-589) dni; czas przerwania terapii wynosił średnio 60 (zakres: 1-220) dni

**6 (10,5%) chorych brało wcześniej udział w badaniach klinicznych III fazy

***w badaniu przedstawiono odsetki, które różniły się znacznie od przeliczonych dla podanych wartości n/N, z tego powodu za prawidłowe uznano liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie (n) oraz liczbę chorych w grupie (N) i na tej podstawie obliczono odpowiednie odsetki

7.6.12. Kirwan 2019

Kirwan 2019
METODYKA
Badanie obserwacyjne, retrospektywne ⁷⁷ , kohortowe, jednoramienne ⁷⁸ , wieloośrodkowe

⁷⁷ W badaniu wykorzystano retrospektywnie zbierane dane dla chorych na CF w Irlandii w ramach rejestru CFRI

⁷⁸ W badaniu przedstawiono wyniki dla grupy 80 chorych na CF do 36 miesięcy przed rozpoczęciem terapii IWA i po 36 miesiącach terapii IWA. Z uwagi na kryteria włączenia do analizy (w zakresie interwencji) oraz fakt, iż dane dotyczące charakterystyki chorych i terapii stosowanych przed

Kirwan 2019

Przydział chorych do grup: w badaniu uczestniczyło 80 chorych spełniających kryteria włączenia do badania, w wieku od 6 do 56 lat, których dane dostępne były w CFRI⁷⁹;

Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego. Dane dla 36 miesięcy obserwacji były dostępne dla 80 chorych. Według danych podanych w publikacji:

- * 4 (5,0%) chorych przerwało terapię IWA przed końcem 2017 r., z powodu ciąży lub decyzji lekarza;
- * 3 (3,8%) chorych z powodu zmarło przed końcem 2017 r.

Dla chorych tych dostępne były jednak dane dla 36 miesięcy obserwacji, dlatego włączono ich do analizy.

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Klasyfikacja AOTMiT: n/o⁸⁰;

Sponsor: Zarząd Służby Zdrowia Irlandii;

Liczba ośrodków: powyżej 17 (11 ośrodków specjalistycznych CF oraz powyżej 6 ośrodków klinicznych CF w Irlandii);

Okres obserwacji: do 36 mies.;

Analiza statystyczna: tendencje długookresowe badano za pomocą analizy regresji efektów mieszanych. Aby porównać trendy w czasie, dopasowano częściowe liniowe modele efektów mieszanych. Modele obejmowały cztery ustalone efekty: punkt przecięcia, nachylenie przed rozpoczęciem terapii (w ujęciu rocznym), zmianę punktu przecięcia oraz nachylenie po rozpoczęciu terapii (w ujęciu rocznym). Punkt przecięcia reprezentował szacowaną średnią w momencie rozpoczęcia leczenia IWA. Zmiana punktu przecięcia reprezentowała przesunięcie średniej w czasie po rozpoczęciu leczenia IWA. Czas został uwzględniony w modelu jako numer dnia badania, z datą rozpoczęcia leczenia zdefiniowaną jako dzień 0. Szacowane nachylenia następnie przeskalowano w celu uzyskania szacunków bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 w czasie, w ujęciu rocznym. Liczbę i czas trwania (całkowita liczba dni) podawanych dożylnych antybiotyków, doustnych antybiotyków lub przyjęć do szpitala z powodu zaostrzenia objawów płucnych w ciągu roku modelowano, odpowiednio, przy użyciu uogólnionych liniowych modeli mieszanych z ujemnym rozkładem dwumianowym i rozkładem Poissona. Modele obejmowały: stały efekt w ujęciu rocznym i losowy efekt w ujęciu rocznym, w celu modelowania zmienności na poziomie podmiotu oraz efekt losowy, który uwzględniał brak zależności powtarzanych pomiarów. Wszystkie testy były dwustronne, a wartości p mniejsze niż 0,05 uznano za statystycznie istotne;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek od 6 do 56 lat;
- * dane dostępne w CFRI (chorzy musieli odbywać spotkania w ośrodkach/klinikach, których dane zamieszczone są w rejestrze CFRI, w przynajmniej 2 z 3 lat przed i po rozpoczęciu terapii IWA);
- * dostępne dane dla 36. mies. przed oraz po przyjęciu IWA (w celu uwzględnienia danych dla przynajmniej 36. mies. po rozpoczęciu terapii IWA, włączenie do badania rozważano tylko dla tych chorych, którzy rozpoczęli leczenie IWA przed styczniem 2015 r.);
- * obecność przynajmniej jednej mutacji G551D;
- * otrzymywanie przynajmniej 36. mies. terapii IWA przed końcem 2017 r.

Kryteria wyłączenia:

- * wcześniejszy udział w badaniu klinicznym IWA (w związku z tym, że przypisanie do grupy PLC/IWA nie było uwzględnione w rejestrze).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (IWA)
Liczba chorych	80

rozpoczęciem terapii IWA nie zostały szczegółowo przedstawione w publikacji *Kirwan 2019*, dane dotyczące 36 miesięcy przed rozpoczęciem terapii IWA nie zostały uwzględnione w raporcie

⁷⁹ dane zbierano pomiędzy 2010 a 2017 r.

⁸⁰ w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego

Kirwan 2019			
Mężczyźni, n (%)		43 (53,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		19,34 (11,50)	
Wiek, n (%) [lata]	<12	27 (33,8)	
	od 12 do <18	18 (22,5)	
	≥18	35 (43,8)	
Mutacja klasy II* na 2 allele, n (%)		69 (86,3)	
Pomiary antropometryczne	BMI (≥18 lat), średnia (SD) [kg/m ²]		21,76 (3,65)
	Współczynnik z-score dla BMI (<18 lat), średnia (SD) [kg/m ²]		-0,06 (0,93)
	Współczynnik z-score dla BMI (<18 lat), n (%)	Niedowaga wg wartości BMI**	8 (10,0)
		Prawidłowa wartość BMI**	66 (82,5)
		Nadwaga wg wartości BMI**	6 (7,5)
	Wartość ppFEV1 (GLI ⁸¹), średnia (SD)		71,53 (26,09)
	Wartość ppFEV1 (GLI), n (%)	≥70%	48 (60,0)
		od ≥40% do <70%	19 (23,8)
<40%		13 (16,3)	
Przewlekłe zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)***		18 (22,5)	
Przewlekłe zakażenie <i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)***		33 (41,3)	
Związana z CF cukrzyca, n (%) [^] , ^{^^}		9 (11,3)	
Stosowanie makrolidów, n (%) ^{^^}		33 (41,3)	
Stosowanie agonistów leków β-adrenergicznych, n (%) ^{^^}		11 (13,8)	
Stosowanie leków mukolitycznych, n (%) ^{^^}		62 (77,5)	
Stosowanie wziewnych antybiotyków podtrzymujących, n (%) ^{^^}		55 (68,87)	
INTERWENCJA			
Interwencja badana: IWA			
Dane, które analizowano w niniejszym badaniu dostępne były dla 36 mies. przed otrzymaniem IWA oraz 36 mies. po rozpoczęciu stosowania leku. W badaniu nie sprecyzowano jakie terapie stosowali chorzy w czasie 36 miesięcy przed rozpoczęciem IWA. Według danych demograficznych w wywiadzie stwierdzono stosowanie m.in. makrolidów, agonistów leków β-adrenergicznych oraz leków mukolitycznych.			
Leczenie wspomagające: w czasie, którego dotyczy badanie chorzy mogli przyjmować m.in. antybiotyki dożylnie oraz doustne w przypadku zaostrzenia objawów płucnych.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
* wartość FEV1;			
* BMI;			

⁸¹ GLI, ang. *Global Lung Function Initiative* – globalna inicjatywa na rzecz sprawności funkcjonowania płuc

Kirwan 2019

- * stosowanie antybiotyków;
- * hospitalizacja.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 36 mies. po rozpoczęciu terapii IWA, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- * dane dotyczące okresu do 36 mies. przed rozpoczęciem terapii IWA (w tym wyniki porównań dla okresu po rozpoczęciu terapii IWA względem okresu do 36 mies. przed zastosowaniem terapii IWA) – przedmiotem analizy są jedynie dane po zastosowaniu badanej interwencji;
- * dane analizowane w modelu w zależności od zmiennych towarzyszących np. płci, wieku, przewlekłych zakażeń – brak danych czy dane te przedstawiono jedynie dla okresu do 36 mies. po rozpoczęciu terapii IWA.

*mutacje CFTR zostały sklasyfikowane zgodnie z ich wpływem na syntezę i/lub funkcję białka regulatorowego CFTR, zgodnie z metodą deBoeck i współpracowników oraz McKone i współpracowników

**wartość BMI jest binarnym, złożonym wynikiem indeksu BMI dla dorosłych i współczynnika BMI z-score dla dzieci. Wskaźnik BMI <18,5 kg/m² lub współczynnik BMI z-score <-2 zaklasyfikowano jako niedowagę, wskaźnik BMI >25 kg/m² lub współczynnik BMI z-score >2 został zaklasyfikowany jako nadwaga, w pozostałych przypadkach uznano, że chory miał prawidłową masę ciała

***przewlekłe zakażenie zdefiniowano jako posiadanie trzech lub więcej izolatów o wyniku dodatnim w roku poprzedzającym pierwszorazowe podanie badanego leku

^cukrzycę związaną z CF zdefiniowano poprzez użycie insuliny

^^stosowanie udokumentowane w corocznej ocenie stanu chorego, w roku poprzedzającym pierwszorazowe podanie badanego leku

7.6.13. Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (publikacja Bessonova 2018 i Volkova 2019)

Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (Bessonova 2018 [47], Volkova 2019 [70])

METODYKA

Badanie obserwacyjne, kohortowe, wielośrodkowe, międzynarodowe (badanie PASS; rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych)

Przydział chorych do grup: zgodnie z kryteriami włączenia do badania; dane dla chorych leczonych IWA zestawiono w stosunku 1:5 do chorych z grupy kontrolnej, tj. chorych, którzy nigdy nie byli leczeni IWA (chorzy z ramienia komparatora byli dopasowani do chorych z grupy IWA względem wieku, płci i nasilenia CF w zależności od występującego genotypu CFTR w oparciu o ustaloną klasę mutacji genu CFTR. Aby dopasować chorych pod względem nasilenia CF w zależności od występującego genotypu CFTR, chorzy, którzy z ramienia komparatora musieli mieć oba zmutowane allele powodujące podobny stopień nasilenia choroby jak zmutowane allele chorych z grupy IWA, co zapewniało, że chorzy o łagodniejszej klasie mutacji (IV-VI) nie byli dopasowani do chorych o cięższej klasie mutacji (I-III);

Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):

Dobór próby: ***;
Porównywalność: **;
Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania:

W grupie chorych ze Stanów Zjednoczonych z 27 804 chorych włączonych do badania, do 5. roku obserwacji utracono łącznie 2142 (7,7%) chorych, w tym:

**Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych
(Bessonova 2018 [47], Volkova 2019 [70])**

- w grupie badanej w 1. roku obserwacji utracono 53 (6,6%) z 805 chorych (27 (3,4%) z powodu braku zastosowania IWA, 19 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 5 (0,6%) z powodu zgonu i 2 (0,2%) z powodu przeszczepienia płuc), w 2. roku 44 (5,9%) z 752 chorych (19 (2,5%) z powodu braku zastosowania IWA, 18 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 5 (0,7%) z powodu zgonu i 2 (0,3%) z powodu przeszczepienia płuc), w 3. roku obserwacji 39 (5,5%) z 708 chorych (21 (3,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 8 (1,1%) z powodu braku zastosowania IWA, 6 (0,8%) z powodu zgonu i 4 (0,6%) z powodu przeszczepienia płuc), a w 4. roku obserwacji utracono 34 (5,1%) z 669 chorych (20 (3,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 10 (1,5%) z powodu braku zastosowania IWA, 3 (0,4%) z powodu przeszczepienia płuc i 1 (0,1%) z powodu zgonu);
- w grupie kontrolnej w 1. roku obserwacji utracono 316 (8,3%) z 3 815 chorych (183 (4,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 50 (1,3%) z powodu zgonu, 46 (1,2%) z powodu zastosowania IWA lub braku informacji nt. zastosowania IWA, 37 (1,0%) z powodu przeszczepienia płuc), w 2. roku 250 (7,1%) z 3 499 chorych (122 (3,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 48 (1,4%) z powodu zastosowania IWA lub braku informacji nt. zastosowania IWA, 41 (1,2%) z powodu zgonu, 39 (1,1%) z powodu przeszczepienia płuc), w 3. roku obserwacji 925 (28,5%) z 3 249 chorych (676 (20,8%) z powodu zastosowania lumakafatoru/IWA, 126 (3,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 37 (1,1%) z powodu zgonu, 31 (1,0%) z powodu zastosowania IWA lub braku informacji nt. zastosowania IWA i 24 (0,7%) z powodu przeszczepienia płuc), a w 4. roku obserwacji utracono 481 (20,4%) z 2 355 chorych (325 (13,8%) z powodu zastosowania lumakafatoru/IWA, 72 (3,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 33 (1,4%) z powodu przeszczepienia płuc, 32 (1,4%) z powodu zgonu, 19 (0,8%) z powodu zastosowania IWA lub braku informacji nt. zastosowania IWA);

W grupie chorych z Wielkiej Brytanii z 9 052 chorych włączonych do badania, do 4. roku obserwacji utracono łącznie 203 (2,2%) chorych, w tym:

- w grupie badanej w 1. roku obserwacji utracono 14 (4,8%) z 293 chorych (7 (2,4%) z powodu braku zastosowania IWA, 7 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 2 (0,2%) z powodu zgonu), w 2. roku 17 (6,1%) z 277 chorych (7 (2,5%) z powodu braku zastosowania IWA, 7 (2,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 3 (1,1%) z powodu zgonu), w 3. roku obserwacji 13 (5,0%) z 260 chorych (9 (3,5%) z powodu braku zastosowania IWA, 3 (1,2%) z powodu zgonu i 1 (0,4%) z powodu przeszczepienia płuc);
- w grupie kontrolnej w 1. roku obserwacji utracono 68 (4,7%) z 1 433 chorych (373 (26,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 20 (1,4%) z powodu zgonu, 10 (0,7%) z powodu przeszczepienia płuc, 1 (0,1%) z powodu zastosowania IWA), w 2. roku 76 (5,6%) z 1 365 chorych (45 (3,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 22 (1,6%) z powodu zgonu, 9 (0,7%) z powodu przeszczepienia płuc), w 3. roku obserwacji 59 (4,6%) z 1 289 chorych (37 (2,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji/braku wizyt, 12 (0,9%) z powodu zgonu, 9 (0,7%) z powodu przeszczepienia płuc oraz 1 (0,1%) z powodu zastosowania IWA);

Klasyfikacja AOTMiT: IIID;

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated;

Liczba ośrodków: dane z rejestrów ze >115 akredytowanych ośrodków terapii CF w Stanach Zjednoczonych oraz >32 ośrodków pediatrycznych i 28 ośrodków dla dorosłych zajmujących się terapią CF w Wielkiej Brytanii (Anglia, Szkocja, Walia i Irlandia Północna);

Okres obserwacji: *Bessonova 2018:* 2 lata (104 tyg.) – rejestr chorych z Wielkiej Brytanii i 3 lata (156 tyg.) – rejestr chorych ze Stanów Zjednoczonych⁸²; *Volkova 2019:* 4 lata (208 tyg.) – rejestr chorych z Wielkiej Brytanii i 5 lat (260 tyg.) – rejestr chorych ze Stanów Zjednoczonych;

Analiza statystyczna: wszystkie punkty końcowe zostały ocenione jako część ogólnego nadzoru nad bezpieczeństwem, przy czym wszelkie wyniki niefaworyzujące chorych leczonych IWA były dodatkowo oceniane, aby określić, czy stanowią potencjalny nowy sygnał bezpieczeństwa. Analizy były ograniczone do wyników rutynowo zbieranych w ramach rejestrów. Ze względu na różnice w zbieraniu danych w obu rejestrach, dane dla Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych analizowano osobno;

⁸² docelowo czas trwania badania określono na 5 lat, natomiast w publikacji *Bessonova 2018* wyniki przedstawiono dla okresu od 2014 r. (odpowiednio 2 i 3 lata od wprowadzenia IWA na rynek brytyjski i amerykański)

Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (Bessonova 2018 [47], Volkova 2019 [70])					
Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .					
POPULACJA					
Kryteria włączenia:					
<ul style="list-style-type: none"> * <i>Bessonova 2018</i>: chorzy na mukowiscydozę, których dane uwzględniono w rejestrze fundacji zajmującej się terapią chorych na CF w Stanach Zjednoczonych oraz w rejestrze chorych na CF z Wielkiej Brytanii w 2014 r. (kohorta chorych stosujących IWA w każdym rejestrze obejmowała wszystkich chorych z co najmniej jednym zapisem dot. stosowania leku w 2014 r. (zarówno rozpoczynających leczenie w 2014 r. jak i w trakcie terapii rozpoczętej przed 2014 r.)); * <i>Volkova 2019</i>: kohorta IWA obejmowała wszystkich chorych, którzy zastosowali IWA w pierwszym roku kalendarzowym rynkowej dostępności IWA (2012 rok w Stanach Zjednoczonych i 2013 rok w Wielkiej Brytanii), dla których dane zbierano prospektywnie, chorych nadal stosujących leczenie, żyjących i bez utraconego okresu obserwacji oraz bez wykonanego przeszczepienia płuc w 2016 roku; * <i>Volkova 2019</i>: kohorta komparatora obejmowała chorych, którzy nie zastosowali IWA w pierwszym roku kalendarzowym rynkowej dostępności IWA, dla których dane zbierano prospektywnie żyjących i bez utraconego okresu obserwacji, bez wykonanego przeszczepienia płuc i u których nie rozpoczęto stosowania modulatora CFTR w 2016 roku. 					
Dane demograficzne (publikacja Bessonova 2018)					
Parametr	Chorzy ze Stanów Zjednoczonych		Chorzy z Wielkiej Brytanii		
	IWA	BSC	IWA	BSC	
Liczba chorych	1256	6200	411	2069	
Mężczyźni, n (%)	626 (49,8)	3108 (50,1)	216 (52,6)	1083 (52,3)	
Wiek w 2014 r., n (%)	0 do <6 lat	42 (3,3)	205 (3,3)	8 (1,9)	40 (1,9)
	6 do <12 lat	215 (17,1)	1109 (17,9)	72 (17,5)	325 (15,7)
	12 do <18 lat	268 (21,3)	1277 (20,6)	75 (18,2)	426 (20,6)
	≥18 lat	731 (58,2)	3609 (58,2)	256 (62,3)	1278 (61,8)
Genotyp, n (%)	Klasa I-III	1129 (89,9)*	5464 (88,1)	384 (93,4)**	1944 (94,0)
	Klasa IV-VI i nieznaną	127 (10,1)***	736 (11,9)#	27 (6,6)^	125 (6,0)
ppFEV1 w 2014 r.^, n (%)	<40%	106 (8,4)	720 (11,6)	38 (9,2)	266 (12,9)
	40 do <70%	303 (24,1)	1640 (26,5)	89 (21,7)	646 (31,2)
	≥70%	807 (64,3)	3602 (58,1)	274 (66,7)	1048 (50,7)
	B/d	40 (3,2)	238 (3,8)	10 (2,4)	109 (5,3)
ppFEV1 na początku badania^^, n (%)	<40%	90 (7,2)	435 (7,0)	46 (11,2)#	204 (9,9)#
	40 do <70%	290 (23,1)	1330 (21,5)	100 (24,3)#	603 (29,1)#
	≥70%	639 (50,9)	3191 (51,5)	193 (47,0)#	981 (47,4)#
	B/d	237 (18,9)	1244 (20,1)	43 (10,5)#	205 (9,9)#
Zaostrzenia płucne na początku badania^^^, n (%)	444 (35,4)#	2187 (35,3)#	207 (50,4)#	1061 (51,3)#	
Hospitalizacje na początku badania^^^, n (%)	443 (35,3)#	2294 (37,0)#	173 (42,1)#	862 (41,7)#	
Dane demograficzne (publikacja Volkova 2019)					

Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (Bessonova 2018 [47], Volkova 2019 [70])					
Liczba chorych		635	1874	247	1230
Mężczyźni, n (%)		307 (48,3)	959 (51,2)	134 (54,3)	642 (52,2)
Wiek w 2016 r.	Średnia (SD) [lata]	23,8 (11,6)	22,7 (11,6)	24,8 (11,2)	24,0 (10,9)
	<12 r.ż., n (%)	84 (13,2)	319 (17,0)	26 (10,5)	157 (12,8)
	Od 12 do <18 r.ż., n (%)	163 (25,7)	482 (25,7)	50 (20,2)	254 (20,7)
	≥18 r.ż., n (%)	388 (61,1)	1073 (57,3)	171 (69,2)	819 (66,6)
Genotyp, klasa I-III ⁸³ , n (%)		609 (95,9)	1689 (90,1)	235 (95,1)	1162 (94,5)
ppFEV1 na początku badania ^{##}	Średnia (SD)	79,0 (25,3)	81,7 (23,7)	73,0 (23,6)	73,4 (22,4)
	<40, n (%)	38 (6,0)	66 (3,5)	26 (10,5)	93 (7,6)
	od 40 do <70, n (%)	146 (23,0)	351 (18,7)	69 (27,9)	388 (31,5)
	≥70, n (%)	393 (61,9)	1184 (63,2)	132 (53,4)	646 (52,5)
	Brak danych, n (%)	58 (9,1)	273 (14,6)	20 (8,1)	103 (8,4)
Zaostrzenia płucne na początku badania ^{##} , n (%)		230 (36,2)	592 (31,6)	133 (53,8)	556 (45,2)
Hospitalizacje na początku badania ^{##} , n (%)		232 (36,5)	644 (34,4)	116 (47,0)	505 (41,1)
Leki stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	Przewlekłe antybiotyki ^{###}	477 (75,1)	1248 (66,6)	171 (69,2)	822 (66,8)
	Leki rozszerzające oskrzela	565 (89,0)	1632 (87,1)	128 (51,8)	676 (55,0)
	Kortykosteroidy ^Δ	352 (55,4)	991 (52,9)	127 (51,4)	593 (48,2)
	Dornaza alfa	533 (83,9)	1449 (77,3)	137 (55,5)	710 (57,7)
	Roztwór soli hipertonicznej	336 (52,9)	954 (50,9)	52 (21,1)	381 (31,0)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: iwakafator (w badaniu nie podano postaci i schematu dawkowania leku, jednakże biorąc pod uwagę iż jest to badanie obserwacyjne, można wnioskować, iż stosowanie leku było zgodne z praktyką kliniczną (zgodnie z ChPL Kalydeco®)).</p> <p>Interwencja kontrolna: autorzy badania nie przedstawili danych dotyczących terapii stosowanej w ramieniu komparatora, uznano że chorzy Ci mogli stosować BSC, gdyż mukowiscydoza należy do chorób, których terapia, oparta chociażby na najlepszym leczeniu wspomagającym, jest konieczna w celu umożliwienia prawidłowego funkcjonowania chorych.</p>					

⁸³ W grupie chorych ze Stanów Zjednoczonych, 1662 (88,7%) z 1874 chorych w grupie kontrolnej miało genotyp klasy I-II. Wśród chorych z Wielkiej Brytanii 1162 (94,5%) z 1230 chorych w grupie kontrolnej miało genotyp klasy I-II

**Rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych
(Bessonova 2018 [47], Volkova 2019 [70])**

Leczenie wspomagające: u części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych (u chorych z Wielkiej Brytanii zaostrzenia objawów płucnych definiowano jako konieczność zastosowania dożylnego antybiotykoterapii w domu lub w szpitalu).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * wartość FEV1;
- * BMI;
- * zgony – ocena w czasie 104 tyg. (chorzy z Wielkiej Brytanii) oraz 156 tyg. (chorzy ze Stanów Zjednoczonych);
- * przeszczepienia narządów – ocena w czasie 104 tyg. (chorzy z Wielkiej Brytanii) oraz 156 tyg. (chorzy ze Stanów Zjednoczonych);
- * zaostrzenia objawów płucnych;
- * hospitalizacje;
- * obecność kultur bakterii w układzie oddechowym;
- * powikłania CF.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż maksymalny (w danej publikacji), gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- * wyniki dla porównań względem chorych z mutacją F508del genu CFTR (dot. zgonów i przeszczepów) – populacja niezgodna z docelową;
- * dokładne wyniki dot. obecności kultur bakterii w układzie oddechowym (tabela 2 w publikacji *Bessonova 2018*) – ich dokładna ocena nie była celem niniejszej analizy;
- * publikacja *Volkova 2019*: wyniki przedstawione jako średnia (SD) jeśli dla danego punktu końcowego dostępne były dane dla zmiany wyniku względem wartości początkowych;
- * publikacja *Volkova 2019*: wyniki dla zaostrzeń płuc przedstawione w tabeli S1 w suplemencie (liczba zaostrzeń/chory/rok).

*wszyscy, z wyjątkiem jednego chorego, mieli potwierdzone mutacje bramkowania na co najmniej jednym allelu

**wszyscy chorzy mieli potwierdzone mutacje bramkowania na co najmniej jednym allelu

***włączając 36 chorych z potwierdzonymi mutacjami bramkowania na jednym allelu i mutacją klasy IV-VI na drugim allelu oraz 15 chorych z nieznanym typem mutacji

^włączając 16 chorych z potwierdzoną mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu i 11 chorych z nieznanym typem mutacji

^^średnia z najlepszych dostępnych wartości kwartalnych w 2014 r. z amerykańskiego rejestru oraz roczne wartości z 2014 r. z brytyjskiego rejestru

^^^wartości początkowe definiowano jako uzyskane w 2011 r. dla chorych z amerykańskiego rejestru oraz w 2012 r. dla chorych z brytyjskiego rejestru

#odsetki nieznacznie różnią się od wskazanych przez autorów badania, nieznana jest przyczyna rozbieżności

##definiowano jako dane uzyskane w 2011 roku w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych oraz dane z 2012 roku w przypadku chorych z Wielkiej Brytanii

###w przypadku chorych ze Stanów Zjednoczonych, definiowano jako 1 z następujących leków: preraipaty do inhalacji oparte na tobramycynie, inne aminoglikozydy do inhalacji (np. gentamycyna), kolistyna, aztreonam (do inhalacji), doustne antybiotyki makrolidowe do przewlekłego stosowania, inne doustne antybiotyki. W grupie chorych z Wielkiej Brytanii definiowano jako doustne antybiotyki do przewlekłego stosowania, doustne antybiotyki makrolidowe do przewlekłego stosowania, antybiotyki wziewne, wziewne suche antybiotyki w proszku

Δw obu grupach definiowano jako doustne kortykosteroidy, kortykosteroidy wziewne, kortykosteroidy wziewne w skojarzeniu z lekami rozszerzającymi oskrzela

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.7.1. I etap

Tabela 160.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Barry 2015</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Bosch 2016</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Burgener 2018</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Cabrini 2019</i> [75]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Davies 2015</i> [76]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>De la Hoz 2019</i> [77]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Dhooghe 2016</i> [78]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Dobra 2018</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Durmowicz 2013</i> [80]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Galietta 2013</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Hanrahan 2013</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Houwen 2017</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Jones 2009</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Kotha 2013</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Kramer 2016</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Mayer-Hamblett 2016</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Merk 2013</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Milla 2013</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Ong 2013</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Ratjen 2007</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Retsch-Bogart 2009</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Rowe 2013</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Sermet-Gaudelus 2013</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Sloane 2010</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Solomon 2015</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>VanDevanter 2017</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Zemanick 2019 [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.

7.7.2. II etap

Tabela 161.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Accurso 2010</i> [100]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu brało udział mniej niż 10 chorych w grupie.
<i>Accurso 2010a</i> [101]	Niewłaściwa metodyka.	Suplement do wykluczonego badania <i>Accurso 2010</i> .
<i>Accurso 2010b</i> [102]	Niewłaściwa metodyka.	Suplement do wykluczonego badania <i>Accurso 2010</i> .
<i>Accurso 2010c</i> [103]	Niewłaściwa metodyka.	Suplement do wykluczonego badania <i>Accurso 2010</i> .
<i>Accurso 2014</i> [104]	Niewłaściwa metodyka.	Wyniki do wykluczonego badania <i>Accurso 2010</i> .
<i>Accurso 2014a</i> [99]	Niewłaściwa metodyka.	Suplement do wykluczonego badania <i>Accurso 2014</i> .
<i>Adam 2016</i> [105]	Niewłaściwe punkty końcowe.	Wyniki oceniano po 48 godzinach.
<i>Altes 2017</i> [106]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu brało udział mniej niż 10 chorych w grupie.
<i>Anonymous 2016</i> [118]	Niewłaściwa metodyka.	Errata do wykluczonego badania <i>Sawicki 2015</i> .
<i>Anonymous 2016b</i> [112]	Niewłaściwa metodyka.	Korekta do wyniku z badania <i>KIWI</i> analizowanego w ramach analizy <i>post-hoc</i> .
<i>Anonymous 2017</i> [113]	Niewłaściwa metodyka.	Korekta do wykluczonego badania <i>Davies 2013a</i> .
<i>Barry 2014</i> [107]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 21 chorych.
<i>Bell 2019</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	W ramach badania porównano wyniki dla chorych z mutacją G551D stosujących IWA względem chorych z mutacją F508del stosujących BSC.
<i>Borowitz 2016</i> [109]	Niewłaściwa metodyka.	Analiza <i>post-hoc</i> do badań <i>ENVISION</i> i <i>STRIVE</i> .
<i>Chassagnon 2016</i> [110]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 22 chorych o nieznanach dokładnie mutacjach genu CFTR.
<i>Chassagnon 2018</i> [111]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 17 chorych o nieznanach dokładnie mutacjach genu CFTR.
<i>Davies 2013a</i> [114]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniach brało udział tylko 10 chorych w grupie.
<i>Donaldson 2018</i> [115]	Niewłaściwa metodyka.	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło 22 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano badania jednoramienne, w których uczestniczyło ponad 30 chorych.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Dryden 2018</i> [116]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 26 chorych.
<i>Edgeworth 2017</i> [117]	Niewłaściwa metodyka.	Wyniki analizowano dla mniej niż 10 chorych w grupie.
<i>Feng 2018</i> [119]	Niewłaściwe punkty końcowe.	Celem badania była ocena wpływu czasu hospitalizacji na koszty terapii IWA.
<i>Fidler 2017</i> [120]	Niewłaściwa metodyka.	Analiza <i>post-hoc</i> dla kilku badań dot. IWA.
<i>Flume 2018</i> [121]	Niewłaściwa metodyka.	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>STRIVE</i> .
<i>Frost 2019</i> [122]	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania była analiza mikrobiologiczna zmian patogenów u chorych na CF stosujących/niestosujących IWA. Nie oceniano istotnych punktów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
<i>Gelfond 2017</i> [123]	Niewłaściwa metodyka.	W publikacji przedstawiono dane dla 10 chorych na CF z mutacją G551D, stosujących IWA. Zgodnie z kryteriami włączenia w przypadku badań bez grupy kontrolnej do analizy włączano badania, w których analizowano dane dla ponad 30 chorych.
<i>Grasemann 2015</i> [124]	Niewłaściwe punkty końcowe.	Wyniki (głównie frakcję wydychanego tlenu azotu) oceniano po 4 tygodniach.
<i>Guimbellot 2018</i> [125]	Niewłaściwa metodyka.	W publikacji przedstawiono dane dla 21 chorych na CF z mutacją inną niż G551D, stosujących IWA. Zgodnie z kryteriami włączenia w przypadku badań bez grupy kontrolnej do analizy włączano badania, w których analizowano dane dla ponad 30 chorych.
<i>Hebestreit 2013</i> [126]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 14 chorych.
<i>Heltshe 2015</i> [127]	Niewłaściwe punkty końcowe.	Celem badania była analiza mikrobiologiczna zmian patogenów u chorych na CF stosujących IWA.
<i>Kane 2016</i> [128]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 10 chorych.
<i>Kelly 2019</i> [129]	Niewłaściwa metodyka.	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło 12 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano badania jednoramienne, w których uczestniczyło ponad 30 chorych.
<i>Kirkham 2018</i> [130]	Niewłaściwa populacja.	Chorzy o nieznanym dokładnie mutacjach genu CFTR. Ponadto, w badaniu nie przedstawiono istotnych klinicznie wyników dot. terapii IWA.
<i>Konstan 2015</i> [131]	Niewłaściwa metodyka.	Analiza <i>post-hoc</i> do badań <i>ENVISION</i> i <i>STRIVE</i> .
<i>Kotha 2015</i> [132]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu brało udział mniej niż 10 chorych w grupie.
<i>McGarry 2017</i> [133]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu brało udział mniej niż 10 chorych w grupie.
<i>Millar 2018</i> [134]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 15 chorych.
<i>Moss 2015</i> [135]	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>KONDUCT</i> i jego faza przedłużona <i>KONTINUE</i> dotyczące populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją R117H genu CFTR.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>O'Connor 2017</i> [136]	Niewłaściwe punkty końcowe.	W publikacji przedstawiono analizę dotyczącą metabolizmu kwasów tłuszczowych u chorych z badania <i>GOAL</i> .
<i>Peleg 2018</i> [137]	Niewłaściwe punkty końcowe.	W badaniu nie przedstawiono istotnych klinicznie wyników dot. terapii IWA
<i>Quittner 2015</i> [138]	Niewłaściwa metodyka.	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>STRIVE</i> .
<i>Ratjen 2018</i> [139]	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja, w której przedstawiono analizę dla 9 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej, w których uczestniczyło ponad 30 chorych.
<i>Sainath 2018</i> [140]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 22 chorych.
<i>Salvatore 2019</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło jedynie 13 chorych (zgodnie z kryteriami do analizy włączano badania prowadzone u ponad 30 chorych w przypadku badań jednoramiennych)
<i>Sawicki 2015</i> [142]	Niewłaściwa populacja.	Do ramienia komparatora włączono chorych z homozygotyczną mutacją F508del
<i>Sheikh 2015</i> [144]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 12 chorych.
<i>Sheikh 2015a</i> [143]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 10 chorych.
<i>Singh 2019</i> [145]	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania była analiza mikrobiologiczna zmian patogenów u chorych na CF stosujących/niestosujących IWA. Nie oceniano istotnych punktów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
<i>Solem 2016</i> [146]	Niewłaściwa metodyka.	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>STRIVE</i> .
<i>Stallings 2018</i> [147]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 23 chorych.
<i>Stalvey 2017</i> [148]	Niewłaściwa metodyka.	Analiza <i>post-hoc</i> do badań <i>ENVISION</i> i <i>GOAL</i> .
<i>Vermeulen 2017</i> [149]	Niewłaściwe punkty końcowe.	W badaniu nie przedstawiono istotnych klinicznie wyników dot. terapii IWA.
<i>Zeybel 2017</i> [150]	Niewłaściwa metodyka.	W badaniu jednoramiennym brało udział 12 chorych.

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 162.
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 163.
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		Tak		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Nie		
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: przeгляд 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 obniżać jakość przeгляdu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд 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 przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 164.
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 165.
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?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
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 166.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 167.
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. Jakiegokolwiek 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>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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>)		
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	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 168.

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

Tabela 170.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 171.
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, rozdział 3.9, 3.10, 3.11, 3.21, 3.22, 3.23
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

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)
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 w postaci tabelarycznej, 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
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, rozdział 3.9 - 3.31
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 3.33

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	46
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	50
Tabela 3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	60
Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	71
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla IWA.....	81
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań <i>ENVISION, KONNECTION</i> i <i>STRIVE</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook.....	107
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	112
Tabela 8. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ENVISION</i>	116
Tabela 9. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ENVISION</i>	117
Tabela 10. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ENVISION</i>	119
Tabela 11. Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ENVISION</i>	119
Tabela 12. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>ENVISION</i>	121
Tabela 13. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>STRIVE</i>	122

Tabela 14. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>STRIVE</i>	123
Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie badania <i>STRIVE</i>	125
Tabela 16. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>STRIVE</i>	126
Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie na podstawie badania <i>STRIVE</i>.....	127
Tabela 18. Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>STRIVE</i>	128
Tabela 19. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>STRIVE</i>	130
Tabela 20. Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>STRIVE*</i>	130
Tabela 21. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	134
Tabela 22. Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza CFQ-R o ≥ 4 punkty (minimalna istotna klinicznie różnica) na podstawie badania <i>KONNECTION</i>.....	136
Tabela 23. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	138
Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanej przez chorych zmiany wartości ppFEV1 na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	142

Tabela 25. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	144
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego obniżenia stężenia chlorków w pocie na podstawie badania <i>KONNECTION</i>.....	147
Tabela 27. Zmiana masy ciała oraz zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku masy ciała i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	148
Tabela 28. Zmiana BMI oraz zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku BMI i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>.....	150
Tabela 29. Zmiana wzrostu oraz zmiana wartości współczynnika <i>z-score</i> dla stosunku wzrostu i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	153
Tabela 30. Zmiana stężenia mediatorów stanu zapalnego we krwi względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>.....	154
Tabela 31. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	155
Tabela 32. Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>.....	155
Tabela 33. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KIWI</i>.....	156
Tabela 34. Zmiana masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KIWI</i>.....	158
Tabela 35. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych# na podstawie badania <i>KIWI</i>	159

Tabela 36. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>PERSIST</i>.....	161
Tabela 37. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>PERSIST</i>.....	163
Tabela 38. Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>PERSIST</i>.....	164
Tabela 39. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>PERSIST</i>.....	166
Tabela 40. Roczny wskaźnik występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>PERSIST</i>.....	167
Tabela 41. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i> (faza przedłużona).....	168
Tabela 42. Zmiana ppFEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i> (faza przedłużona).....	169
Tabela 43. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i> (faza przedłużona)	169
Tabela 44. Zmiana wartości BMI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i> (faza przedłużona).....	170
Tabela 45. Zmiana indeksu klirensu płucnego względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	176
Tabela 46. Średnie stężenie chlorków w pocie po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	176
Tabela 47. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	177
Tabela 48. Średnia wartość współczynnika z-score po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	178

Tabela 49. Zmiana wartości współczynnika z-score względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	179
Tabela 50. Średnie stężenie elastazy-1 i immunoreaktywnego trypsynogenu po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>.....	180
Tabela 51. Zmiana stężenia elastazy-1 i immunoreaktywnego trypsynogenu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	181
Tabela 52. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	181
Tabela 53. Zmiana jakości życia ocenianej według wyniku w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R względem wartości początkowych na podstawie badania <i>GOAL</i>.....	183
Tabela 54. Zmiana jakości życia według wyniku kwestionariusza CFRSD względem wartości początkowych na podstawie badania <i>GOAL</i>	184
Tabela 55. Zmiana jakości życia związanej z chronicznymi objawami zapalenia zatok przynosowych według wyniku testu SNOT-20 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>GOAL</i>.....	184
Tabela 55. Jakość życia związana z chronicznymi objawami zapalenia zatok przynosowych oceniana w ramach poszczególnych domen testu SNOT-20 na podstawie badania <i>GOAL</i>.....	186
Tabela 57. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>GOAL</i>.....	187
Tabela 58. Zmiana wartości FVC względem wartości początkowych na podstawie badania <i>GOAL</i>.....	188
Tabela 59. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>GOAL</i>.....	188
Tabela 60. Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>GOAL</i>.....	189

Tabela 61. Częstość hospitalizacji po zastosowaniu IWA na podstawie badania GOAL	190
Tabela 62. Częstość występowania przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu <i>P. aeruginosa</i> po zastosowaniu IWA na podstawie badania GOAL.....	191
Tabela 63. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania Taylor-Cousar 2016	192
Tabela 64. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych na podstawie badania Taylor-Cousar 2016	193
Tabela 65. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania Taylor-Cousar 2016	193
Tabela 66. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania CORK.....	195
Tabela 67. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania CORK i Hubert 2018.....	197
Tabela 68. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania CORK	198
Tabela 69. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od uzyskanego stężenia chlorków w pocie na podstawie badania CORK....	198
Tabela 70. Zmiana masy ciała i BMI względem wartości początkowych na podstawie badania CORK i Hubert 2018.....	199
Tabela 71. Średnia masa ciała i BMI po 52 i 104 tygodniach leczenia na podstawie badania Hubert 2018.....	200
Tabela 72. Zmiana wydolności fizycznej względem wartości początkowych na podstawie badania CORK	201
Tabela 73. Zmiana w występowaniu zaostrzeń objawów płucnych względem wartości początkowych na podstawie badania CORK.....	202

Tabela 74. Liczba hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>	204
Tabela 75. Średnia liczba cykli antybiotykoterapii na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>	204
Tabela 76. Częstość zastosowania leczenia podtrzymującego na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>	205
Tabela 77. Zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Kirwan 2019</i>	207
Tabela 78. Zmiana BMI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Kirwan 2019</i>.....	208
Tabela 79. Liczba stosowanych antybiotyków na podstawie badania <i>Kirwan 2019</i>....	209
Tabela 80. Czas trwania antybiotykoterapii na podstawie badania <i>Kirwan 2019</i>.....	210
Tabela 81. Liczba hospitalizacji na podstawie badania <i>Kirwan 2019</i>.....	210
Tabela 82. Czas trwania hospitalizacji na podstawie badania <i>Kirwan 2019</i>.....	211
Tabela 83. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>ENVISION</i>.....	212
Tabela 84. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>ENVISION</i>.....	212
Tabela 85. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ENVISION</i>	213
Tabela 86. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ENVISION</i>.....	214
Tabela 87. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>STRIVE</i>.....	217
Tabela 88. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>STRIVE</i>.....	218

Tabela 89. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>STRIVE</i>	218
Tabela 90. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>STRIVE</i>	220
Tabela 91. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	224
Tabela 92. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	224
Tabela 93. Częstość występowania działań niepożądanych/ zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	226
Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	230
Tabela 95. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	234
Tabela 96. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KONNECTION</i>	241
Tabela 97. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>KIWI</i>	242
Tabela 98. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>KIWI</i>	243
Tabela 99. Częstość występowania działań niepożądanych / zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>KIWI</i>	244
Tabela 100. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KIWI</i>	246
Tabela 101. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KIWI</i>	247

Tabela 102. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KIWI</i>	252
Tabela 103. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>PERSIST</i>	253
Tabela 104. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PERSIST</i>	254
Tabela 105. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PERSIST</i>	255
Tabela 106. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KONNECTION</i> (faza przedłużona).....	261
Tabela 107. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KONNECTION</i> (faza przedłużona).....	262
Tabela 108. Częstość występowania zgonu na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	273
Tabela 109. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	273
Tabela 110. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	273
Tabela 111. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	274
Tabela 112. Średnie stężenie lipazy i amylazy po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	277
Tabela 113. Zmiana stężenia lipazy i amylazy względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	277
Tabela 114. Częstość występowania zmiany stężenia lipazy i amylazy względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>	278

Tabela 115. Średnie stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny po 24 tygodniach leczenia na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>....	278
Tabela 116. Zmiana stężenia transferaz, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARRIVAL</i>.....	279
Tabela 117. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Taylor-Cousar 2016</i>.....	280
Tabela 118. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Taylor-Cousar 2016</i>	281
Tabela 119. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Taylor-Cousar 2016</i>.....	282
Tabela 120. Częstość występowania zgonu na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>	283
Tabela 121. Częstość występowania przeszczepu płuc na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>.....	283
Tabela 122. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>	284
Tabela 123. Częstość występowania określonych wartości parametrów laboratoryjnych na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>	285
Tabela 124. Wartość parametrów laboratoryjnych na podstawie badania <i>Hubert 2018</i>.....	286
Tabela 125. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Bessonova 2018</i>	289
Tabela 126. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Bessonova 2018</i>	293
Tabela 127. Częstość wykonania przeszczepienia narządów na podstawie badania <i>Bessonova 2018</i>.....	294

Tabela 128. Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>Bessonova 2018</i>	296
Tabela 129. Częstość występowania hospitalizacji z dowolnych przyczyn na podstawie badania <i>Bessonova 2018</i>	299
Tabela 130. Częstość występowania powikłań CF na podstawie badania <i>Bessonova 2018</i>.....	303
Tabela 131. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych stosujących IWA w 2 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, 48-tygodniowych badaniach klinicznych (działania występujące u $\geq 8\%$ chorych stosujących IWA, których częstość występowania była wyższa niż w grupie stosującej PLC).....	308
Tabela 132. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych iwakaftorem w monoterapii lub w skojarzeniu z tezakaftorem	314
Tabela 133. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych iwakaftorem.....	318
Tabela 134. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kalydeco®	319
Tabela 135. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych* na podstawie badania <i>KONTINUE</i> (faza przedłużona badania <i>KONNECTION</i>)	351
Tabela 136. Zmiana ppFEV1 względem wartości początkowych* na podstawie badania <i>KONTINUE</i> (faza przedłużona badania <i>KONNECTION</i>).....	351
Tabela 137. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych* na podstawie badania <i>KONTINUE</i> (faza przedłużona badania <i>KONNECTION</i>)	351
Tabela 138. Zmiana BMI względem wartości początkowych* na podstawie badania <i>KONTINUE</i> (faza przedłużona badania <i>KONNECTION</i>)	352

Tabela 139. Liczba zaostrzeń objawów płucnych na podstawie badania <i>KONTINUE</i> (faza przedłużona badania <i>KONNECTION</i>).....	352
Tabela 140. Zmiana stężenia chlorków w pocie względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>).....	171
Tabela 141. Zmiana stężenia masy ciała, BMI i wzrostu względem wartości początkowych na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>)	172
Tabela 142. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>)	264
Tabela 143. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>).....	266
Tabela 144. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>).....	267
Tabela 145. Częstość występowania zaburzeń oka na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>)	268
Tabela 146. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>)	268
Tabela 147. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>)	269
Tabela 148. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>).....	269
Tabela 149. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>).....	270
Tabela 150. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania <i>KLIMB</i> (faza przedłużona badania <i>KIWI</i>).....	270

Tabela 151	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla iwakaftoru w populacji docelowej.....	353
Tabela 152.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	357
Tabela 153.	Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	358
Tabela 154.	Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali <i>AMSTAR 2</i>.....	359
Tabela 155.	Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .	396
Tabela 156.	Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	397
Tabela 157.	Kryteria Cook.....	400
Tabela 158.	Skala <i>AMSTAR 2</i>.....	400
Tabela 159.	Ocena jakości danych wg skali Jadad	402
Tabela 160.	Ocena jakości danych wg skali <i>NICE</i>.....	402
Tabela 161.	Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	403
Tabela 162.	Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	404
Tabela 163.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	405
Tabela 164.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	406
Tabela 165.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	407
Tabela 166.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	407

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....48

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....57

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. 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
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.09.2019 r.)
 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. Courtney J. M., Ennis M., Elborn J. S., *Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis*, Journal of Cystic Fibrosis 2004, 3 (4): 223-231
 9. ██████████ Kalydeco® (iwakافتor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacją genu CFTR – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2019
 10. European Medicines Agency, *Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, Kalydeco, International non-proprietary name: ivacaftor, Procedure No. EMEA/H/C/002494/P46 022, EMA/CHMP/136348/2015*
 11. European Medicines Agency, *Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis*, EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr, 2009
-

12. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 11-14 June 2018*, EMA/PRAC/395628/2018
13. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Kalydeco® (iwakafator), EMA/825538/2015, EMEA/H/C/002494, 2015*
14. Flume P. A., Liou T. G, Borowitz D. S. i in., *Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation*, CHEST 2012, 142 (3): 718-724
15. 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 28.02.2019 r.)
16. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, 7.7.3.1 Post-intervention versus change from baseline*, The Cochrane Collaboration 2011, https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_7/7_7_3_1_post_intervention_versus_change_from_baseline.htm (data dostępu 2.03.2019 r.)
17. 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.
18. Matouk E., Nguyen D., Benedetti A. i in., *C-Reactive Protein in Stable Cystic Fibrosis: An Additional Indicator of Clinical Disease Activity and Risk of Future Pulmonary Exacerbations*, J Pulm Respir Med. 2016, 6 (5): 1-19
19. 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: 2.03.2019 r.)
20. Mukowiscydoza, *Medycyna Praktyczna*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>. (data dostępu 9.02.2019 r.)
21. 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 2.02.2019 r.)
22. Oregon State University, *Class Update with New Drug Evaluation: Oral Cystic Fibrosis Modulators*, 2018,

http://www.orpd.org/durm/meetings/meetingdocs/2018_07_26/archives/2018_07_26_CFClassUpdate.pdf (data dostępu 2.02.2019 r.)

23. *Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function*, NCT01685801, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01685801?sect=X4301256#othr> (data dostępu: 9.02.2019 r.)
 24. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 2.02.2019 r.)
 25. *Roll-Over Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Pediatric Subjects With a CF Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) Gating Mutation*, NCT01946412, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01946412?sect=X01256#all> (data dostępu 9.02.2019 r.)
 26. *Rollover Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis and a Non G551D CFTR Mutation (KONTINUE)*, NCT01707290, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01707290> (data dostępu 2.02.2019 r.)
 27. Rowe S. M., Daines C., Ringshausen F. C. i in., *Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis*, *N Engl J Med.* 2017, 377 (21): 2024-2035
 28. *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*
 29. 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
 30. Stężowska-Kubiak S., *Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna Polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych*, Poznań 2011
 31. Szczesniak R., Turkovic L., Andrinopoulou E.-A., Tiddens H. A. W. M., *Chest Imaging in CF Studies: What Counts, and Can be Counted?*, *J Cyst Fibros.* 2017, 16 (2): 175-185
 32. Urquhart D. S., *Exercise testing in cystic fibrosis: why (and how)?*, *J R Soc Med.* 2011, 104 (Suppl 1): 6-14
-

-
33. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, *FDA Approves KALYDECO® (ivacaftor) as First and Only Medicine to Treat the Underlying Cause of CF in Children Ages 12 to <24 Months with Certain Mutations in the CFTR Gene*, 2018, <https://investors.vrtx.com/node/25386/pdf> (data dostępu 7.02.2019 r.)
34. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 2.02.2019 r.)

Badania włączone do analizy (I etap):

35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Ivacaftor (Kalydeco) 150 mg Tablet: For Treatment of Cystic Fibrosis with G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, or G970R Mutation*, 2015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0085233/> (data dostępu 28.02.2019 r.)
36. Deeks E. D., *Ivacaftor: a review of its use in patients with cystic fibrosis*, *Drugs* 2013, 73 (14): 1595-1604
37. Habib A., Kajbafzadeh M., Desai S. i in., *A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis.*, *Sci Rep.* 2019 May 10; 9 (1): 7234
38. McColley S. A., *A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis*, *Expert Opinion Drug Safety* 2016, 15 (5): 709-715
39. McColley S. A., *Ivacaftor therapy for cystic fibrosis*, *Orphan Drugs* 2014, 2 (11): 1225-1232
40. Patel S., Sinha I. P., Dwan K. i in., *Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis*, *Cochrane Reviews* 2015, 26 (3): 1-98
41. 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
42. Quon B. S., Rowe S. M., *New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis*, *British Medical Journal* 2016, 30 (352): 1-14
43. 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
44. Skilton M., Krishan A., Patel S. i in., *Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis.*, *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 7; 1: CD009841
-

-
54. European Medicines Agency, *Assessment report, Kalydeco, International non-proprietary name: IVACAFTOR, Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0009, EMA/523198/2014*
 55. European Medicines Agency, *Assessment report, Kalydeco, International non-proprietary name: ivacaftor, Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0034/G, EMA/733450/2015*
 56. European Medicines Agency, *Assessment report, Kalydeco, ivacaftor, Procedure No.: EMEA/H/C/002494//0000, EMA/473279/2012*
 57. Food and Drug Administration, *Highlights of Prescribing Information, Kalydeco® (ivacaftor), 2019,*
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203188s029,207925s008lbl.pdf (data dostępu: 06.09.2019 r.)
 58. Hubert D., Dehillotte C., Munck A. i in., *Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2 years of treatment with ivacaftor in a real-world setting*, Journal of Cystic Fibrosis 2018, 17 (1): 89-95
 59. Kirwan L., Fletcher G., Harrington M. i in., *Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland.*, Ann Am Thorac Soc. 2019 Feb; 16 (2): 209-216
 60. McCormick J., Cho D., Lampkin B. i in., *Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients*, Int Forum Allergy Rhinol. 2018, 1-6
 61. McKone E. F., Borowitz D., Drevinek P. i in., *Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST)*, The Lancet Respiratory Medicine 2014, 2 (11): 902-910
 62. *Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): Ivacaftor (dane od Zamawiajacego)*
 63. Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G. i in., *A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation*, The New England Journal of Medicine 2011, 365 (18): 1663-1672
 64. Ronan N. J., Einarsson G. G., Twomey M. i in., *CORK Study in Cystic Fibrosis: Sustained Improvements in Ultra-Low-Dose Chest CT Scores After CFTR Modulation With Ivacaftor*, Chest 2018, 153 (2): 395-403
 65. Rosenfeld M., Cunningham S., Harris W.T., *An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (KLIMB).*, J Cyst Fibros. 2019 Apr 30
-

-
66. Rosenfeld M., Wainwright C. E., Higgins M. i in., *Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study*, The Lancet Respiratory Medicine 2018, 6 (7): 545-553
 67. Rowe S. M., Heltshe S. L., Gonska T. i in., *Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2014, 190 (2): 175-184
 68. Taylor-Cousar J., Niknian M., Gilmartin G. i in., *Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States*, Journal of Cystic Fibrosis 2016, 15 (1): 116-122
 69. Volkova N., Moy K., Evans J. i in., *Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries*, J Cyst Fibros. 2019 Jun 10.
 70. WHO UMC, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 06.09.2019 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap):

71. Barry P. J., Jones A. M., *New and Emerging Treatments for Cystic Fibrosis*, Drugs 2015, 75 (11): 1165-1175
 72. Bosch B., De Boeck K., *Searching for a cure for cystic fibrosis. A 25-year quest in a nutshell*, European Journal of Pediatrics 2016, 175 (1): 1-8
 73. Burgener E. B., Moss R. B., *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis*, Current Opinion in Pediatrics 2018, 30 (3): 372-377
 74. Cabrini G., *Innovative Therapies for Cystic Fibrosis: The Road from Treatment to Cure., Molecular Diagnosis and Therapy* 2019. 23 (2) (pp 263-279)
 75. Davies J.C., *The future of CFTR modulating therapies for cystic fibrosis*, Current Opinion in Pulmonary Medicine 2015, 21 (6): 579-584
 76. De la Hoz D., Villamil Osorio M., Restrepo-Gualteros S., *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review*, Arch Argent Pediatr. 2019 Apr 1; 117 (2): e131-e136
 77. Dhooghe B., Haaf J. B., Noel S. i in., *Strategies in early clinical development for the treatment of basic defects of cystic fibrosis*, Expert Opinion on Investigational Drugs 2016, 25 (4): 423-436
-

-
78. 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)
 79. Durmowicz A. G., Witzmann K. A., Rosebraugh C. J. i in., *Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience*, *Chest Journal* 2013, 143 (1): 14-18
 80. Galletta L. J., *Managing the underlying cause of cystic fibrosis: a future role for potentiators and correctors*, *Pediatric Drugs* 2013, 15 (5): 393-402
 81. Hanrahan J. W., Sampson H. M., Thomas D. Y., *Novel pharmacological strategies to treat cystic fibrosis*, *Trends in Pharmacological Sciences* 2013, 34 (2): 119-125
 82. Houwen R. H. J., van der Woerd W. L., Slae M. i in., *Effects of new and emerging therapies on gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis*, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2017, 23 (6): 551-555
 83. Jones A. M., Helm J. M., *Emerging treatments in cystic fibrosis*, *Drugs* 2009, 69 (14): 1903-1910
 84. Kotha K., Clancy J. P., *Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence*, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2013, 7 (5): 288-296
 85. Kramer E.L., Clancy J.P., *CFTR Modulator Therapies in Pediatric Cystic Fibrosis: Focus on Ivacaftor.*, *Expert Opinion Orphan Drugs* 2016,4(10):1033-1042.
 86. Mayer-Hamblett N., Boyle M., VanDevanter D., *Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis*, *Thorax* 2016, 71 (5): 454-461
 87. Merk D., Schubert-Zsilavec M., *Repairing mutated proteins – development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *Expert Opinion Drug Discovery* 2013, 8 (6): 691-708
 88. Milla C. E., *Cystic fibrosis in the era of genomic medicine*, *Current Opinion in Pediatrics* 2013, 25 (3): 323-328
 89. Ong T., Ramsey B. W., *Modifying disease in cystic fibrosis: current and future therapies on the horizon*, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2013, 19 (6): 645-651
 90. Ratjen F., *New pulmonary therapies for cystic fibrosis*, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2007, 13 (6): 541-546
 91. Retsch-Bogart G. Z., *Update on new pulmonary therapies*, *The New England Journal of Medicine* 2009,15 (6): 604-610
 92. Rowe S. M., Verkman A. S., *Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2013, 3 (7): 1-16
-

-
93. Sermet-Gaudelus I., *Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation*, European Respiratory Review 2013, 22 (127): 66-71
 94. Sloane P. A., Rowe S. M., *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis*, Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010, 16 (6): 591-597
 95. Solomon G. M., Marshall S. G., Ramsey B. W., Rowe S. M., *Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors*, Pediatric Pulmonology 2015, 40: 3-13
 96. VanDevanter D. R., Mayer-Hamblett N., *Innovating cystic fibrosis clinical trial designs in an era of successful standard of care therapies*, Current Opinion in Pulmonary Medicine 2017, 23 (6): 530-535
 97. Zemanick E., Bell S., *Prevention of chronic infection with Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis.*, Curr Opin Pulm Med. 2019 Aug 7

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap):

98. Accurso F. J., Goor F., Zha J. i in., *Online Data Supplement to "Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data"*, Journal of cystic fibrosis 2014, 13 (2): 139-147
 99. Accurso F. J., Rowe S. M., Clancy J. P. i in., *Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation*, The New England Journal of Medicine 2010, 363 (21): 1991-2003
 100. Accurso F. J., Rowe S. M., Clancy J. P. i in., *Online Supplementary Appendix to 'Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation'*, New england journal of medicine 2010, 363 (21): 1-34
 101. Accurso F. J., Rowe S. M., Clancy J. P. i in., *Online Supplementary Material (Protocol) to 'Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation'*, New england journal of medicine 2010, 363 (21): 1-121
 102. Accurso F. J., Rowe S. M., Clancy J. P. i in., *Online Supplementary Material (Disclosure forms) to 'Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation'*, New england journal of medicine 2010, 363 (21): 1-133
 103. 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*, Journal of Cystic Fibrosis 2014, 13 (2): 139-147
-

-
104. Adam R. J., Hisert K. B., Dodd J. D. i in., *Acute administration of ivacaftor to people with cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation reveals smooth muscle abnormalities*, JCI Insight 2016, 1 (4): 1-12
 105. Altes T. A., Johnson M., Fidler M. i in., *Use of hyperpolarized helium-3 MRI to assess response to ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis*, Journal of Cystic Fibrosis 2017, 16 (2): 267-274
 106. Barry P. J., Plant B. J., Nair A. i in., *Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease*, Chest Journal 2014, 146 (1): 152-158
 107. Bell S., Mainz J., MacGregor G. i in., *Patient-reported outcomes in patients with cystic fibrosis with a G551D mutation on ivacaftor treatment: results from a cross-sectional study.*, BMC Pulm Med. 2019 Aug 13; 19(1): 146
 108. Borowitz D., Lubarsky B., Wilschanski M., i in., *Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor*, Digestive Diseases and Sciences 2016, 61 (1): 198-207
 109. Chassagnon G., Hubert D., Fajac I. i in., *Long-term computed tomographic changes in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor*, European Respiratory Journal 2016, 48 (1): 249-252
 110. Chassagnon G., Martin C., Burgel P.R. i in., *An automated computed tomography score for the cystic fibrosis lung*, European Radiology 2018, 1-10
 111. *Correction to 'Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study'*, The Lancet Respiratory Medicine 2016, 4 (2): 57
 112. *Corrections: Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial (The Lancet Respiratory Medicine (2013) 1(8) (630-638) (S2213260013701826) (10.1016/S2213-2600(13)70182-6))*
 113. Davies J., Sheridan H., Bell N. i in., *Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial*, The Lancet Respiratory Medicine 2013, 1 (8): 630-638
 114. Donaldson S., Laube B.L., Corcoran T. i in., *Effect of ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR*, JCI Insight. 2018 Dec 20; 3 (24)
-

-
115. Dryden C., Wilkinson J., Young D. i in., *The impact of 12 months treatment with ivacaftor on Scottish paediatric patients with cystic fibrosis with the G551D mutation: a review*, Archives of disease in childhood 2018, 103 (1): 68-70
116. Edgeworth D., Keating D., Ellis M. i in., *Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment*, Clinical Science 2017, 131 (15): 2037-2045
117. *Erratum: Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016, 193 (11): 1317-1320
118. Feng L. B., Grosse S. D., Green R. F. i in., *Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations*, Health Affairs 2018, 37 (5): 773-779
119. Fidler M. C., Beusmans J., Panorchan P. i in., *Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV1 in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor*, Journal of Cystic Fibrosis 2017, 16 (1): 41-44
120. Flume P. A., Wainwright C. E., Elizabeth Tullis D. i in., *Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor*, Journal of Cystic Fibrosis 2018, 17 (1): 83-88
121. Frost F., Nazareth D.S., Charman S.C. i in., *Ivacaftor Is Associated with Reduced Lung Infection by Key Cystic Fibrosis Pathogens: A Cohort Study Using National Registry Data*, Ann Am Thorac Soc. 2019 Jul 19
122. Gelfond D., Heltshe S., Ma C. i in., *Impact of CFTR Modulation on Intestinal pH, Motility, and Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation*, Clinical Translational Gastroenterology 2017, 8 (3): 81
123. Grasemann H., Gonska T., Avolio J. i in., *Effect of ivacaftor therapy on exhaled nitric oxide in patients with cystic fibrosis*, Journal of Cystic Fibrosis 2015, 14 (6): 727-732
124. Guimbellot J., Solomon G. M., Baines A. i in., *Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis patients with non-G551D gating mutations*, Journal of Cystic Fibrosis 2018, 1569-1993
125. Hebestreit H., Sauer-Heilborn A., Fischer R. i in., *Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation*, Journal of Cystic Fibrosis 2013, 12 (6): 599-603
126. Heltshe S. L., Mayer-Hamblett N., Burns J.L. i in., *Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor*, Clinical Infectious Diseases 2015, 60 (5): 703-712
-

-
127. Kane M., Gonska T., Jensen R. i in., *Lung clearance index response in patients with CF with class III CFTR mutations*, Thorax. 2016, 71 (5): 476-477
128. Kelly A., De Leon D., Sheikh S. i in., *Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy*, Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 1; 199 (3): 342-351
129. Kirkham H. S., Staskon F., Hira N. i in., *Outcome evaluation of a pharmacy-based therapy management program for patients with cystic fibrosis*, Pediatric Pulmonology 2018, 53 (6): 720-727
130. Konstan M. W., Plant B. J., Elborn J. S. i in., *Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis*, Pediatric Pulmonology 2015, 50 (5): 447-455
131. Kotha K., Szczesniak R. D., Naren A. P. i in., *Concentration of fractional excretion of nitric oxide (FENO): A potential airway biomarker of restored CFTR function*, Journal of Cystic Fibrosis 2015, 14 (6): 733-740
132. McGarry M. E., Illek B., Ly N.P. i in., *In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies*, Pediatric Pulmonology 2017, 52 (4): 472-479
133. Millar B. C., McCaughan J., Rendall J.C. i in., *Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with c.1652G>A (G551D)-CFTR treated with ivacaftor-Changes in microbiological parameters*, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2018, 43 (1): 92-100
134. Moss R. B., Flume P. A., Elborn J. S. i in., *Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial*, The Lancet Respiratory Medicine 2015, 3 (7): 524-533
135. O'Connor M. G., Seegmiller A., *The effects of ivacaftor on CF fatty acid metabolism: An analysis from the GOAL study*, Journal of Cystic Fibrosis 2017, 16 (1): 132-138
136. Peleg A. Y., Choo J. M., Langan K. M. i in., *Antibiotic exposure and interpersonal variance mask the effect of ivacaftor on respiratory microbiota composition*, Journal of Cystic Fibrosis 2018, 17 (1): 50-56
137. Quittner A., Suthoff E., Rendas-Baum R. i in., *Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial*, Health Qual Life Outcomes 2015, 13: 93
138. Ratjen F., Klingel M., Black P. i in., *Changes in Lung Clearance Index in Preschool-aged Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor (GOAL): A Clinical Trial*. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Aug 15; 198 (4): 526-528
-

-
139. Sainath N. N., Schall J., Bertolaso C. i in., *Italian and North American dietary intake after ivacaftor treatment for Cystic Fibrosis Gating Mutations*, Journal of Cystic Fibrosis 2018, 1-9
 140. Salvatore D., Carnovale V., Iacotucci P. i in., *Effectiveness of ivacaftor in severe cystic fibrosis patients and non-G551D gating mutations*, Pediatr Pulmonol. 2019 Sep; 54 (9): 1398-1403
 141. Sawicki G. S., McKone E. F., Pasta D. J. i in., *Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2015, 192 (7): 836-842
 142. Sheikh S. I., Long F. R., McCoy K. S. i in., *Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation*, Journal of Cystic Fibrosis 2015, 14 (1): 84-89
 143. Sheikh S. I., Long F. R., McCoy K. S. i in., *Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation*, Clin Otolaryngol. 2015, 40 (1): 16-21
 144. Singh S., McLearn-Montz A., Milavetz F., *Pathogen acquisition in patients with cystic fibrosis receiving ivacaftor or lumacaftor/ivacaftor.*, Pediatr Pulmonol. 2019 Aug;54 (8): 1200-1208
 145. Solem C. T., Vera-Llonch M., Liu S. i in., *Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis*, Health and Quality of Life Outcomes 2016, 14 (63): 1-9
 146. Stallings V. A., Sainath N., Oberle M. i in., *Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations*, Journal of Pediatrics 2018, 1-13
 147. Stalvey M. S., Pace J., Niknian M. i in., *Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor*, Pediatrics 2017, 139 (2): 1-10
 148. Vermeulen F., Le Camus C., Davies J.C. i in., *Variability of sweat chloride concentration in subjects with cystic fibrosis and G551D mutations*, Journal of Cystic Fibrosis 2017, 16 (1): 36-40
 149. Zeybel G. L., Pearson J. P., Krishnan A. i in., *Ivacaftor and symptoms of extra-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis and G551D mutation*, Journal of Cystic Fibrosis 2017, 16 (1): 124-131
-