



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.45.2019

Data ukończenia: 04.10.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).
Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.
Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).
Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BMI	indeks masy ciała (ang. body mass index)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CF	Mukowiscydoza, zwłóknienie torbielowate (ang. cystic fibrosis)
CFF	amerykańska fundacja ds. mukowiscydozy (ang. Cystic Fibrosis Foundation)
CFQ-R	poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie (ang. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)
CFTR	mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
ECFS	Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. European Cystic Fibrosis Society)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IWA	iwakaftor
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KOMPAS	reKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci
LCI (LCI_{2,5})	indeks klirensu płuc; liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5% stężenia początkowego (ang. lung clearance index)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LUM	lumakaftor
LY	lata życia (ang. life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference)
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium chain triglycerides)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
ppFEV1	przewidywana nasiloną objętość wydechowa w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach (ang. percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RBHT	ang. Royal Brompton and Harefield Hospital – królewski szpital w Brompton i Harefield
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
r.ż.	rok życia
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
VCmax	maksymalna pojemność życiowa (objętość powietrza, jaką można wprowadzić do płuc od poziomu maksymalnego wydechu do poziomu maksymalnego wdechu) uzyskana w czasie pomiaru (ang. maximal vital capacity)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFAZ	współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku (ang. weight for age z-score)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ang. World Health Organization Monitoring Centre)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.6. Ocena Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	44
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	46
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	46
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	71
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	86
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	86
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	86
4.4. Komentarz Agencji	92
5. Ocena analizy ekonomicznej	95
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	95
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	95
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	98
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	101
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	101
5.2.2. Wyniki analizy progowej	102
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	102
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	110
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	110
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	111
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	111
5.4. Komentarz Agencji	112
6. Ocena analizy wpływu na budżet	113
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	113
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	113
6.1.3. Dane wejściowe do modelu	115
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	116
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	117

6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	117
6.3.2.	Wyniki analizy wrażliwości	118
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	120
6.4.	Komentarz Agencji	120
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	122
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	123
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	124
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	128
11.	Kluczowe informacje i wnioski	129
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	134
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	135
14.	Źródła.....	136
15.	Załączniki.....	139

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 05.08.2019
PLR.4600.188.2019.PB.IV, PLR.4600.189.2019.PB.IV,
PLR.4600.190.2019.PB.IV

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kalydeco (iwakaftor)
-

Wnioskowana technologia:

- Kalydeco, iwakaftor, granulat w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205,
- Kalydeco, iwakaftor, granulat w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103,
- Kalydeco, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606.

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Kalydeco, iwakaftor, granulat w saszetce, 50 mg, 56 saszetek: [REDACTED],
 - Kalydeco, iwakaftor, granulat w saszetce, 75 mg, 56 saszetek: [REDACTED],
 - Kalydeco, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek: [REDACTED].
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlandia

Wnioskodawca:

Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Emilii Plater 53
00-113, Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.08.2019 r., znak PLR.4600.188.2019.PB.IV, PLR.4600.189.2019.PB.IV, PLR.4600.190.2019.PB.IV Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kalydeco, iwakaftor, granulát w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205,
- Kalydeco, iwakaftor, granulát w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103,
- Kalydeco, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606.

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.08.2019 r., znak OT.4331.45.2019.PK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "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", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza kliniczna: "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", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza ekonomiczna: "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", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "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", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: "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", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Odpowiedź na pismo OT.4331.45.2019.PK.2 – odpowiedzi i wyjaśnienia w związku z pismem informującym o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych (...);

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Kalydeco, iwakaftor, granulát w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205, • Kalydeco, iwakaftor, granulát w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103, • Kalydeco, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606.
Kod ATC	R07AX02-inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego
Substancja czynna	iwakaftor
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”.
Dawkowanie	<p><u>Granulat:</u> Pacjenci w wieku 12 miesięcy i starsi: - masa ciała ≥ 7 kg do <14kg: 50mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową – 100 mg), - masa ciała ≥ 14 kg do <25kg: 75mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową – 150 mg), - masa ciała ≥ 25kg: w celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ChPL produktu Kalydeco w postaci tabletek</p> <p><u>Tabletki:</u> Zalecana dawka dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 6 lat oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg to jedna tabletka produktu leczniczego Kalydeco 150 mg przyjmowana doustnie co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg) z posiłkiem zawierającym tłuszcz.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Odpowiedzi obserwowane in vitro dla pojedynczych kanałów metodą „ <i>patch clamp</i> ” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących nadekspresję białka CFTR z mutacjami, niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego i z niektórymi mutacjami białka CFTR w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

Źródło: ChPL Kalydeco

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22 lipca 2012
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Granulat</u> Produkt leczniczy Kalydeco w postaci granulatu wskazany jest w leczeniu dzieci z mukowiscydozą (ang.: Cystic Fibrosis, CF) w wieku 12 miesięcy i starszych oraz o masie ciała od 7 kg do mniej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji brankowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R</p> <p><u>Tabletki:</u> Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek wskazany jest w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą (ang.: Cystic Fibrosis, CF) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z jedną z następujących mutacji brankowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.</p> <p>Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek wskazany jest również w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 18lat i starszych z mutacją R117H genu CFTR.</p> <p>Tabletki Kalydeco są również wskazane do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych, którzy są homozygotami pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji F508del i mają jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L,</p>

	R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.
Status leku sierocego	TAK
Symbol czarnego trójkąta	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Kalydeco

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Kalydeco była oceniana przez Agencję w analogicznym wskazaniu tym, że wcześniejsza ocena dotyczyła populacji chorych w wieku 6 lat i starszych.

Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za **niezasadne finansowanie iwakaftoru**.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2015z dnia 22czerwca2015 roku:

„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor), tabl. powł., 150 mg, 56 szt., kod EAN 5909991200725, w ramach programu lekowego „Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84”.

Uzasadnienie: Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) dla stosowania produktu Kalydeco wielokrotnie przekracza próg przyjęty w Polsce dla technologii efektywnych kosztowo. Rozpatrywany lek jest finansowany w zaledwie 1 kraju (Grecji) o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita, w pozostałych 6 nie jest finansowany ze środków publicznych. W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej”

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/066/SRP/U_19_213_150622_stanowisko_92_Kalydeco_w_ref.pdf

Rekomendacja nr 54/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.:

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84".

Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz oceny ekonomicznej i potencjalnych kosztów stosowania wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych w ramach proponowanego programu.”

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/066/REK/RP_54_2015_Kalydeco.pdf

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Kalydeco, iwakaftor, granulat w saszetce, 50 mg, 56 saszetek: [redacted] Kalydeco, iwakaftor, granulat w saszetce, 75 mg, 56 saszetek: [redacted] Kalydeco, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[redacted]

3.1.1.6. Ocena Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, [redacted].

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania (w przypadku tabletek wskazania rejestracyjne są szersze od wskazania wnioskowanego).

Rozpatrywana technologia była już przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku, otrzymała negatywną rekomendację zarówno Prezesa Agencji jak i Rady Przejrzystości. Warto zwrócić uwagę, że powyższe decyzje dotyczyły nieco węższej populacji – pacjentów w wieku 6 lat i starszych.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i objawy

Mukowiscydoza (CF-Cystic Fibrosis) jest to uwarunkowana genetycznie choroba wynikająca z zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układach oddechowym i pokarmowym. ICD-10 E 84. [Szczeklik, 2018]

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. cystic fibrosis – CF) jest jedną z najczęściej występujących w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowanych chorób o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko CFTR (ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), położonego na długim ramieniu 7. chromosomu. Białko to pełni m.in. rolę kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych i jest regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Odpowiada także za transport węglowodorów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panegzokrynopatia). Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita). W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów) [Gajewski 2017, PTM 2017].

Mutacje genu CFTR dzieli się w zależności od mechanizmu prowadzącego do zmniejszenia ilości i/lub sprawności białka. Najczęstszą (ok 66% alleli) spośród 2 017 opisanych do maja 2017 r. anomalii genu CFTR jest delecja fenylalaniny w pozycji 508 – F508del [Gajewski 2017].

Epidemiologia

Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich. Przez kilka lat źródłem informacji na temat populacji chorych z CF był Polski Rejestr Mukowiscydozy. Rejestr prowadzony był do końca 2012 roku i obejmował ok. 1552 żyjących chorych, w tym 1017 dzieci (65,5%) oraz 535 dorosłych (34,5%). W 2015 roku, w ramach „Audytu ośrodków leczenia mukowiscydozy”, przeprowadzono badanie ankietowe, które pozwoliło oszacować liczbę żyjących chorych na blisko 2000. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki rejestru prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków, prowadzonego w Polsce od 2009 roku, oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. W związku z prowadzoną, u wszystkich noworodków w Polsce, przesiewową diagnostyką mukowiscydozy – programem zainicjowanym w 2006 roku – mamy do czynienia ze stosunkowo skutecznym sposobem identyfikacji pacjentów. Na podstawie danych wynikających z programu przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5 750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie [Sands 2019]

Mukowiscydoza to najczęściej występująca u osób rasy kaukaskiej choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 353 urodzeń (Irlandia) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~1/5 000. Bezobjawowi nosiciele 1 allela zmutowanego genu stanowią 2-5% osób rasy białej. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Środkowej i Północno-Zachodniej. [Szczeklik, 2018]

Mutacja G551D należy do klasy III defektów genu *CFTR*. W Stanach Zjednoczonych i Europie występuje ona z częstością pomiędzy 4 a 5%. W Polsce mutacja G551D występuje rzadziej, bo u około 0,5% chorych. [Skorupa 2013]

Mukowiscydoza dotyka ok. 70 000 ludzi na świecie. W USA i Europie wśród pacjentów z CF około 49% to osoby dorosłe, a 52% to mężczyźni. Mukowiscydoza dotyka wszystkich ras i grup etnicznych. Wśród 22 krajów europejskich szacuje się, że 43% chorych na CF ma homozygotyczną mutację F508del [EMA RMP 2015]. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1 800 urodzeń (Słowacja) do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce ~ 1/5 000. Mutacje genu CF najczęściej występują w populacji Europy Północno-Zachodniej i Środkowej [Gajewski 2017].

Diagnostyka

W 2009 r. w całej Polsce wprowadzono badanie przesiewowe noworodków, które ma czułość ok. 96%. Na podstawie objawów rozpoznanie ustala się zwykle we wczesnym dzieciństwie. Rozpoznanie po 18 r.ż. jest

rzadkie (<4% chorych) i dotyczy przypadków choroby o łagodnym przebiegu. Podejrzenie choroby na podstawie objawów klinicznych lub wywiadu rodzinnego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego [Gajewski 2017].

Leczenie i rokowanie

Obecnie w Polsce średni wiek w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata (choć najstarsi żyjący w Polsce pacjenci mają >40 lat). W Polsce dorośli stanowią >33% chorych (w USA >48%, a w UK >55%). Najczęstszą przyczyną zgonu (>90%) jest niewydolność oddechowa, dlatego wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁) mają największą wartość rokowniczą. Do niedawna połowa chorych z FEV₁ <30% lub PaCO₂ >50 mmHg, bądź PaO₂ <55 mmHg umierała przed upływem 24 miesięcy, ale obecnie stosowane metody leczenia poprawiły przeżywalność. Postępujące pogorszenie wydolności oddechowej ogranicza aktywność chorych, w tym możliwość nauki i pracy, natomiast utrzymywanie aktywności poprawia jakość życia.

Rokowanie pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwiopłucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny. Powikłania ze strony układu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeżeli nie prowadzą do niedożywienia [Gajewski 2017].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją		
Prof. Dr hab. N. med. Dorota Sands – Kierownik zakładu mukowiscydozy, IMiD, Warszawa					
Mukowiscydoza z potwierdzonym wystąpieniem mutacji, na przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych.	11	2	98%		
Dane NFZ – populacji w wieku powyżej 12 miesięcy					
Mukowiscydoza ICD-10 E 84 (wraz z podkodami)	2014	2015	2016	2017	2018
Bez wyszczególnienia typu mutacji – całość populacji z mukowiscydozą	2 694	2 577	2 610	2 613	2 669

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia mukowiscydozy, w dniu 25 września 2019 r. (data ostatniego wyszukiwania) przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (<https://cpicpgx.org/>)

W przeglądzie uwzględniono jedynie prace w języku polskim i angielskim. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne (CFF 2013, CFF 2018, ECFS 2018, NICE 2017, NICE 2018, RBHT NHS 2017, CPIC 2014) i 2 wydane przez

polskie organizacje (KOMPAS 2017, PTM 2009), które opisują bieżące standardy postępowania w leczeniu mukowiscydozy.

Zarówno wytyczne zagraniczne jak i polskie zgadzają się z faktem, że mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową, która wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów w proces leczenia. Terapia powinna obejmować profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy. Przy terapii schorzeń związanych z układem oddechowym zaleca się stosowanie antybiotykoterapii, leków mukolitycznych, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych, leków przeciwgrzybiczych oraz fizjoterapię.

Poniżej zebrano informacje dotyczące wnioskowanej terapii.

CFF (ang. Cystic Fibrosis Foundation) 2018 roku rekomenduje stosowanie iwakaftoru u pacjentów chorych na CF w wieku od 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H, niezależnie od wartości ppFEV1. Zarówno CFF jak i CPIC wydały zalecenie dotyczące stosowania iwakaftoru u chorych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR w wieku 6 lat lub starszych. Iwakaftor w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania zalecany jest przez europejskie towarzystwo mukowiscydozy (ECFS). RBHT NHS wydało zalecenie dotyczące stosowania iwakaftoru u dzieci od 2 r. ż z mutacjami bramkowania genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D).

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie zawierają zaleceń dot. terapii iwakaftorem, jednakże wskazują, iż nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR, do których można zaliczyć iwakaftor, mogą stać się przełomowe i doprowadzić do zmiany przebiegu choroby. Trzeba mieć jednak na uwadze, że wytyczne te są skierowane do lekarzy POZ, a więc zawierają zalecenia zgodne z praktyką kliniczną, do której – w trakcie opracowania wytycznych – nie należała terapia iwakaftorem. Natomiast wytyczne PTM z 2009 r. nie zawierają informacji odnośnie terapii chorych na CF z zastosowaniem iwakaftoru, ale należy podkreślić fakt, iż ich publikacja została wydana jeszcze przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Kalydeco, tj. w 2012 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane pochodzące z odnalezionych dokumentów w podziale na zalecenia ogólne, profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki oraz leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mukowiscydozy

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Zalecenia ogólne	
KOMPAS 2017 (Polska)	<p>Mukowiscydoza jako choroba złożona, wieloukładowa wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów w diagnostykę i leczenie powikłań oraz chorób towarzyszących. Postępowanie z chorym musi być wielospecjalistyczne, kompleksowe i powinno obejmować: profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych, leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF.</p> <p>Obecne strategie postępowania z chorym na CF mają na celu wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia. Obejmują one wczesne rozpoznanie, intensywne wsparcie żywieniowe, poprawę klirensu śluzowo-rzęskowego i ewakuacji wydzieliny, wczesne rozpoczęcie terapii przeciwzapalnej i przeciwbakteryjnej, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, wczesne rozpoznawanie i leczenie powikłań, a także postępowanie zapobiegające zakażeniom krzyżowym. Skojarzone leczenie powinno być wprowadzone w momencie rozpoznania, modyfikowane na każdym etapie choroby i kontynuowane przez całe życie chorego.</p>
PTM 2009 (Polska)	<p>Leczenie chorych na CF musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono: profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.</p>
ECFS 2018 (Europa)	<p>Optymalną opiekę na chorymi z mukowiscydozą może zapewnić multidyscyplinarny zespół obejmujący specjalistów (lekarzy, fizjoterapeutów, m. krobiologów, farmaceutów, dietetyków, psychologów i in.).</p>
NICE 2018, NICE 2017 (Wielka Brytania)	<p>Optymalną opiekę na chorymi z mukowiscydozą może zapewnić multidyscyplinarny zespół obejmujący co najmniej 1 ze specjalistów tj. lekarzy, pielęgniarek, fizjoterapeutów, dietetyków, farmaceutów, psychologów. Wyniki badań chorych na CF powinny być corocznie oceniane przez multidyscyplinarny zespół (NICE 2018).</p>
RBHT NHS 2017 (Anglia)	<p>Terapia chorych na CF musi być kompleksowa i prowadzona przez multidyscyplinarny zespół.</p>
Profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej	
KOMPAS 2017	<p><u>Fizjoterapia</u> – skuteczne oczyszczanie dróg oddechowych jest niezmiernie istotną składową leczenia CF. W celu spowolnienia postępu choroby oskrzelowo-płucnej należy systematycznie, kilkakrotnie w ciągu dnia wykonywać fizjoterapię, by zapobiec zaleganiu wydzieliny, zapaleniu i zakażeniu dróg oddechowych. Stosuje się wiele metod drenażowych, które należy dobierać indywidualnie w zależności od wieku, możliwości współpracy z pacjentem, zaawansowania choroby, powikłań, chorób towarzyszących. Zalecenia dotyczące fizjoterapii od momentu jej włączenia poprzez kolejne modyfikacje powinny być opracowywane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu CF i stanowiącego część złożonego zespołu leczniczego.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – są lekami pierwszego rzutu w mukowiscydozie, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Preparaty N-acetylo-cysteiny lub ambroksolu stosowane są doustnie lub w nebulizacji. Jednak lekami o udowodnionej skuteczności w CF są jedynie: dornaza alfa (Pulmozyme) i hipertoniczny roztwór chlorku sodu.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki). By zapobiec doraźnie skurczowi oskrzeli, najczęściej stosowane są leki krótko działające: przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią, przed wziewnym podaniem antybiotyku, przed nebulizacją hipertonicznego roztworu chlorku sodu.</p> <p><u>Leki przeciwzapalne</u> – poprawiają czynność płuc oraz zmniejszają częstość zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych. W ramach leczenia przeciwzapalnego stosuje się m.in. makrolidy (azytromycyna), NLPZ (ibuprofen), czy GKS. Jednakże sGKS i wGKS nie są obecnie stosowane rutynowo jako leki przeciwzapalne w CF, ale mogą być zalecane chorym z towarzyszącą astmą oskrzelową.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – intensywna antybiotykoterapia powinna być skierowana przeciw typowym dla CF patogenom i obejmować: profilaktykę zakażeń, próby eradykacji pierwszorazowych zakażeń, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych oraz zakażeń przewlekłych. U chorych na CF należy stosować wysokie dawki antybiotyków (podawanych doustnie, dożylnie, wziewnie) zapewniające osiągnięcie stężenia terapeutycznego w tkance płucnej. Leczenie zaostrzeń powinno trwać odpowiednio długo (zwykle 2-3 tygodni, ale przynajmniej 1 tydzień po ustąpieniu objawów klinicznych) w zależności od stanu chorego i uzyskania poprawy klinicznej. W przypadku zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych, chory powinien być skierowany do szpitala celem antybiotykoterapii dożylniej.</p> <p>Stosowane antybiotyki doustne i wziewne obejmują następujące leki (w nawiasie podano spektrum działania leków):</p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksylicyna (<i>H. influenzae</i>);

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • amoksycylina +kw.klawulanowy (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>); • azytromycyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>Mycoplasma</i>); • cyprofloksacyna (<i>P. aeruginosa</i>, <i>H.influenzae</i>, <i>Achromobacter xylosoxidans</i>); • doksycyklina (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>B. cepacia</i>, <i>S.aureus</i>/MRSA (ang. <i>methicillin-resistant S. aureus</i> – <i>S. aureus</i> metacyliinooporny) atypowe); • klarytromycyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, atypowe, prątki niegruźlicze); • klindamycyna (<i>S. aureus</i>); • kloksacylina (<i>S. aureus</i>); • lewofloksacyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>P. aeruginosa</i>, atypowe); • linezolid (<i>S. aureus</i>/MRSA); • metronidazol; • moksyflokscacyna (<i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, atypowe, prątki niegruźlicze); • ofloksacyna (<i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i>); • ryfampicyna (<i>S. aureus</i>/MRSA); • sulfametoksazol +trimetoprim (<i>H. influenzae</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>B. cepacia</i>, <i>S. aureus</i>); • tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>); • kolistymetát sodowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa (<i>P. aeruginosa</i>); • aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji (<i>P. aeruginosa</i>); • wankomycyna pozajelitowo (<i>S. aureus</i>); • gentamycyna pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>); • meropenem pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i>); • amikacyna pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i>); • ceftazydym pozajelitowo (<i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i>). <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – <i>Aspergillus</i> (kropidlak) jest najczęściej izolowanym grzybem u chorych na CF i może spowodować kilka chorób płuc: zakażenie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli o etiologii <i>Aspergillus</i>), alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną, grzybniaka (<i>aspergilloma</i>), inwazyjną aspergilozę płuc. Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych obejmują: itraconazol doustnie, vorikonazol doustnie, amfoterycynę wziewnie, najczęściej razem z GKS.</p>
PTM 2009	<p><u>Fizjoterapia</u> – stanowi podstawę leczenia i zapobiegania postępowi choroby oskrzelowo-płucnej. Musi być stosowana codziennie, również u chorych, którzy nie wykazują objawów ze strony układu oddechowego. Powinna być kontynuowana przez całe życie chorego i traktowana jako obowiązkowy zabieg higieniczny. Celem fizjoterapii układu oddechowego jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych realizowane za pomocą różnych technik drenażowych.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii, zazwyczaj 14-dniowego leczenia dożylnego, a w łagodniejszych przypadkach leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej. Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych.</p> <p>Leczenie empiryczne przy braku wyniku badań bakteriologicznych obejmuje: aminoglikozyd + ceftazydym.</p> <p>Najczęściej zalecany dobór antybiotyków zależy od patogenów stwierdzanych w wydzielinie oskrzelowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>: amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, ceftriakson, cefotaksym; • <i>S. aureus</i>: lekki przebieg zakażenia: kloksacylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, kotrimoksazol, klindamycyna; ciężki przebieg zakażenia (dożylnie): kloksacylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, klindamycyna; szczepy MRSA: linezolid, wankomycyna z rifampicyną, te koplanina; • <i>P. aeruginosa</i> – nowe zakażenie (również u chorych bez klinicznych objawów zaostrzenia): cyprofloksacyna doustnie przez 3 tygodnie + kolistyna lub tobramycyna wziewnie przez 3 miesiące lub aminogl kozyd + ceftazydym lub piperacylina; w przypadku braku eradykacji należy kontynuować antybiotyk wziewnie; • <i>P. aeruginosa</i> – zakażenie przewlekłe: dożylnie leczenie zaostrzeń zgodnie z wynikiem lekowrażliwości oraz sekwencyjna lub ciągła antybiotykoterapia wziewna; • <i>B. cepacia</i> – wyhodowanie tej bakterii w plwocinie wymaga jednoznacznego potwierdzenia i przeprowadzenia

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>antybiotykoterapii dożylniej przez 2-3 tygodnie zgodnie z antybiogramem. Zakażeni wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych na CF.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – są stosowane w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu. Jednak najlepsze efekty uzyskuje się stosując dornazę alfa i hipertoniczne roztwory chlorku sodu. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia dornazą alfa obejmują: potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy, obecność choroby oskrzelowo-płucnej, dobra współpraca chorego w czasie zabiegów inhalacyjnych i fizjoterapeutycznych, u dzieci <5. r.ż. oraz u chorych z FEV1 <40% wartości należnej wskazania do stosowania leku ustala się indywidualnie.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – krótko- i długodziałające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-mimetyki) stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli. Lek krótko działający z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów chlorku sodu. W czasie leczenia konieczna jest okresowa kontrola skuteczności działania tej grupy leków.</p> <p><u>wGKS</u> – są stosowane w przypadkach współistniejącej nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej.</p> <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u> – wskazania do przewlekłego, wieloletniego leczenia przeciwzapalnego powinien ustalać wyłącznie ośrodek specjalistyczny, kontrolujący efekty terapii i jej skutki uboczne. W leczeniu stosowane są makrolidy (azytromycyna), NLPZ i sGKS.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> (stosowane np. w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej) – obejmują m.in. itrakonazol w skojarzeniu z GKS.</p>
CFF 2018	<p><u>Iwakaftor</u> jest zalecany do stosowania u następujących grup chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2.-5. r.ż. z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [n/d]; • 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i >90%, niska jakość dowodów dla ppFEV1 40-90%]; • 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; • ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; • 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; • 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; • ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H poniżej 2. r.ż.</p> <p>IWA nie jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.-5. r.ż. z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; • 6.-11. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów]; • 12.-17. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]. <p><u>Iwakaftor w skojarzeniu z lumakaftorem</u> jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; • 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]; • ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR w wieku 0-5 lat.</p>
CFF 2013	<p><u>Iwakaftor</u> silnie zalecany jest u chorych w wieku ≥6 lat z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR [A].</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyna w inhalacji silnie zalecana jest u chorych z umiarkowaną (FEV1 40-69% wartości należnej) do ciężkiej (FEV1 <40% wartości należnej) postacią choroby w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [A]; u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby (FEV1 70-89% wartości należnej) zalecenie to jest umiarkowane [B]; • azytromycyna jest zalecana u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [B];

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ profilaktyczne, doustne stosowanie antybiotyków przeciwgronkowcowych nie jest zalecane u chorych na CF [D], natomiast u chorych w wieku ≥6 lat i z przewlekłym zakażeniem <i>S. aureus</i>, dowody są niewystraszające by wydać odpowiednie zalecenie [I]; ⊛ ze względu na brak wystarczających dowodów, nie można określić zaleceń dla przewlekłego stosowania wziewnych antybiotyków tj. karbenicylina, ceftazydym, kolistyna, gentamycyna [I]; ⊛ ze względu na brak wystarczających dowodów, nie można określić zaleceń dot. rutynowego, przewlekłego stosowania doustnych antybiotyków u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [I]; ⊛ aztreonam w postaci wziewnej u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby silnie zalecany jest u chorych w wieku ≥6 lat i przewlekłą obecnością zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [A]. u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby zalecenie to jest umiarkowane [B]; ⊛ azytromycyna stosowana przewlekle jest zalecana u chorych w wieku ≥6 lat i brakiem przewlekłego zakażenia <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych [C]. <p><u>Leki mukolityczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ dornaza alfa stosowana przewlekle jest silnie zalecana jest u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby w wieku ≥6 lat [A]; u tych samych chorych, jednakże z łagodną postacią choroby lub brakiem objawów zalecenie to jest umiarkowane [B]; ⊛ przewlekle stosowanie hipertonicznego roztworu chlorku sodu jest zalecane u chorych w wieku ≥6 lat [B]; ⊛ nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. stosowania wziewnie lub doustnie N-acetylo-cysteiny lub glutationu w postaci wziewnej u chorych ≥6 lat [I]. <p><u>Leki przeciwzapalne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ sGKS i wGKS nie są zalecane do rutynowego stosowania u chorych w wieku ≥6 lat bez astmy lub alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej [D]; ⊛ przewlekle stosowanie ibuprofenu zalecane jest u chorych w wieku 6-17 lat z FEV1 ≥60% wartości należnej [B], u chorych ≥18. r.ż. dowody są niewystarczające by wydać rekomendację [I]. <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. stosowania wziewnych leków antycholinergicznym, przewlekłego stosowania wziewnych beta-2-mimetyków u chorych ≥6. r.ż. [I]; <p><u>Modyfikatory leukotrienu</u> – nie ma wystarczających dowodów, by wydać zalecenia dot. ich stosowania u chorych ≥6. r.ż. [I].</p>
ECFS 2018	<p><u>Iwakaftor</u> – należy rozważyć zastosowanie iwakaftoru w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Iwakaftor wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami związanymi z resztkową czynnością białka CFTR. Iwakaftor + lumakaftor powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del. Iwakaftor lub iwakaftor + lumakaftor mogą powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – w nowych zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> wytyczne zalecają stosowanie tobramycyny wziewnej w skojarzeniu z kolistyną w nebulizacji i cyprofloksacyną doustnie. W zakażeniach przewlekłych stosowana jest wziewna tobramycyna, aztreonam w postaci lizyny oraz kolistyna.</p> <p><u>Fizjoterapia</u> – wskazane jest jej stosowanie w ramach złożonego systemu opieki nad chorym.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – zaleca się stosowanie dornazy alfa, ze względu na jej udowodnioną skuteczność w terapii chorych na CF.</p> <p><u>Terapia nawilżająca drogi oddechowe</u> – stosuje się inhalacje hipertonicznym roztworem chlorku sodu i mannitolem.</p> <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u> – stosowane są NLPZ. GKS nie wykazały skuteczności u chorych na CF, za wyjątkiem osób ze współistniejącą astmą.</p> <p><u>Makrolidy (azytromycyna)</u> – stosowane są ze względu na ich działanie przeciwzapalne i zwalczające zakażenie.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – zaleca się ich stosowanie z/bez GKS w alergicznej aspergilozie oskrzelowo-płucnej.</p>
NICE 2018, NICE 2017	<p>Iwakaftor + lumakaftor – lek nie jest obecnie zalecany w terapii chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (główną przyczyną takiej decyzji jest wysoki koszt leku) (NICE 2016).</p> <p>Fizjoterapia – chorych i/lub ich opiekunów należy poinstruować na temat odpowiednich technik drenażu płuc.</p> <p>Leki mukolityczne – zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na CF z towarzyszącą chorobą płuc. Lekiem pierwszego wyboru jest dornaza alfa. W przypadku nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, należy rozważyć terapię skojarzoną z hipertonicznym roztworem chlorku sodu lub monoterapię hipertonicznym roztworem chlorku sodu. U dzieci i młodzieży, którzy nie mogą stosować dornazy alfa i hipertonicznego roztworu chlorku sodu z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie mannitolu w proszku do inhalacji. U dorosłych chorych, mannitol można także zastosować</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, i u których obserwuje się gwałtowny spadek czynności płuc (spadek FEV1 >2% rocznie) i u których inne środki osmotyczne nie są uważane za odpowiednie.</p> <p>U chorych na CF z klinicznymi objawami choroby płuc należy zastosować dornazę alfa jako lek pierwszego wyboru (NICE 2018).</p> <p>Antybiotykoterapia – w przypadku profilaktyki i zakażenia <i>S. aureus</i> zalecana jest flukloksacylina lub inny antybiotyk doustny w ramach leczenia profilaktycznego. W przewlekłych zakażeniach lub zakażeniach szczepami opornymi (MSSA (ang. methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> – <i>S. aureus</i> wrażliwy na metycylinę), MRSA) należy rozważyć zastosowanie długoterminowej antybiotykoterapii (w tym dożylniej). W przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i>, zalecana jest eradykacja doustnym/dożylnym antybiotykiem łącznie z antybiotykiem wziewnym. W przewlekłym zakażeniu zalecane jest stosowanie antybiotyku wziewnego. Należy rozważyć nebulizację kolistyną jako terapię I rzutu. W pozostałych przypadkach można zastosować nebulizację aztreonamem, czy tobramycyną. W leczeniu <i>B. cepacia complex</i> w ramach eradykacji i leczenia przewlekłego zaleca się antybiotykoterapię złożoną z dożylnych postaci leków. Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, czy <i>Mycobacteria</i>.</p> <p>U chorych na CF z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> należy zastosować antybiotyki wziewne (NICE 2018).</p> <p>Leki przeciwgrzybicze – nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych w zakażeniu układu oddechowego <i>Aspergillus fumigatus complex</i> u stabilnych chorych na CF. Leczenie należy podjąć u chorych z pogarszającym się stanem zdrowia.</p> <p>Leki przeciwzapalne – u chorych z mukowiscydozą i pogarszającą się funkcją płuc lub powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w obrębie płuc, należy stosować długoterminowe leczenie azytromycyną w dawce immunomodulującej. W przypadku chorych, u których utrzymuje się pogorszenie czynności płuc lub nie ustępują zaostrzenia płucne podczas długotrwałego leczenia azytromycyną, należy przerwać stosowanie leku i rozważyć doustne podanie kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania wGKS w ramach leczenia immunomodulującego u chorych na mukowiscydozę.</p>
RBHT NHS 2017	<p>Iwakaftor oraz iwakaftor + lumakaftor – iwakaftor zalecany jest już u dzieci od 2. r.ż. z mutacjami bramkowania genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Mimo, że iwakaftor w połączeniu z lumakaftorem wykazuje skuteczność w terapii chorych z mutacją F508del genu CFTR, nie jest on finansowany, ze względu na brak efektywności kosztowej. Część chorych ma jednak dostęp do leku w ramach specjalnego programu dla indywidualnych chorych.</p> <p>Fizjoterapia – w celu skutecznego oczyszczania dróg oddechowych.</p> <p>Leki mukolityczne – w leczeniu zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, przede wszystkim dornaza alfa oraz – w celu nawilżenia dróg oddechowych – hipertoniczny roztwór chlorku sodu, czy mannitol.</p> <p>Antybiotykoterapia (zalecane są leki doustne i dożylne, w zależności od stanu chorego i rodzaju zakażenia) – w zakażeniach <i>S. aureus</i> zaleca się profilaktykę z zastosowaniem flukloksacyliny / amoksycyliny + kwasu klawulanowego lub innego leku, np. z grupy makrolidów. W zakażeniach również stosowana jest flukloksacylina lub antybiotykoterapia złożona (np. przy pierwszym rozpoznaniu zakażenia: meropenem + tobramycyna + te koplantina; przy ponownej wznowie: ryfampicyna + kwas fusyldowy).</p> <p>W leczeniu przewlekłego zakażenia stosowana jest flukloksacylina, amoksycyлина + kwas klawulanowy, kwas fusyldowy, ryfampicynę (w terapiach złożonych), kotrimoksazol, lub wankomycynę w nebulizacji. W zakażeniu <i>P. aeruginosa</i> zaleca się eradykację z zastosowaniem cyprofloksacyny doustnie (lub dożylnie w terapii złożonej) + tobramycyny w nebulizacji. W przypadku niepowodzenia eradykacji stosowane są ceftazydym + tobramycyna (leki I rzutu), cyprofloksacylna + kolistyna + tobramycyna. W przewlekłych zakażeniach można także stosować antybiotykoterapię w nebulizacji, aztreonam w postaci lizyny, kolistynę (także w terapii złożonej z tobramycyną). Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, <i>B. cepacia</i>, czy innymi szczepami bakterii. W leczeniu zakażeń, przede wszystkim <i>Mycoplasma</i> i <i>Chlamydia</i> można również zastosować azytromycynę.</p> <p>Leki przeciwzapalne – sGKS zalecane są w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej, ciężkich niepodatnych na leczenie skurczach oskrzeli / schorzeniach małych dróg oddechowych. Stosowanie długotrwałe nie jest zalecane. wGKS zaleca się w przypadku występowania objawowego, świszczącego oddechu, który wymaga regularnego stosowania leków rozszerzających oskrzela. Nie zaleca się długotrwałego stosowania wGKS jako leków przeciwzapalnych u dzieci bezobjawowych. Jako lek przeciwzapalny można również zastosować azytromycynę. Leki przeciwgrzybicze – stosowane głównie w leczeniu zakażenia <i>Aspergillus fumigatus</i>, najczęściej itrakonazol łącznie z sGKS. Leki rozszerzające oskrzela – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki).</p>
CPIC 2014	<p>Iwakaftor rekomendowany jest w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR, jeśli nie występują żadne przeciwwskazania do zastosowania leku. Rekomendacja opiera się na silnych dowodach wskazujących, że lek istotnie poprawia funkcje płuc, sprzyja zwiększeniu masy ciała, redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń płucnych oraz redukuje stężenie chlorków w pocie [silna rekomendacja]. Iwakaftor nie jest zalecany w terapii mukowiscydozy u chorych z innymi mutacjami w genie CFTR ze względu na: brak badań klinicznych dotyczących skuteczności leku u chorych z inną mutacją niż G551D w genie CFTR oraz brak danych klinicznych wskazujących na skuteczność leku u chorych z mutacją F508del w genie CFTR (w tej subpopulacji chorych</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	nie twierdzono po zastosowaniu iwakافتoru istotnych zmian w: stężeniu chlorków potas, funkcji płuc, ryzyku wystąpienia zaostrzeń płucnych oraz zmian w masie ciała) [umiarkowana rekomendacja]
Leczenie żywieniowe i terapia zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki	
KOMPAS 2017	<p>Wskazane jest intensywne postępowanie żywieniowe począwszy od pierwszych lat życia i ich kontynuację przez całe życie chorego. Celem leczenia żywieniowego u chorych na CF jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia, zapobieganie niedożywieniu oraz jego leczenie. Wysokokaloryczna bogatotłuszczowa dieta z suplementacją enzymów trzustkowych oraz podaży witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zostały uznane za standard opieki żywieniowej w CF. Nowsze badania zalecają ponadto zwiększenie spożycia białka dla utrzymania prawidłowej masy ciała i poprawy długoterminowych wyników leczenia. Podobnie sugeruje się zwiększone spożycie EFA (np. kwasu linolowego) w celu poprawy stanu odżywienia i czasu przeżycia chorych. Obecne rekomendacje żywieniowe zalecają u dzieci chorych na CF dietę wysokokaloryczną dostarczającą 110-200% zapotrzebowania kalorycznego zdrowych rówieśników, w tym ok. 35-40% energii z tłuszczów, 20% z białek i 40-45% z węglowodanów z zachowaną równowagą pomiędzy spożyciem białek i tłuszczu. Większość chorych nie jest w stanie pokryć zapotrzebowania kalorycznego, stosując jedynie odpowiednią dietę. Konieczne jest dodatkowe podawanie im wysokokalorycznych odżywek, których skład dostosowany jest do wieku i preferencji chorego.</p> <p>Główną przyczyną niedożywienia chorych na CF jest zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki. U takich chorych jak najwcześniej należy rozpocząć suplementację preparatów enzymów trzustkowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; ich podaży należy monitorować.</p>
PTM 2009	<p>Celem leczenia żywieniowego jest utrzymanie optymalnego (prawidłowego) stanu odżywienia oraz zapobieganie niedożywieniu, a także jego leczenie. Podaż energii powinna być ustalana indywidualnie. U większości chorych dieta powinna być wysokoenergetyczna, wysokotłuszczowa i wysokobiałkowa. U niewielkiego odsetka chorych wystarczająca okazać się może standardowa podaży energii i składników pokarmowych, stosownie do płci i wieku.</p> <p>Wskazaniem do rozpoczęcia suplementacji enzymatycznej są kliniczne objawy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (przewlekła biegunka, zwłaszcza o charakterze tłuszczowym; u dzieci słaby przyrost masy ciała lub jego brak, a u dorosłych spadek masy ciała) potwierdzone badaniami laboratoryjnymi.</p>
ECFS 2018	<p>Wykazano, że odpowiedni stan odżywienia jest silnie dodatnio skorelowany z funkcją płuc i przeżyciem u chorych na CF. Główne cele terapii żywieniowej obejmują osiągnięcie prawidłowego wzrostu u dzieci i utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia w wieku dorosłym.</p> <p>Dietę należy dobrać indywidualnie dla każdego chorego, zwracając uwagę na konieczność suplementacji dodatkowymi składnikami odżywczymi/mineralnymi/witaminami. Suplementację enzymatyczną stosuje się u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.</p>
NICE 2017	<p>Należy zachęcać chorych do zwiększania spożycia kalorii poprzez zwiększanie wielkości porcji i spożywanie produktów wysokoenergetycznych, jeśli istnieją obawy dotyczące ich odżywiania (w tym utrata masy ciała i niewystarczające zwiększenie masy ciała). W przypadku, gdy postępowanie takie nie jest wystarczająco skuteczne, należy wdrożyć suplementację żywieniową.</p> <p>Chorym z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki należy zalecić doustną terapię zastępczą enzymami trzustki. Dawki należy dostosowywać w razie potrzeby, aby zminimalizować wszystkie objawy przedmiotowe lub podmiotowe dot. nieprawidłowego wchłaniania.</p>
RBHT NHS 2017	<p>Celem odpowiedniej terapii żywieniowej jest utrzymanie prawidłowego wzrostu i rozwoju przez całe życie chorego. Zalecana jest dieta wysokokaloryczna, z ewentualną suplementacją witamin, czy innych koniecznych elementów diety. Doustna terapia zastępcza enzymami trzustki jest zalecana u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.</p>
Leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF	
KOMPAS 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwioplucie; • odmę opłucnową; • niewydolność płuc; • niedrożność smółkową; • chorobę refluksową przełyku; • DIOS; • cukrzycę w przebiegu CF; • choroby wątroby i dróg żółciowych. <p>W schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby chorzy na CF, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego, mogą być kierowani do zabiegu przeszczepienia płuc lub wątroby, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTM 2009	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwioplucie; • odmę oplucnową; • niewydolność oddechową; • niedrożność smółkową; • chorobę refluksową przełyku; • DIOS; • zespół jelitowego przerostu bakteryjnego; • cukrzycę w przebiegu CF; • choroby wątroby i dróg żółciowych; • zaburzenia gęstości masy kostnej; • zaburzenia płodności (azoospermia spowodowana wrodzonym obustronnym brakiem nasieniowodów u mężczyzn). <p>Ciężkie zmiany oskrzelowo-płucne są główną przyczyną zgonów chorych na CF. Przeszczep płuc może przedłużyć życie chorego i zdecydowanie poprawić jego jakość. Ostateczną decyzję o kwalifikacji do przeszczepu podejmuje ośrodek transplantacyjny w oparciu o dostarczone wyniki badań. Skierowanie chorego do oceny wskazań należy rozważyć w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 <30% wartości należnej; • przewlekłej niewydolności oddechowej; • gwałtownej progresji zmian oskrzelowo-płucnych; • szacowanego prawdopodobieństwa przeżycia 2 lat poniżej 50%.
ECFS 2018	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się: powikłania w obrębie układu oddechowego, wątroby i dróg żółciowych, żołądka i jelit oraz cukrzycę w przebiegu CF.</p> <p>Przeszczep stanowi metodę stosowaną w terapii schyłkowej choroby płuc i wątroby u chorych z mukowiscydozą. Rekomendowane czynniki wskazujące na skierowanie chorego do przeszczepu obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 ≤30% wartości należnej; • gwałtowne pogorszenie choroby, szczególnie u kobiet i młodych chorych; • stosowanie terapii tlenowej w hipoksemii; • hiperkapnię; • występowanie częstych zaostrzeń, które źle reagują na dożylną antybiotyki.
NICE 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedowagę; • niedrożność smółkową; • niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (w tym witaminy A, D, E i K); • DIOS; • bóle mięśni i bóle stawów; • niepłodność męską spowodowaną przez obstrukcyjną azoospermie i zmniejszoną płodność kobiet; • powikłania górnych dróg oddechowych, w tym polipy nosa i zapalenie zatok; • przewlekłe choroby wątroby; • nietrzymanie moczu; • cukrzycę związaną z mukowiscydozą; • zmniejszoną gęstość mineralną kości (w tym osteoporozę).
RBHT NHS 2017	<p>Do chorób współistniejących/powikłań w CF, wymagających kompleksowego leczenia, zalicza się m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorobę refluksową przełyku; • DIOS;

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none">• choroby wątroby;• cukrzycę związaną z mukowiscydozą;• opóźnienie wzrostu;• opóźnienie rozwoju płciowego;• zmniejszoną gęstość mineralną kości (w tym osteoporoza);• polipowatość nosa. <p>Rekomendowane czynniki wskazujące na skierowanie chorego do przeszczepu płuc obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none">• znacznie zmniejszoną czynność płuc, zazwyczaj przy FEV1 <30% wartości należnej. Także szybko obniżający się FEV1, nawet jeśli nadal wynosi >30% wartości należnej;• znacznie pogorszona jakość życia;• zależność od tlenu (spoczynkowa saturacja <90%);• zaostrzenie choroby płuc wymagające hospitalizacji;• odmę opłucnową w zaawansowanej chorobie, zwłaszcza nawracającą;• ciężkie krwiopłucie, które nie jest kontrolowane przez embolizację;• wolę dziecka i rodziny chorego.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. Dr hab. N. med. Dorota Sands – Kierownik zakładu mukowiscydozy, IMiD, Warszawa
Istotny klinicznie punkt końcowy
FEV1, LCI 2,5%
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Indywidualna zmienność
Aktualnie stosowane technologie medyczne
Brak opcjonalnych technologii przyczynowych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia
Dostępne są wyłącznie terapie objawowe, całkowity brak leków przyczynowych w Polsce.
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej / mniej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii
Nie ma danych pozwalających na określenie populacji, które mogą bardziej skorzystać. Mniej mogą skorzystać chorzy z innymi mutacjami niż we wskazaniu.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29.08.2018 r. we wskazaniu: mukowiscydoza refundowane są:

- antybiotyki: azytromycyna – off-label (Azibiot, Azimycin, AzitroLek, Azitrox, Azycyna, Azytact, Canbiox, Macromax, Nobaxin, Sumamed), kolistyna (Colistin TZF);
- leki mukolityczne: karbocysteina (Mukolina), dornaza alfa (Pulmozyme);
- wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu: fenoterol+bromek ipratropium – off-label (Berodual, Berodual N), bromek ipratropium – off-label (Atrodil, Atrovent, Atrovent N);
- enzymy trzustkowe: Kreon, Lipancrea;
- dieta (postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą podstawową u niemowląt i dzieci do 6 r.ż. – mukowiscydoza, choroby nowotworowe, wrodzone wady serca): Infatrini; dieta eliminacyjna z MCT: Milupa Cystillac oraz dieta wysokoenergetyczna: Fortimel Max.

Ponadto ze środków publicznych finansowane są: kwas ursodeoksycholowy (Proursan, Ursoxyn) w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz tobramycyna (Bramitob, Tobramycyn Via pharma, Tobramycyna SUN) w programie lekowym: leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb, najlepsze leczenie wspomagające	„(...) stwierdzono, że aktualnie w Polsce nie są dostępne terapie działające analogicznie jak lek Kalydeco, tzn. na przyczynę choroby. W leczeniu mukowiscydozy stosuje się i finansuje ze środków publicznych różnego rodzaju leczenie objawowe, stosowane w zależności od potrzeb chorych (np. antybiotyki w przypadku zaostrzeń choroby), w ramach tzw. BSC. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, iż żadna z obecnie dostępnych technologii medycznych nie mogłaby zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Kalydeco, jako alternatywne postępowanie medyczne należy wskazać brak leczenia przyczynowego i stosowanie w zależności od potrzeb leczenia objawowego”.	Wybór zasadny. Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych terapii działających przyczynowo w leczeniu CF.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii iwakافتorem (Kalydeco) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacją bramkowania genu CFTR (klasy III) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Selekcji badań dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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.	Niespełnienie kryteriów włączenia	
Interwencja	Zgodnie z ChPL Kalydeco : <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: iwakافتor 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: iwakافتor podawany doustnie w postaci granulatu zawierającego 50 mg (dzieci o masie ciała <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). 	Inna niż wymieniona	
Komparator	Substancje czynne, które obecnie są finansowane w Polsce w leczeniu mukowiscydozy i są stosowane w ramach najlepszego leczenia wspomagającego: antybiotyki, leki mukolityczne (m.in. domaza 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 pow kłań i chorób współtowarzyszących w CF.	Niezgodne z założonymi.	Kryteria zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; • ocena funkcji płuc oceniana na podstawie FEV1 lub – w populacji pediatrycznej – LCI; • zaostrzenia objawów płucnych; • ocena stanu odżywienia i masy ciała; • ocena parametrów antropometrycznych (w populacji pediatrycznej); • ocena stężenia chlorków w pocie; Profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). Komentarz: okres obserwacji dla odpowiednich punktów końcowych powinien być odpowiednio długi, aby umożliwić prawidłową ocenę wyniku, zgodnie z wytycznymi EMA. Do analizy nie zostaną także włączone publikacje przedstawiające dane dla zbyt krótkiego okresu obserwacji (względem zalecanego przez EMA).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej. • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej. • Badania przeprowadzone z udziałem ponad 10 chorych w grupie w przypadku badań z grupą kontrolną lub ponad 30 chorych w przypadku badań jednoramiennych. 	opracowania poglądowe, opisy przypadków	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje w językach: polskim i angielskim, • Publikacje pełnotekstowe. 	Publikacje w językach innych niż polski i angielski. Nie zgodne z założeniami.	

* - 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)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, the Cochrane Library) z datą odciążenia 06.09.2019 r. Na stronach EMA, FDA, ADRReports, URPLW MiPB oraz WHO UMC wnioskodawca zastosował czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej. W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla iwakaftoru 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.

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.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 11 opracowań wtórnych:
 - 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 (**CADTH 2015**)
 - Deeks E. D., Ivacaftor: a review of its use in patients with cystic fibrosis, *Drugs* 2013, 73 (14): 1595-1604 (**Deeks 2013**)
 - 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 (**Habib 2019**)
 - McColley S. A., A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis, *Expert Opinion Drug Safety* 2016, 15 (5): 709-715 (**McColley 2016**)
 - McColley S. A., Ivacaftor therapy for cystic fibrosis, *Orphan Drugs* 2014, 2 (11): 1225-1232 (**McColley 2014**)
 - 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 (**Patel 2015**)
 - 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 (**Pettit 2012**)
 - 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 (**CFF 2018 wraz z suplementem**)
 - 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 (**Skilton 2019**)
 - Quon B. S., Rowe S. M., New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis, *British Medical Journal* 2016, 30 (352): 1-14 (**Quon 2016**)
 - Whiting P., Al M., Burgers L. i in., Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis, *Health Technology Assessment* 2014, 18 (18): 1-106 (**Whiting 2014**)
 - 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy porównujące terapię iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę: w wieku 6 - 11 lat (**ENVISION**) oraz w wieku ≥ 12 roku życia (**STRIVE**) z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu oraz badanie **PERSIST**, stanowiące otwartą fazę przedłużoną badań ENVISION i STRIVE, których wyniki przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:
 - Davies J. C., Wainwright C. E., Canny G. J. i in., Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013, 187 (11): 1219-1225 (**ENVISION**)
 - 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 (**STRIVE**)
 - 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 (**PERSIST**)
 - 1 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 (ang. cross-over) z placebo (PLC) oraz 16-tygodniowej części 2., stanowiącą fazę przedłużoną badania, którego wyniki przedstawiono w następującej publikacji:
 - De Boeck K., Munck A., Walker S. i in., Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014, 13 (6): 674-680 (**KONNECTION**)
- Wnioskodawca zidentyfikował także badania jednoramienne umożliwiające przedstawienie dodatkowych wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii iwakaftorem. Włączone do analizy badania to:
- 5 badań jednoramiennych:

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**, badanie **Hubert 2018** przeprowadzone w populacji chorych z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR oraz badanie **Kirwan 2019** dot. chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR, których wyniki przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:

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 (**GOAL**)

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 (**Taylor-Cousar 2016**)

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 (**CORK**)

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 (**Hubert 2018**)

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 (**Kirwan 2019**)

- 1 badanie 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. Chorzy biorący udział w badaniu KIWI mogli zostać włączeni do otwartej fazy przedłużonej – badania **KLIMB**, trwającego maksymalnie 84 tyg., których wyniki przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:

Davies J. C., Cunningham S., Harris W. T. i in., 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): 107-115 (**KIWI**)

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 (**KLIMB**)

- 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne 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, którego wyniki przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:

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

Corrections: 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) (S2213260018302029) (10.1016/S2213-2600(18)30202-9)).

- wyniki z rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (badanie kohortowe) – publikacja **Bessonova 2018** oraz publikacja **Volkova 2019**, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu (PASS, ang. post-authorisation safety study), przedstawiono odpowiednio w następujących publikacjach:

Bessonova L., Volkova N., Higgins M. i in., Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor, *Thorax.* 2018, 73 (8): 731-740 (**Bessonova 2018**)

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 (**Volkova 2019**)

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kirwan 2019 Źródło finansowania: Zarząd Służby Zdrowia Irlandii</p>	<p>Wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe jednoramienne</p> <p>Liczba ośrodków: powyżej 17 (11 ośrodków specjalistycznych CF oraz powyżej 6 ośrodków klinicznych CF w Irlandii);</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: n/d;</p> <p>Interwencje: 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.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: n/o;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania)</p> <p>Okres obserwacji: 36 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 6-56 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. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejszy udział w badaniu klinicznym IWA (w związku z tym, że przypisanie do grupy PLC/IWA nie było uwzględnione w rejestrze). 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość FEV1 BMI Stosowanie antybiotykoterapii hospitalizacja <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 wyn ki 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.
<p>KLIMB (Rosenfeld 2019) Źródło finansowania: Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Liczba ośrodków: 15 (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Kanada)</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: n/d;</p> <p>Interwencje: IWA podawano co 12 godzin, w dawce dobranej odpowiednio do masy ciała chorego (50 mg dla chorych <14 kg i 75 mg dla chorych \geq14 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><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> do badania włączono dzieci, które ukończyły 24.-tyg., jednoramienne, otwarte badanie <i>KIWI</i> (część B badania); kryteria włączenia chorych do badania <i>KIWI</i> obejmowały: wiek 2-5 lat; masa ciała \geq8 kg; potwierdzona diagnoza CF i mutacji bramkowania na co najmniej jednym allelu genu CFTR (Gly551Asp, Gly178Arg, Ser549Asn, Ser549Arg, Gly551Ser, Gly970Arg, Gly1244Glu, Ser1251Asn, Ser1255Pro lub Gly1349Asp). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> b/d 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie chlorków w pocie; masa ciała, BMI, wzrost; stężenie elastazy-1 w sftci i immunoreaktywnego tripsynogenu; bezpieczeństwo. <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki cząstkowe dla innych okresów obserwacyjnych niż 84 tyg. i 108 tyg. – gdyż zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; wyniki przedstawione w publikacji Rosenfeld 2019 dla badania KIWI.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<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> <p>Podtyp wg AOTMiT: IID</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania)</p> <p>Okres obserwacji: do 84 tyg.</p>		
<p>ARRIVAL (Rosenfeld 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</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>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: n/d;</p> <p>Interwencje: 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.). W publikacji wskazano, że w części B badania wszyscy chorzy otrzymali IWA w dawce 50 mg. 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>Podtyp wg AOTMiT: n/o;</p> <p>Skala NICE: 7/8</p> <p>Okres obserwacji: część A: 4. dni, część B: 24. tyg.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 0. do <24. miesięcy w 1. dniu badania (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 771 (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 którym 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 skринingowym, bez jakichkolwiek klinicznych nieprawidłowości, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na ocenę przebiegu badania; masa ciała w badaniu skринingowym w zakresie zdefiniowanym dla odpowiednich dawek leku <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych bądź zaostrzenie objawów płucnych, a także 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> indeks klirensu płucnego; stężenie chlorków w pocie; masa ciała i wzrost; parametry ceny funkcjonowania trzustki; obecność kultur bakterii w układzie oddechowym zaostrzenie objawów płucnych profil bezpieczeństwa. <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> punkty odnoszące się do ceny farmakokinetycznej leku (w tym dane z części A badania ARRIVAL); wyniki cząstkowe dla innych okresów obserwacji niż 24 tyg- gdyż zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; wyniki podane dla indywidualnych chorych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>zmiany w leczeniu choroby płuc (włączając antybiotyki) obecnie (w czasie poprzednich 4. tyg.) lub stwierdzone w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzone podczas badań przesiewowych zakażenie organizmami powodującymi szybki spadek statusu płucnego (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i> lub <i>Mycobacterium abscessus</i>); • nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby (aktywność AspAT, AlAT lub stężenie bilirubiny w osoczu >2 x GGN z wyłączenie 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 skriningowym; • stężenie hemoglobiny <9,5 g/dl w badaniu skriningowym • przewlekła choroba nerek o stopniu nasilenia ≥ 3; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • 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). 	
<p>BESSONOVA 2018 Źródło finansowania: Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, międzynarodowe (badanie PASS; rejestr chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych) 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); Randomizacja: nie; Zaślepienie: nie; Typ hipotezy: <i>superiority</i>. Interwencje: <u>Interwencja badana:</u> 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 (zgodnie z <i>ChPL Kalydeco</i>)). <u>Interwencja kontrolna:</u> 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. Podtyp wg AOTMiT: IIID; Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **; Okres obserwacji: 2 lata (104 tyg.) – rejestr chorych z Wielkiej Brytanii i 3 lata (156 tyg.) – rejestr chorych ze Stanów Zjednoczonych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.)). 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość FEV1 – ocena w czasie 104 tyg. (chorzy z Wielkiej Brytanii) oraz 156 tyg. (chorzy ze Stanów Zjednoczonych); • 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 – ocena w czasie 104 tyg. (chorzy z Wielkiej Brytanii) oraz 156 tyg. (chorzy ze Stanów Zjednoczonych); • hospitalizacje – ocena w czasie 156 tyg. (chorzy ze Stanów Zjednoczonych); • obecność kultur bakterii w układzie oddechowym – ocena w czasie 104 tyg. (chorzy z Wielkiej Brytanii) oraz 156 tyg. (chorzy ze Stanów Zjednoczonych); • powikłania CF – ocena w czasie 104 tyg. (chorzy z Wielkiej Brytanii) oraz 156 tyg. (chorzy ze Stanów Zjednoczonych). <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż maksymalny, gdyż zgodnie z Wytocznymi 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)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<p>– populacja niezgodna z docelową;</p> <ul style="list-style-type: none"> dokładne wyniki dot. obecności kultur bakterii w układzie oddechowym (tabela 2 w publikacji <i>Bessonova 2018</i>) – ich dokładna ocena nie była celem niniejszej analizy.
<p>CORK 2018 (publikacja Ronan) <u>Źródło finansowania:</u> b/d (w badaniu przedstawiono jedynie konflikt interesów dot. związków autorów badania z firmami farmaceutycznymi)</p>	<p>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Ośrodek leczenia mukowiscydozy w mieście Cork w Irlandii, ang. <i>Cork Cystic Fibrosis Centre</i>);</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: n/d;</p> <p>Interwencje: 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>Podtyp wg AOTMiT: -</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, badanie jednoośrodkowe)</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy (52 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 6 lat; diagnoza mukowiscydozy; obecność mutacji G551D na co najmniej jednym 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. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</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>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż maksymalny (52 tyg.), gdyż zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; Wyniki w skali Bhall badań radiologicznych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy, przedstawiono wyniki badań radiologicznych ogółem, w formie opisowej; Wyniki post-hoc (dot. Parametrów radiologicznych) – nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego.
<p>HUBERT 2018 <u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ośrodków: 45 (francja)</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: n/d;</p> <p>Interwencje:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na CF; Obecność mutacji Gly551Asp na co najmniej jednym allelu genu CFTR; Rozpoczęcie terapii IWA przed 1 czerwca 2013 r. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartość FEV1 - ocena w czasie 52 i 104 ty.; Stężenie chlorków w pocie - ocena w czasie 52 i 104 ty.; Masa ciała i BMI - ocena w czasie 52 i 104 ty.; Obecność kultur bakterii w układzie oddechowym - ocena w czasie 52 i 104 ty.;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>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>Podtyp wg AOTMiT:- Skala NICE 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno) Okres obserwacji: od roku (52 tyg.) do maksymalnie 2 lat (104 tyg.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy leczeni w jednym z ośrodków terapii CF we Francji. 	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki badań radiologicznych - ocena po rozpoczęciu terapii IWA; Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne - ocena w czasie 52 i 104 ty.; Leczenie wspomagające - ocena w czasie 52 i 104 ty.; Profil bezpieczeństwa - ocena w czasie 52 i 104 ty.; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 52 i 104 tyg. gdyż zgodnie z wytycznymi 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 uniemożliwiało ich analizę w ramach ceny profilu bezpieczeństwa.
<p>KIWI 2016 (publikacja Davise) Źródło finansowania: Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe Liczba ośrodków: 15 (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Kanada) Randomizacja: nie; Zaślepienie: nie; Typ hipotezy: n/d; Interwencje: 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 granulatu z ok. 5 ml soku jabłkowego lub z innym odpowiednim pokarmem i przyjmować lek z wysokokalorycznym, wysokotłuszczowym posiłkiem). 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). W części B badania chorzy otrzymywali IWA przez 24 tyg. i dodatkowo byli poddani obserwacji przez 4 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki leku. Podtyp wg AOTMiT: IID</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></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><u>Kryteria wykluczenia:</u></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. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie chlorków w pocie – cena w czasie 24 tyg.; masa ciała, BMI i wzrost – cena w czasie 24 tyg.; zaostrzenia objawów płucnych – cena w czasie 24 tyg.; profil bezpieczeństwa – cena w czasie 24 tyg.; <p>Pozostałe punkty końcowe:</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); wyniki <i>post-hoc</i> (m.in. dot. FEV1, stężenia elastazy, immunoreaktywnego trypsynogenu) – nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia w II etapie przeglądu systematycznego;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)</p> <p>Okres obserwacji część A – 4 dni, część B – 24 tygodnie</p>		<ul style="list-style-type: none"> opis profilu bezpieczeństwa u poszczególnych chorych z badania – w analizie przedstawiono wyniki dla chorych ogółem; wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych (publ kacja <i>EMA 2015</i>) – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy; mediany i zakres zmian parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby w publikacji <i>EMA 2015</i> – w analizie przedstawiono jedynie średnie zmiany, w celu zachowania spójności analizy.
<p>TAYLOR-COUSAR 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, otwarte (badanie przeprowadzone w ramach EAP)</p> <p>Liczba ośrodków: b/d</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: n/d;</p> <p>Interwencje: iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IID</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz brak danych na temat liczby ośrodków)</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 6 lat; potwierdzona diagnoza CF; obecność mutacji G551D na co najmniej jednym 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). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby stwierdzone podczas badań skринingowych; Konieczność inwazyjnej mechanicznej wentylacji płuc; Przeszczepienie narządu mięszonego lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <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.; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 tyg. gdyż zgodnie z Wytocznymi 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 obciążone zbyt dużym ryzykiem niskiej wiarygodności z uwagi na niedostateczną czytelność prezentowanych danych w badaniu
<p>GOAL (Rowe 2014, McCormick 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ośrodków: 28 (w obrębie Sieci Rozwoju Opcji Terapeutycznych w Leczeniu Mukowiscydozy)</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 6 lat; obecność przynajmniej jednej mutacji G551D; brak wcześniejszej ekspozycji na IWA. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia oceniana według: wyniku otrzymanego w domenie dotyczącej układu oddechowego kwestionariusza CFQ-R, wyniku kwestionariusza CFRSD, wyn ku w teście SNOT-20;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Vertex Pharmaceuticals	<p>Typ hipotezy: n/d;</p> <p>Interwencje: chorzy stosowali IWA w latach 2012-2013 r. po zatwierdzeniu IWA przez FDA do stosowania w badanej populacji w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: n/o</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)</p> <p>Okres obserwacji: do 6 miesięcy</p>		<ul style="list-style-type: none"> • wartość FEV1; • wartość FVC; • stężenie chlorków w pocie; • BMI i masa ciała; • Hospitalizacja; • Występowanie przynajmniej jednego potwierdzonego izolatu <i>P. aeruginosa</i> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 wydzielenia 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 Wytycznymi 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).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PRESIST 2014 (McKone) Źródło finansowania: Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe Liczba ośrodków: analogicznie jak w badaniu ENVISION i STRIVE. Randomizacja: nie; Zaślepienie: nie; Typ hipotezy: n/d; Interwencje: 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>. Podtyp wg AOTMiT: IID Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno) 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</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy ukończyli 48 tyg. badania STRIVE lub ENVISION (kryteria włączenia do badania STRIVE obejmowały: wiek ≥12 lat, potwierdzoną diagnozę CF, obecność mutacji Gly551Asp genu CFTR i FEV1 40-90% wartości należnej; kryteria włączenia do badania ENVISION 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 moczem oraz – w przypadku chorych w wieku rozrodczym – stosowanie antykoncepcji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></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 grejpfrutów lub soku z grejpfrutów. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</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 objawów zaostrzeń płucnych – ocena w czasie 0 (leczenie w czasie badania STRIVE/ENVISION) dla podgrupy PLC oraz w przedziałach czasowych: 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 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>Pozostałe punkty końcowe:</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);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>KONNECTION 2014 (De Boeck) Źródło finansowania: Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe Liczba ośrodków: 12 (Stany Zjednoczone, Francja, Belgia); Randomizacja: 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 Typ hipotezy: część 1. – <i>superiority</i>; część 2. – n/d Interwencje: Interwencja badana: iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin Interwencja kontrolna: Placebo podawane co 12 godzin Podtyp wg AOTMiT: część 1. – IIA; część 2. – IID 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) 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 iwakaftorem wynosił 24 tygodnie, natomiast u chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia IWA → PLC czas ten wynosił 16 tygodni);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 skringowej FEV1 $\geq 40\%$ 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 skringowej). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność mutacji G551D • stosowanie hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej (terapia niezatwierdzona do stosowania w czasie trwania badania). 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 – niska liczebność grup uniemożliwia prawidłowe wnioskowanie, w analizie przedstawiono ogólne wyniki dla tych chorych;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy; mediany i zakres zmian parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby w publikacji <i>EMA 2014</i> – w analizie przedstawiono jedynie średnie zmiany, w celu zachowania spójności analizy.
<p>ENVISION 2013 (Davise) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe Liczba ośrodków: b/d (Ameryka Północna, Europa, Australia); Randomizacja: tak Zaślepienie: tak, podwójnie; Typ hipotezy: <i>superiority</i>. Interwencje: <u>Interwencja badana:</u> iwakaftor; wybór dawki iwakaftoru był oparty na wstępnej ocenie farmakokinetycznej przeprowadzonej jako część A niniejszego badania. Wybrano dawkę 150 mg co 12 godzin w celu uzyskania stężeń iwakaftoru w stanie stacjonarnym porównywalnych z tymi u dorosłych. <u>Interwencja kontrolna:</u> placebo podawane w schemacie odpowiadającym IWA. Podtyp wg AOTMiT: IIA Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i zaślepienia); Okres obserwacji: 48 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></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); wskaźnik ppFEV1 w wysokości 40-105% przewidywanej wartości dla osób w ich wieku, płci i wzrostu; masa ciała ≥ 15kg; mutacja G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu potwierdzonym w centralnym laboratorium. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie niedozwolonych leków niezdolność do polykania tabletek choroby lub stan, który mógłby 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 < 10g/dl nieprawidłowa czynność wątroby zdefiniowana jako wartości ≥ 3 x GGN dla co najmniej 3 ocenianych parametrów; nieprawidłowa czynność nerek określona kliresem kreatyniny < 9 ml/min/1,73 m² 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</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 48 tyg zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 48 tyg profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 48 tyg <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 i 48 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi 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));

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none">• przebyty przeszczep narządu lub przeszczep hematologiczny• kolonizacja organizmami związanymi z szybszym spadkiem statusu płucnego (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i> i <i>Mycobacterium abscessus</i>)• wydłużony odstęp QT/QTcF (odstęp QT poprawiony według wzoru Fridericia) lub QTcF > 450 msec w wywiadzie.	<ul style="list-style-type: none">• 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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>STRIVE 2011 (Ramsey) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy Liczba ośrodków: b/d (Ameryka Północna, Europa, Australia); Randomizacja: tak Zaślepienie: tak, podwójnie; Typ hipotezy: <i>superiority</i>. Interwencje: iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin przez 48 tygodni Podtyp wg AOTMiT: IIA Skala Jadad: 5/5 Okres obserwacji: 48 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 wzroście • chorzy w wieku rozrodczym stosujący odpowiednie, skuteczne metody antykoncepcji; • chore w wieku rozrodczym niebędące w ciąży; • brak klinicznie istotnych nieprawidłowości (w ocenie badacza) w wynkach badań hematologicznych, badaniu chemicznym surowicy krwi, badaniach krzepliwości i badaniach moczu w badaniu przesiewowym, które mogłyby wpłynąć na wyniki badania; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Counahan-Barratt'a (dla osób w wieku od 12 do 17 lat) lub < 50 ml/min z 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</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/lub wzrost – ocena w czasie 24 i 48 tyg • zaostrzenia objawów płucnych – ocena w czasie 24 i 48 tyg • profil bezpieczeństwa – ocena w czasie 48 tyg <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 24 i 48 tyg., gdyż zgodnie z Wytycznymi 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 <i>EMA 2012</i>: 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 $\geq 70\%$); • 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 <i>Ramsey 2011</i> odczytane zmiany wynoszą 11,1 punktów procentowych dla IWA i -1,5 punktów procentowych dla PLC. Biorąc pod uwagę powyższe, można spodziewać się również 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)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>zastosowaniem równania Cockcrofta-Gaulta (dla osób w wieku 18 lat lub starszych);</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyty przeszczep narządu lub przeszczep hematologiczny; • kolonizacja organizmami związanymi z szybszym spadkiem statusu płucnego (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i> i <i>Mycobacterium abscessus</i>); • stwierdzony w wywiadzie wydłużony odstęp QT/QTcF >450 msec lub QTcF >450 msec w badaniu skriningowym • 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 • nadużywanie a alkoholu, leków lub zażywanie narkotyków w ciągu roku przed pierwszym dniem badania (podanie pierwszej dawki badanego leku). 	<p>– w analizie przedstawiono jedynie średnie zmiany, w celu zachowania spójności analizy</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w publikacji <i>EMA 2012</i> dla badania <i>STRIVE</i> i innych badań dla IWA łącznie • wyniki bezpieczeństwa w podziale na podgrupy chorych (publikacja <i>EMA 2012</i>) – nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy.

Szczegółowy opis wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej znajduje się w AKL wnioskodawcy.

4.1.4.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg. zaleceń Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	ENVISION	KONNECTION	STRIVE
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko	Niskie ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

ENVISION to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Interwencja badana to iwakaftor; wybór dawki był oparty na wstępnej ocenie farmakokinetycznej przeprowadzonej jako część A niniejszego badania. Wybrano dawkę 150 mg co 12 godzin w celu uzyskania stężeń iwakaftoru w stanie stacjonarnym porównywalnych z tymi u dorosłych. Interwencja kontrolna to placebo podawane w schemacie odpowiadającym IWA. 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.

STRIVE to 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. Interwencja badana to iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin przez 48 tygodni, a interwencja kontrolna: placebo przez 48 tygodni. 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.

KONNECTION to badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe. Badanie składało się z 2 części: 8-tygodniowa część 1., randomizowana, podwójnie zaślepienie, 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). 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); Interwencja badana to iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin, a interwencja kontrolna: placebo

podawane co 12 godzin. U części chorych zastosowano antybiotyki dożylnie w celu terapii zaostrzeń objawów płucnych.

W badaniach oceniano m.in. następujące punkty końcowe: jakość życia, wartość FEV1, BMI, zaostrzenia objawów płucnych oraz profil bezpieczeństwa.

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili łącznie ograniczenia badań oraz syntezy wyników, ograniczenia te przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W analizie wnioskodawca wykorzystywał programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) wnioskodawca obliczał parametr względny iloraz szans (OR, ang. odds ratio) i parametr bezwzględny RD (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR, ang. Peto odds ratio). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (ang. number needed-to-harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół. Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Ograniczenia badań oraz analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „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 zaostżeń 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 leкови, 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.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak jakichkolwiek danych porównawczych dla pacjentów w wieku 1-5 lat, jedyne dostępne dane pochodzą z badań jednoramiennych, zatem bez żadnej grupy kontrolnej;
- brak danych długookresowych dotyczących skuteczności klinicznej, szczególnie odnosi się to do danych porównawczych (maksymalne okresy obserwacji z fazy RCT dla pacjentów z mutacją G551D, w wieku 6-11 oraz powyżej 12 lat to 48 tygodni), przede wszystkim dla pacjentów z mutacją inną niż G 551D, dla których maksymalny okres obserwacji z fazy RCT to 8 tygodni.
- długoterminowa ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru przedstawiona została w oparciu o badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej (PERSIST), w przypadku którego kryterium włączenia pacjentów opierało się na wcześniejszym udziale w 2 badaniach RCT (STRIVE, ENVISION),
- brak opisu metody randomizacji w badaniach RCT: STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION,
- brak opisu metody zamaskowania w badaniach RCT: STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION,

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączył 2 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne III fazy porównujące terapię iwakaftorem z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę: w wieku 6 - 11 lat (**ENVISION**) oraz w wieku ≥ 12 roku życia (**STRIVE**) z potwierdzonym rozpoznaniem CF, z mutacją G551D genu CFTR na co najmniej jednym allelu oraz badanie **PERSIST**, stanowiące otwartą fazę przedłużoną badań ENVISION i STRIVE. Włączono także 1 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 (ang. cross-over) z placebo (PLC) oraz 16-tygodniowej części 2., stanowiącą fazę przedłużoną badania. Wnioskodawca zidentyfikował także badania jednoramienne umożliwiające przedstawienie dodatkowych wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii iwakaftorem: 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**, badanie **Hubert 2018** przeprowadzone w populacji chorych z mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR oraz badanie **Kirwan 2019** dot. chorych w wieku ≥ 6 lat z potwierdzoną mutacją G551D na co najmniej 1 allelu genu CFTR. Analiza wnioskodawcy zawierała także badanie **KIWI**, eksperymentalne, otwarte, jednoramienne 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. Dodatkowo włączono badanie **ARRIVAL** eksperymentalne, jednoramienne, 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 celu uzupełnienia włączono także wyniki z rejestru chorych na CF z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (badanie kohortowe) – publikacja Bessonova 2018 oraz publikacja Volkova 2019. Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował 11 opracowań wtórnych (**CADTH 2015**, **Deeks 2013**, **Habib 2019**, **McColley 2016**, **McColley 2014**, **Patel 2015**, **Pettit 2012**, **CFF 2018**, **Skilton 2019**, **Quon 2016**, **Whiting 2014**).

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: jakość życia, wartość FEV1, stężenie chlorków w pocie, masa ciała, BMI i wzrost, zaostrzenia objawów płucnych, mediatory stanu zapalnego.

IWA vs PLC – badania randomizowane

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR**

Ocenę 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**)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (zmiany parametrów względem wartości początkowych), na podstawie badania ENVISION

Tabela 12. Wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR, zmiany parametrów względem wartości początkowych - na podstawie badania *ENVISION*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
JAKOŚĆ ŻYCIA								
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, wersja dla dzieci [punkty]								
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	24 tyg.	Ogółem	6,3 (b/d)	26	0,3 (b/d)	26	6,1 (-1,4; 13,5)***	NIE p=0,1092
	48 tyg.	Ogółem	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]								
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	24 tyg.	Ogółem	4,9 (b/d)	26	-1,1 (b/d)	26	5,9 (0,5; 11,4)	TAK p=0,0330
	48 tyg.	Ogółem	3,7 (b/d)	26	-1,2 (b/d)	26	4,9 (-0,4; 10,2)	NIE p=0,0713
FEV1								
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]								
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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 (EMA 2012)</i>	24 tyg.	ppFEV1 <70%	21,9313 (14,20915)	4	3,1087 (9,02458)	8	18,82 (3,56; 34,09) ^{^^}	TAK
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>		ppFEV1 ≤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 (EMA 2012)</i>	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 (ChPL Kalydeco)</i>	24 tyg.	Ogółem	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	15,8 (8,4; 23,2)	TAK
Zmiana wartości FEV1 [l]								
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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 (Davies 2013)</i>	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
ZMIANA STEŻENIA CHLORKÓW W POCIE [mmol/l]								
	24 tyg.	Ogółem	-55,5 (b/d)	26	-1,2 (b/d)	26	-54,3 (-61,8; -46,8) [#]	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Ogółem	-56,0 (b/d)	26	-2,6 (b/d)	26	-53,5 (-60,9; -46,0)	TAK p<0,0001
MASA CIAŁA I BMI								
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]								
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	24 tyg.	Ogółem	3,7 (b/d)	26	1,8 (b/d)	26	1,9 (0,9; 2,9)	TAK p=0,0004
	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]								
<i>ENVISION (EMA 2012)</i>	24 tyg.	Ogółem	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]								
<i>ENVISION (EMA 2012)</i>	24 tyg.	Ogółem	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/m²]								
<i>ENVISION (ChPL Kalydeco)</i>	24 tyg.	Ogółem	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]								
<i>ENVISION (EMA 2012)</i>	48 tyg.	Ogółem	b/d (b/d)	26	b/d (b/d)	26	0,12 (-0,004; 0,24)	NIE
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]								
<i>ENVISION (EMA 2012)</i>	48 tyg.	Ogółem	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; ***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 23 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; *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.

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.

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. 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.

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, 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.

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. 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/m^2 można również uznać za istotną klinicznie, gdyż MCID dla tego punktu końcowego wynosi 0,3.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki dla wskaźnika zaostżeń objawów płucnych dla populacji chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR, na podstawie badania *ENVISION*.

Tabela 13. Wyniki dla wskaźnika zaostżeń objawów płucnych dla populacji chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR - na podstawie badania *ENVISION*

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n** (%)	N	n (%)	N			
Wskaźnik zaostżeń objawów płucnych								
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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.

Wskaźnik zaostżenia objawów płucnych zaobserwowano u nielicznych pacjentów zarówno w grupie badanej, jak i PLC. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

- **populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR**

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**)

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR (zmiany parametrów względem wartości początkowych – w zakresie punktów końcowych ciągłych), na podstawie badania *ENVISION*.

Tabela 14. Wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR, w zakresie punktów końcowych ciągłych - na podstawie badania STRIVE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
JAKOŚĆ ŻYCIA								
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.	Ogółem	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
FEV1								
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)	TAK p<0,0001
		ppFEV1 <70%	b/d (b/d)	49	b/d (b/d)	45	10,6 (b/d)	TAK p<0,001
		ppFEV1 \geq 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 \geq 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)	TAK p<0,0001
Względna zmiana FEV1 [% wartości należnej]								
STRIVE (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 [l]								
STRIVE (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
ZMIANA STEŻENIA CHLORKÓW W POCIE [mmol/l]								
STRIVE (Ramsey 2011)	24 tyg.	Ogółem	-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
MASA CIAŁA I BMI								

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]								
<i>STRIVE (Ramsey 2011)</i>	24 tyg.	Ogółem	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 (EMA 2012)</i>	24 tyg.	Ogółem	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 (EMA 2012)</i>	24 tyg.	Ogółem	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 (ChPL kalydeco)</i>	24 tyg.	Ogółem	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 (EMA 2012)</i>	48 tyg.	Ogółem	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,06 (-0,10; 0,21)	NIE
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]								
<i>STRIVE (EMA 2012)</i>	48 tyg.	Ogółem	b/d (b/d)	83	b/d (b/d)	78	0,10 (-1,57; 1,77)	NIE
ZAOSTRZENIA OBJAWÓW PŁUCNYCH								
Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych [dni]								
<i>STRIVE (Ramsey 2011)</i>	48 tyg.	Ogółem	13,5 (27,3)	83	36,7 (49,5)	78	-23,20 (-35,66; -10,74) ^{##}	TAK ^{###}
Czas trwania hospitalizacji z powodu zaostrzeń objawów płucnych [dni]								
<i>STRIVE (Ramsey 2011)</i>	48 tyg.	Ogółem	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 (Ramsey 2011)</i>	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 (EMA 2012)</i>	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 ^{^^}

*wartość przedstawiona przez autorów badania; **IS określona na podstawie MD (95% CI) lub p-wartości podanych przez autorów badania; ***wartość z *ChPL Kalydeco* lub 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 lub (w przypadku zmian wartości FEV1) 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 lub (w przypadku zaostrzeń objawów płucnych) HR (95% CI); ^^ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych i na podstawie MD (95% CI) określono IS lub (w przypadku zaostrzeń objawów płucnych) 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); #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; ##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 Wilcoxa.

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.

W tej samej próbie klinicznej, 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. 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.

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

W czasie 24 i 48 tyg. 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.

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy klinicznej w zakresie dychotomicznych punktów końcowych dla populacji chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR na podstawie badania *STRIVE*.

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	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)*	N	n (%)*	N					
Dystrybucja bezwzględnych zmian wartości ppFEV1 [punkty procentowe]											
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	48 tyg.	zakres zmian ppFEV1 [punkty procentowe]	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
Dystrybucja zmian stężenia chlorków w pocie [mmol/l]											
	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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)*	N	n (%)*	N					
STRIVE (Ramsey 2011)		zakres stężeń chlorków w pocie [mmol/l]	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	
ZAOSTRZENIA OBJAWÓW PŁUCNYCH											
Wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych											
STRIVE (Ramsey 2011)	24 tyg.	Wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych	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. ^{^^}	Zaostrzenia objawów płucnych wymagające hospitalizacji	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											
STRIVE (Ramsey 2011)	■■■■ ^{^^^}	Zaostrzenia objawów płucnych wymagające podania dożylnych antybiotyków	■■■■	■	■■■■	■	■■■■■■■■	■■■■■■■■	■■■■	■■	

*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 parametru w porównaniu z resztą wyników można uznać za zdarzenie niekorzystne;

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) z kolei statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC niż IWA.

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.

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. 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 znamienne statystycznie na korzyść IWA.

- **populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D**

Analizę skuteczności iwakafatoru 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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D, w zakresie punktów końcowych ciągłych - na podstawie badania KONNECTION.

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D, w zakresie punktów końcowych ciągłych - na podstawie badania KONNECTION

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
JAKOŚĆ ŻYCIA									
Bezwzględna zmiana oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (wersja dla dzieci w wieku 6-11 lat) [punkty]									
KONNECTION (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]									
KONNECTION (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]									
KONNECTION (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]									
KONNECTION (De Boeck 2014)	8 tyg.	Ogółem	8,9 (11,21)^	38	-0,7 (11,24)^	37	9,6 (4,5; 14,7)	TAK $p=0,0004$	
KONNECTION (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 $p=0,0045$
		ppFEV1 w chwili rozpoczęcia badania	<70%	b/d (b/d)	13	b/d (b/d)	13	11,1053 (3,0203; 19,1903)	TAK $p=0,0099$
			$\geq 70%$ do $\leq 90%$	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 $p=0,1507$	

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		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
FEV1									
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]									
KONNECTION (De Boeck 2014)		Ogółem		7,5 (7,58)^	38	-3,2 (7,58)^	37	10,7(7,3; 14,1)	TAK p<0,0001
KONNECTION (EMA 2014)^^				7,9082 (b/d)	37	-5,8472 (b/d)	37	13,7554 (9,9414; 17,5694)	TAK p<0,0001
KONNECTION (EMA 2014)	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
			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		7,4669 (b/d)	38	-3,2027 (b/d)	37	10,6696 (7,2421; 14,0972)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		na powódzie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu						
		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 Wilcoxon	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
Względna zmiana FEV1 [% wartości należnej]								
KONNECTION (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
ZMIANA STEŻENIA CHLORKÓW W POCIE [mmol/l]								
KONNECTION (De Boeck 2014)	8 tyg.	Ogółem	-52,3 (16,55)^	37	-3,1 (16,53)^	37	-49,2 (-57,0; -41,4)	TAK p<0,0001
			-55,5863 (b/d)^^	36	-5,9533 (b/d)^^	36	-49,6331 (-57,7951; -41,4711)	TAK p<0,0001
		Płeć						
		Mężczyźni	b/d (b/d)	21	b/d (b/d)	22	-45,4918 (-57,7603; -33,2233)	TAK p<0,0001
		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
		Zakażenie P. aeruginosa 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
MASA CIAŁA I BMI								
Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]								
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	2,0099 (b/d)	38	0,3425 (b/d)	37	1,6674 (0,7098; 2,6250)	TAK p=0,0007
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]								
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	0,2172 (b/d)	19*	-0,0397 (b/d)	17*	0,2569 (0,1248; 0,3890)	TAK p=0,0002
Bezwzględna zmiana BMI [kg/m²]								

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		IWA		PLC		MD (95% CI)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
KONNECTION (De Boeck 2014)	8 tyg.	Ogółem		0,7 (3,05)^	38	0,02 (3,01)^	37	0,7 (0,34; 0,99)	TAK p<0,0001
KONNECTION (EMA 2014)		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
			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
		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
			Tak	b/d (b/d)	5	b/d (b/d)	5	0,5855 (0,2563; 0,9147)	TAK p=0,0011

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	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
Bezwzględna zmiana wzrostu [cm]									
KONNECTION (EMA 201	8 tyg.	Ogółem		0,7709 (b/d)	30	0,5877 (b/d)	26	0,1832 (-0,3807; 0,7471)	NIE p=0,5207
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku [punkty]									
KONNECTION (EMA 2014	8 tyg.	Ogółem		0,0197 (b/d)	19* **	-0,0011 (b/d)	17* **	0,0209 (-0,0607; 0,1024)	NIE p=0,6130
MEDIATORY STANU ZAPALNEGO									
Leukocyty [10⁹/l]									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		-1,3130 (b/d)	38	-0,4599 (b/d)	37	-0,8530 (-1,7202; 0,0142)	NIE p=0,0537
Leukocyty [10⁹/l] – dane po transformacji logarytmicznej									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		-0,0534 (b/d)	38	-0,0142 (b/d)	37	-0,0392 (-0,0764; -0,0019)	TAK p=0,0398
CRP [nmol/l]									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		-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									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		-0,2213 (b/d)	37	0,0442 (b/d)	37	-0,2655 (-0,4472; -0,0838)	TAK p=0,0050
Immunoglobuliny [g/l]									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		-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									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		-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									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		-0,0803 (b/d)	37	-0,0191 (b/d)	37	-0,0613 (-0,1169; -0,0056)	TAK p=0,0316
ZAOSTRZENIA OBJAWÓW PŁUCNYCH									
Czas trwania zaostrzeń objawów płucnych [dni]									
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem		2,92 (6,027)	38	4,43 (9,487)	37	-1,51 (-5,12; 2,10)	NIE p=0,2166

*wartość przedstawiona przez autorów badania lub (w przypadku zaostrzeń objawów płucnych) ze względu na brak wartości wskazanych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych; **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; ***dane dla chorych w wieku ≤20 lat

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. 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.

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 znamieną statystycznie na korzyść grupy badanej. 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, 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.

W badaniu *KONNECTION* odnotowano znamieną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny zmiany **stężenia chlorków w pocie** po 8 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.

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 *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 $\geq 70\%$ do $\leq 90\%$ (dotyczy BMI wyrażonej w kg/m^2 i współczynnika z-score) oraz podgrupa kobiet i chorych bez zakażenia *P. aeruginosa* w chwili rozpoczęcia badania (dotyczy tylko współczynnika z-score). 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).

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).

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.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D, w zakresie punktów końcowych dychotomicznych - na podstawie badania KONNECTION.

Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej dla populacji chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D, w zakresie punktów końcowych dychotomicznych - na podstawie badania KONNECTION.

Badanie (publikacja)	OBS	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
JAKOŚĆ ŻYCIA									
Poprawa wyniku kwestionariusza CFQ-R o ≥ 4 punkty (minimalna istotna klinicznie różnica)									
<i>KONNECTION (De Boeck 2014)</i>	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
FEV1									
Zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$									
<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 $\geq 7,5\%$									
<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 $\geq 10\%$									
<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
STEŻENIE CHLORKÓW W POCIE									
Obniżenie stężenia chlorków w pocie ≥ 5 mmol/l									
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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
ZAOSTRZENIA OBJAWÓW PŁUCNYCH									
Zaostrzenia objawów płucnych ogółem									
<i>KONNECTION (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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

*1 chorego utracono z okresu obserwacji

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. 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 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.

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.

Zdefiniowany zgodnie z protokołem badania wskaźnik **zaostżenia 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).

BADANIA JEDNORAMIENNE

- **populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR (badanie KIWI i KLIMB)**

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**)

Poniższe wyniki odnoszą się do 24-tygodniowej części B badania oraz pacjentów 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).

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 33 AKL wnioskodawcy.

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. 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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 34 AKL wnioskodawcy.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 35 AKL wnioskodawcy.

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).

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). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 45 AKL wnioskodawcy.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 46 AKL wnioskodawcy.

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. 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 wyniki znajdują się w Tabeli 47 i 48 AKL wnioskodawcy.

- **populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (badanie PERSIST - faza przedłużona badań STRIVE i ENVISION, badanie GOAL, badanie Taylor-Cousar 2016)**

PERSIST

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.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 36 AKL wnioskodawcy.

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). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 37 AKL wnioskodawcy.

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 wyniosła 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 wyniosła 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 wyniosła 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 znajdują się w Tabeli 38 AKL wnioskodawcy.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 39 AKL wnioskodawcy.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 40 AKL wnioskodawcy.

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

GOAL

W badaniu GOAL w czasie 6 miesięcy leczenia zaobserwowano znamiennej 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). 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. 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. 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. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła 9,0 punktów. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 57-60 AKL wnioskodawcy.

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 młodszy chorzy mogli być w stosunkowo lepszym stanie niż np. osoby dorosłe, dlatego też odnotowana u nich zmiana wartości ppFEV1 była mniejsza. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 61 AKL wnioskodawcy.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 62 AKL wnioskodawcy.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 63 AKL wnioskodawcy.

W czasie 6 miesięcy badania GOAL zaobserwowano znamienny 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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 64 AKL wnioskodawcy.

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 ($p < 0,001$). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 65 AKL wnioskodawcy.

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 izolaty 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); $p < 0,001$). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 66 AKL wnioskodawcy.

Taylor-Cousar 2016

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).

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 67 AKL wnioskodawcy.

W czasie 24 tygodni, począwszy od 2. tygodnia badania zaobserwowano poprawę odnośnie **masy ciała**. Wzrost wynosił średnio 3,3 kg. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 68 AKL wnioskodawcy.

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 dożylną antybiotykoterapii zaobserwowano u 27,3% chorych. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 69 AKL wnioskodawcy.

CORK, Hubert 2018

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**.

W badaniu CORK, w czasie 52 tygodni zaobserwowano znamienne 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). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 70 AKL wnioskodawcy.

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 znajdują się w Tabeli 71 AKL wnioskodawcy.

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). 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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 72 i 73 AKL wnioskodawcy.

W czasie roku badania CORK zaobserwowano znamienne 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. 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 współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku wynosiła odpowiednio 0,3 i 0,4 punkty (dotyczy osób dorosłych). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 74 i 75 AKL wnioskodawcy.

Wydolność fizyczna w badaniu CORK, oceniana na podstawie zmodyfikowanego wahadłowego testu chodu, uległa znaczącej poprawie o 109 m w czasie roku trwania badania. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 76 AKL wnioskodawcy.

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 aureus* 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).

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 $p=0,06$).

W czasie roku trwania badania CORK zaobserwowano 76% redukcję **zaostrzeń objawów płucnych** wymagających dożylniej 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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 77 AKL wnioskodawcy.

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 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 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).

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 się 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 hospitalizacji/rok oraz zmiany średniej liczby dni hospitalizacji/rok, zarówno w przypadku oceny po 52 tygodniach terapii IWA jak i po 104 tygodniach leczenia. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 78 AKL wnioskodawcy.

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 i po 104 tygodniach leczenia. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 79 AKL wnioskodawcy.

W badaniu Hubert 2018 oceniano również punkty końcowe związane z **leczeniem podtrzymującym**. Jak podają autorzy badania, 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 oskrzela 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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 80 AKL wnioskodawcy.

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

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 rok. 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 wyniki znajdują się w Tabeli 81 AKL wnioskodawcy.

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 znajdują się w Tabeli 82 AKL wnioskodawcy.

W badaniu Kirwan 2019 analizowano dane dotyczące **zastosowania u chorych antybiotyków** podawanych doustnie lub dożylnie w związku z zaostrzeniem objawów płucnych. 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. 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 znajdują się w Tabeli 83 i 84 AKL wnioskodawcy.

W badaniu Kirwan 2019 analizowano dane dotyczące **hospitalizacji** chorych w związku z zaostrzeniem objawów płucnych. 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. 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 znajdują się w Tabeli 85 i 86 AKL wnioskodawcy.

- **populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D (faza przedłużona badania KONNECTION)**

Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności IWA z fazy otwartej, przedłużonej badania **KONNECTION** (publikacja **De Boeck 2014** i **ChPL Kalydeco**). W tej części badania wszyscy chorzy otrzymywali IWA 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.

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). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 41 AKL wnioskodawcy.

Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA średnia zmiana **ppFEV1** wynosiła 13,5 punktów procentowych i można ją uznać za istotną klinicznie (MCID ≥ 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 iwakaftorem/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 iwakaftorem, wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV1, wyrażonej jako procent wartości należnej z 16 tygodnia drugiej części badania wynosiła -7,4% (5,5%). Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 42 AKL wnioskodawcy.

Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA w badaniu KONNECTION średnia zmiana **stężenia chlorków w pocie** wynosiła 59,2 mmol/l. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 43 AKL wnioskodawcy.

Po 24 tygodniach leczenia u chorych stosujących IWA w badaniu KONNECTION średnia zmiana **BMI** wynosiła 1,4 kg/m². Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 42 AKL wnioskodawcy.

- **populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR (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**). W analizie uwzględniono dane jedynie z części B badania ARRIVAL. Z uwagi na niewielką liczbę danych przedstawionych w publikacji ARRIVAL, wnioskodawca zdecydował 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*.

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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 49 AKL wnioskodawcy.

Po 24 tygodniach leczenia średnie **stężenie chlorków w pocie** w badaniu ARRIVAL wynosiło około 34 mmol/l. 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. 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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 50 i 51 AKL wnioskodawcy.

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. 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. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 52 i 53 AKL wnioskodawcy.

U 11 dzieci uczestniczących w badaniu ARRIVAL w chwili rozpoczęcia badania występowała niewydolność trzustki (stężenie elastazy-1 w stolcu $<50,0 \mu\text{g/g}$). Wśród 9 dzieci, dla których uzyskano dane po 24 tygodniach leczenia, u 6 odnotowano stężenie elastazy-1 w stolcu powyżej $200,0 \mu\text{g/g}$, 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 $326,9 \mu\text{g/g}$ i $505,4 \text{ ng/ml}$. 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 $164,7 \mu\text{g/g}$. 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 $647,1 \text{ ng/ml}$ po 24 tygodniach leczenia, co oznacza poprawę o 56%. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 54 i 55 AKL wnioskodawcy.

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.

W zależności od zastosowanej definicji **zaostrzenia objawów płucnych** wystąpiły w badaniu ARRIVAL u 8 (42,1%) lub u 5 (26,3%) chorych. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 56 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa iwakaftoru względem placebo dokonano względem następujących punktów końcowych: zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zmiany parametrów funkcjonowania wątroby.

IWA vs PLC – badania randomizowane

- populacji dzieci w wieku 6-11 lat chorych na CF z mutacją G551D genu CFTR

Oceny bezpieczeństwa iwakaftoru 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**).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR, na podstawie badania **ENVISION**

Tabela 18. wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR, na podstawie badania ENVISION.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)		RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)			
ZGONY										
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	26	0 (0,0)	26	Niemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
KLINICZNIE ISTOTNE ZMIANY W WYNIKACH BADAŃ										
ENVISION (Davies 2013)	48 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	26	0 (0,0)	26	Niemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
CIEŻKIE 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
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										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA	PLC		OR (95% CI)		RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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									
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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									
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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
		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									
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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									
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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									
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	48 tyg.	Gorączka	6 (23,1)	26	7 (26,9)	26	0,81 (0,23; 2,87)	-0,04 (-0,27; 0,20)	NIE
Badania diagnostyczne									
<i>ENVISION (Davies 2013)</i>	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 AlAT^	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

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.

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 zaostrzeniami 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.

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, rzężenia 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.

- **populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR**

Ocenę bezpieczeństwa iwakafatoru względem placebo w populacji chorych na CF w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR przeprowadzono na podstawie badania **STRIVE** (publikacja **Ramsey 2011**).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla populacji w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR, na podstawie badania STRIVE.

Tabela 19. wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla populacji w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR, na podstawie badania STRIVE.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ZGONY										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	83	0 (0,0)	78	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	-	NIE
KLINICZNIE ISTOTNE ZMIANY W WYNIKACH BADAŃ										
STRIVE (Ramsey 2011)	48 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	83	0 (0,0)	78	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	-	NIE
CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE										
STRIVE (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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	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
		Krwoplucie	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										
STRIVE (Ramsey 2011)	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										
STRIVE (Ramsey 2011)	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										
STRIVE (Ramsey 2011)	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										
STRIVE (Ramsey 2011)	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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		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
		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 lub (w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych) 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; **zdarzenia te obejmowały: wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, migrenę, zaostrzenia objawów płucnych, wysypkę, kamicę 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; ^^górna granica normy

W badaniu *STRIVE* nie odnotowano **zgonów** w żadnej z grup.

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 czasie 48 tygodni badania *STRIVE* **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem oraz zaostrzenia objawów płucnych obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie PLC niż IWA. Krwiotłucie oraz hipoglikemię odnotowano u pojedynczych chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

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 przegrali 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. 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.

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D**

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.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla populacji w wieku 6-11 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D, na podstawie badania KONNECTION.

Tabela 20. wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla populacji w wieku 6-11 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D, na podstawie badania KONNECTION

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ZGONY										
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)		NIE
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych										
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
CIEŻKIE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE										
KONNECTION (EMA 2014)	8 tyg.	Ogółem	1 (2,6)	38	1 (2,7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,0007 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE / zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem										
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)	n/d	NIE
	8 tyg.	Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	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)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	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)	n/d	NIE
		Zaburzenia smaku	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	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)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (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)	n/d	NIE
		Dysfonia	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Krwioplucie	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	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)	n/d	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)	n/d	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)	n/d	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)	n/d	NIE
		Wysypka	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Pokrzywka	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	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)	n/d	NIE
		Krwotok maciczny	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
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)	n/d	NIE
		Wzrost aktywności AIAT	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	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)	n/d	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)	n/d	NIE
CIEŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE										
KONNECTION (De Boeck 2014)	8 tyg.	Ogółem	4 (10,5)	38	7 (18,9)	37	0,50 (0,13; 1,89)	-0,08 (-0,24; 0,08)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
KONNECTION (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)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
KONNECTION (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)	n/d	NIE
KONNECTION (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)	n/d	NIE
KONNECTION (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)	n/d	NIE
KONNECTION (De Boeck 2014)		Odma płucnowa	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
KONNECTION (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)	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)		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)	n/d	NIE	
KONNECTION (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)	n/d	NIE	
KONNECTION (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)	n/d	NIE	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
KONNECTION (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)	n/d	NIE	
KONNECTION (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)	n/d	NIE	
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE											
KONNECTION (De Boeck 2014)	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
KONNECTION (EMA 2014)			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
KONNECTION (EMA 2014)		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	
KONNECTION (De Boeck 2014)		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											
KONNECTION (EMA 2014)	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
KONNECTION (De Boeck 2014)		Infekcyjne zaostrzenia 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
KONNECTION (EMA 2014)		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.	Ogółem	5 (13,2)	38	6 (16,2)	37	0,78 (0,22; 2,83)	-0,03 (-0,19; 0,13)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy		IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zaburzenia układu nerwowego 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
KONNECTION (De Boeck 2014)		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
KONNECTION (EMA 2014)			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
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
KONNECTION (EMA 2014)		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
KONNECTION (De Boeck 2014)	8 tyg.	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	NIE
			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
		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

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IWA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
		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-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	4 (10,5)	38	1 (2,7)	37	4,24 (0,45; 39,82)	0,08 (-0,03; 0,19)	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
		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	
		Gośćczka	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 wynkach 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)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Odstęp QTc >450 msek	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 msek	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 msek	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe 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				
		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 lub (w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych) według danych z publikacji *EMA 2014* zdarzenie uważane za możliwe związane z leczeniem; **zdarzenia przydzielono do kategorii zgodnie z kategorią wskazaną w publikacji *EMA 2014*

W badaniu *KONNECTION* czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano przypadku **zgonu** (w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych).

W badaniu *KONNECTION* czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **ciężkich działań niepożądanych**.

W publikacji *EMA 2014* **działania niepożądane oraz zdarzenia niepożądane możliwe 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.

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.

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 $>5 \times$ GGN. U dwóch chorych (5,3%) aktywność AIAT co najmniej raz wynosiła $>3 \times$ GGN to $\leq 5 \times$ GGN. W czasie terapii PLC u 1 chorego (2,7%) aktywność AIAT wynosiła od $>2 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN, u 1 chorego odnotowano aktywność AIAT od $>3 \times$ GGN do $\leq 5 \times$ GGN oraz u 1 chorego maksymalna aktywność AIAT lub AspAT wynosiły $>8 \times$ 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 $\leq 2 \times$ GGN, maksymalnej aktywności AspAT $\leq 2 \times$ GGN i maksymalnego stężenia bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times$ GGN. Jak wskazano w dokumencie *EMA 2014* średnie wartości kreatyniny, całkowitego białka i albumin zmieniły 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.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa w odniesieniu do parametrów dotyczących **funkcjonowania wątroby** względem wartości początkowych na podstawie badania **KONNECTION**

Tabela 21. 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 (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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 (EMA 2014)</i>	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

W badaniu *KONNECTION* średnia zmiana aktywności AIAT i stężenia bilirubiny całkowitej była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. Zmiana stężenia gamma-glutamyl 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.

BADANIA JEDNORAMIENNE

- **Populacja chorych w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR**

ARRIVAL

Analiza bezpieczeństwa iwakافتور w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat została przeprowadzona na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego badania ARRIVAL. Oceniono następujące punkty końcowe: zgon, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne.

W analizie uwzględniono dane jedynie z części B badania ARRIVAL. Ocena bezpieczeństwa w badaniu ARRIVAL (część B badania) stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy.

W badaniu ARRIVAL nie odnotowano **żadnego** przypadku **zgonu** z powodu zdarzeń niepożądanych. **Działania niepożądane** wystąpiły u **7 (36,8%)** chorych stosujących IWA. **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. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.28. **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. Żaden chory **nie przerwał** leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.28.

- **Populacja chorych w wieku 2-5 lat z mutacjami bramkowania genu CFTR**

KIWI

Analiza bezpieczeństwa iwakافتor w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku 2-5 lat została przeprowadzona na podstawie jednoramiennego badania KIWI. Oceniono następujące punkty końcowe: zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby. Niżej opisane wyniki dotyczą tylko 24-tygodniowej części B badania.

W badaniu KIWI **nie odnotowano żadnego przypadku zgonu**, w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. 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. 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. Najwięcej **działań / zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z badanym lekiem** wystąpiło w kategorii wysypka. 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 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 AKL wnioskodawcy Rozdział 3.24. 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. Zgodnie z autorami 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. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.24.

KLIMB

Analiza bezpieczeństwa iwakafatoru w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku **2-5 lat** została przeprowadzona na podstawie otwartego, jednoramiennego badania **KLIMB** trwającego maksymalnie **84 tygodnie**. W badaniu tym wzięli udział chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu **KIWI**. W badaniu oceniono następujące punkty końcowe: ciężkie działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia.

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. 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 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. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.24.

- Populacja chorych na zaawansowaną CF **≥6 lat** z mutacją **G551D** genu CFTR

Taylor-Cousar 2016

Analiza bezpieczeństwa iwakafatoru w populacji chorych na zaawansowaną postać CF w wieku **≥6 lat** z mutacją G551D genu CFTR została przeprowadzona na podstawie badania Taylor-Cousar 2016, które stanowiło jednoramiennie otwarte badanie przeprowadzone w ramach EAP. W badaniu oceniono następujące punkty końcowe: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane.

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. **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. W trakcie badania **zdarzenia niepożądane** odnotowano u **38 (86,4%)** chorych. **Dwóch** chorych utracono z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.29.

Hubert 2018

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa iwakafatoru została wykonana na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego Hubert 2018. Oceniono następujące punkty końcowe: zgony, przeszczep płuc, zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne.

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** ani żadnego przypadku **przeszczepu płuc** w czasie 104 tygodni terapii. 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. W badaniu odnotowano wzrost aktywności **AspAT ≤GGN** po 52 i 104 tygodniach terapii 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. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.30.

PERSIST

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa iwakafatoru została wykonana na podstawie otwartego badania PERSIST, które stanowiło kontynuację badań randomizowanych STRIVE oraz ENVISION. Oceniono następujące punkty końcowe: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane. W badaniu PERSIST, chorzy przyjmujący placebo w badaniach STRIVE i ENVISION zostali poddani

leczeniu iwakaftrzem, podczas gdy chorzy leczeni iwakaftrzem w dalszym ciągu go otrzymywali przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia iwakaftrzem 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 trakcie trwania badania odnotowano **po 1 zgonie** w grupie PLC → IWA oraz IWA → IWA u chorych z badania STRIVE. **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. Najczęstszymi **ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi** były: zaostrzenia objawów płucnych i krwiotłucie u chorych z badania STRIVE i zaostrzenia objawów płucnych, zmniejszenie parametrów czynnościowych płuc oraz ból brzucha u chorych z badania ENVISION. 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). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.25.

- Populacja chorych w wieku **≥6 lat** z mutacją bramkowania genu CFTR **inną niż G551D**

KONNECTION

Analiza bezpieczeństwa iwakaftrzu w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku **≥6 lat** na podstawie części 2 badania, tj. fazy otwartej, przedłużonej badania **KONNECTION**. W tej części badania wszyscy chorzy otrzymywali iwakaftrz dodatkowo przez 16 tygodni, zgodnie z zaleceniami z części pierwszej badania. U chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia placebo/iwakaftrz czas trwania ciągłego leczenia iwakaftrzem wynosił 24 tygodnie, natomiast u chorych przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia iwakaftrz/placebo czas ten wynosił 16 tygodni. W badaniu oceniono następujące punkty końcowe: ciężkie zdarzenia niepożądane oraz 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). **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 zaostrzenia płucne, kaszel i ból głowy (nie częściej niż u około 22% chorych). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.26.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wszystkie odnalezione dane przedstawiono w rozdziale 4.2.1. „Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy”.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach 1, 2, 5 i 6 uczestniczyli jedynie pacjenci z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania (klasy III) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, mutacją G970R lub mutacją R117H co najmniej jednego allelu genu CFTR.

Do badania 5 włączono czterech pacjentów z mutacją G970R. U trzech z czterech pacjentów zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie wynosiła <5 mmol/l i u tych pacjentów po 8 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej klinicznie poprawy w zakresie wartości FEV1 (natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, ang. forced expiratory volume exhaled in the first second). Niemożliwe było określenie skuteczności klinicznej u pacjentów z mutacją G970R genu CFTR.

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV1 w trakcie 16 tygodni stosowania iwakaftoru, w porównaniu do placebo. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Kalydeco w monoterapii u tych pacjentów.

Nie wykazano skuteczności u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z mukowiscydozą z mutacją R117H, ponieważ do badania 6 włączono tylko dwie osoby z grupy młodzieży.

W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u pacjentów 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 pacjentów z mutacją R117H.

Produktu leczniczego Kalydeco w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezaftor i iwakaftor nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę będącym heterozygotami pod względem mutacji F508del i mającym drugą mutację genu CFTR niewymienioną w punkcie 4.1.

Wpływ na wyniki testów czynnościowych wątroby

U pacjentów z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) występuje często. U niektórych pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii oraz w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezaftor 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 pacjentów prób czynnościowych wątroby. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $> 2 \times$ GGN) należy przerwać podawanie produktu

lecniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

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 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor, u pacjentów z mukowiscydozą po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem.

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 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 schemacie leczenia skojarzonego 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 Kalydeco zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Informacje o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy Kalydeco jest dodatkowo monitorowany, co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie (ChPL jest oznakowany czarnym trójkątem).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 pacjentów 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% pacjentów otrzymujących iwakaftor wobec 11,5% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów 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 pacjentów otrzymujących iwakaftor obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz.

Informacje ze strony FDA

Zgodnie z aktualizacją dokumentu FDA z kwietnia 2019 r. 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 CYP3A

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 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.

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*).

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 iwakaftr. 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 przerwał 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 x GGN wynosiła 14,7% (5/34). U wszystkich tych chorych maksymalne stężenie wynosiło >8 x 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 x 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.

Informacje ze strony URPL i EMA

Na stronach internetowych URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla iwakaftoru.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego iwakaftor. Najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit oraz badania diagnostyczne.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego iwakaftor wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	972
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	513
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	485
Zaburzenia żołądka i jelit	434
Badania diagnostyczne	390
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	321
Procedury medyczne i chirurgiczne	320
Zaburzenia układu nerwowego	287
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	150
Zaburzenia psychiczne	112
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	91
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	85
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	76
Zaburzenia w obrębie oka	74
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	39
Zaburzenia układu immunologicznego	37
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	36
Zaburzenia naczyniowe	34
Zaburzenia serca	27
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	17
Uwarunkowania społeczne	17
Zaburzenia ucha i błędnika	15
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	14
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issue)	6
Zaburzenia endokrynologiczne	5

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 03.10.2019 r.]

[Redacted text block containing multiple paragraphs and a bulleted list]

4.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania Kalydeco w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą 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. W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 11 opracowań wtórnych (CADTH 2015, Deeks 2013, Habib 2019, McColley 2016, McColley 2014, Patel 2015, Pettit 2012, CFF 2018, Skilton 2019, Quon 2016, Whiting 2014). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych. Wnioski autorów odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wnioskowaniem analizy klinicznej niniejszej AWA. Szczegółowy opis badań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Badania zidentyfikowane w czasie przeglądu dotyczą szerokiego zakresu różnych mutacji genu CFTR różnych grup wiekowych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy skuteczności na podstawie badań randomizowanych porównujących IWA z PLC, wraz z komentarzem Agencji.

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR**

Wykazano wykazano znamiennie 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-R, wypełnianego przez opiekunów w czasie 24 tygodni. Biorąc pod uwagę, iż MCID dla oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R wynosi 4 punkty, różnice między grupami są istotne klinicznie dla wszystkich ocenianych parametrów.

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść IWA wykazano także w odniesieniu do oceny bezwzględnej zmiany wartości **ppFEV1**, względnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej oraz w litrach oraz bezwzględnej zmiany wartości FEV_{25/75} dla populacji ogółem. W przypadku bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 podobne wyniki obserwowano także dla większości analizowanych podgrup. 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 uznano za znamiennie klinicznie.

Zarówno dla 24, jak i 48 tygodni obserwacji w badaniu ENVISION odnotowano znamiennie 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 BMI 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.

- **populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR**

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 znamiennie statystycznie i klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych) na korzyść grupy badanej dla populacji ogółem i większości analizowanych podgrup. Różnice znamiennie 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. 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) znamiennie statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC niż IWA.

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.

- **populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D**

Interpretując poniższe wyniki należy zwrócić uwagę na bardzo krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (8 tyg.). Odnotowano znamienną 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 znamienna 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.

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.

Różnice znamiennie 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 CRP (dane po transformacji logarytmicznej) oraz immunoglobulin (dane z i bez transformacji).

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badań jednoramiennych, które zamieszczono w niniejszej AWA.

Analizując poniższe ograniczenia należy uwzględnić fakt, iż **CF należy do chorób rzadkich**.

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest **brak porównawczych danych dla pacjentów w wieku 1-5 lat**, jedyne dostępne dane pochodzą z badań jednoramiennych (KIWI, KLIMB, ARRIVAL), oraz brak danych długookresowych dotyczących skuteczności klinicznej. Należy podkreślić **niską jakość danych w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa IWA w terapii chorych w wieku od 2. do 5 lat i w terapii chorych w wieku od 12 mies. do poniżej 2 lat**. Ocena kliniczna IWA stosowanego u 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. 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. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru przedstawiona została w oparciu o badanie przeprowadzone **bez grupy kontrolnej (PERSIST)**, w przypadku którego **kryterium włączenia pacjentów opierało się na wcześniejszym udziale w 2 badaniach RCT (STRIVE, ENVISION)**

Włączone do analizy badania **obejmowały stosunkowo małą liczbę chorych**. W części badań **wyniki analizowane w podgrupach chorych podano dla niewielkiej liczby uczestników** badania

(możliwość wyodrębnienia specyficznych podgrup chorych dla tak rzadkiej choroby jest ograniczona), co wiąże się z niską wiarygodnością przedstawionych danych.

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).

Część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie **na podstawie danych odczytanych z wykresów**.

W badaniu STRIVE (populacja) 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 zaostreń objawów płucnych**, założono, że został on oceniony w maksymalnym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych porównujących IWA z PLC.

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR**

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

- **populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR**

W czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji 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 zaostreżenia objawów płucnych** obserwowano znamiennie 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 **zaostreżenia objawów płucnych** oraz **spadek wyników w testach czynnościowych płuc**.

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR**

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

Analiza wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wydaje się wskazywać, że **korzyści z terapii IWA nadal przewyższają potencjalne zagrożenia**, a stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Kalydeco pozostaje pozytywny.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy (CF, ang. cystic fibrosis) u chorych z mutacją bramkowania genu CFTR klasy III: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Populacja

Chorzy 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.

Interwencja

Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor, IWA), który stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia wspomagającego (BSC).

Komparator

Standardowe leczenie wspomagające (BSC) – aktualnie brak jest leczenia przyczynowego mukowiscydozy refundowanego ze środków publicznych w Polsce, BSC stanowi jedynie leczenie objawowe.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ+pacjent) oraz perspektywa społeczna.

Horyzont czasowy

Dożywotni.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leku (Kalydeco), koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszt opieki standardowej (BSC), koszty leczenia zaostrzeń, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt przeszczepienia płuc.

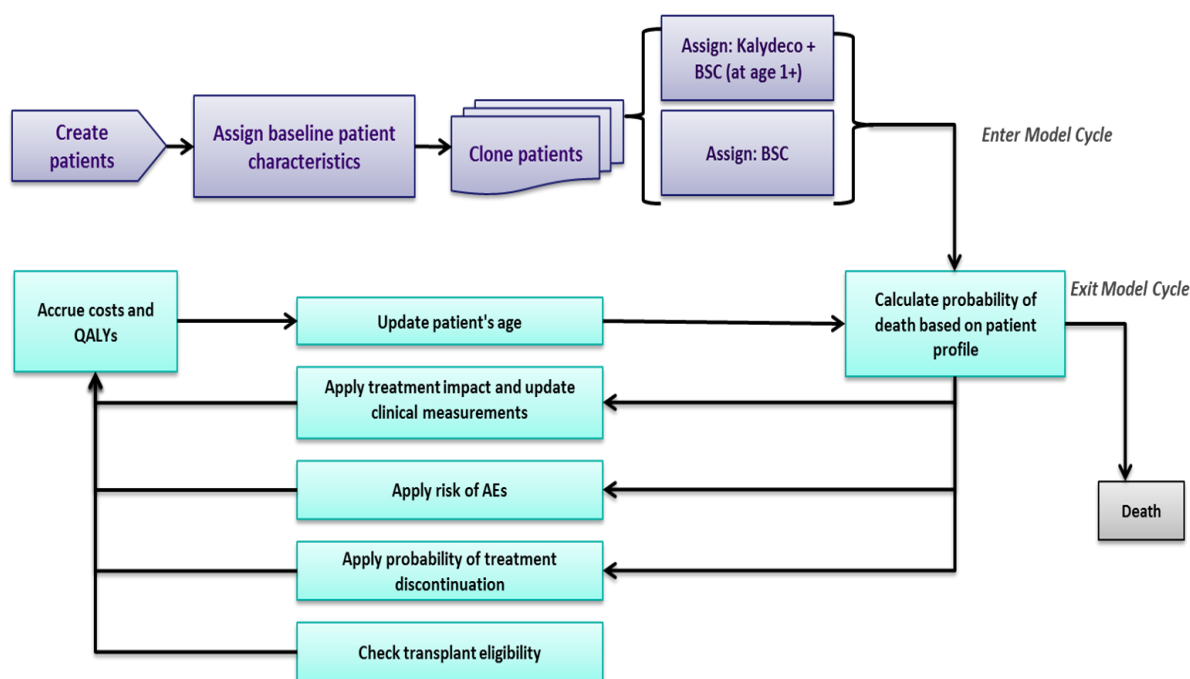
W ramach perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z abstenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów.

Model

W celu porównania opłacalności stosowania IWA w skojarzeniu z BSC vs. BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano globalny model symulacyjny oparty na zdarzeniach. Zdarzenia jakie mogą pojawić się w trakcie leczenia to między innymi rozwój zakażeń płucnych, rozwój cukrzycy, wystąpienie zaostrzeń objawów płucnych, dyskontynuacja leczenia, kwalifikacja do przeszczepienia płuc, wystąpienie działań niepożądanych lub zgon.

Początkowa charakterystyka chorych w modelu została określona na podstawie kohorty chorych włączonych do badań ENVISION, STRIVE, KONNECTION, a także badań, do których włączano chorych na CF homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, tj. badania TRAFFIC/TRANSPORT (populacja w wieku 12+) oraz Rajten 2017 i Milla 2017 (populacja w wieku 6-11) dla leku Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) oraz badania EVOLVE (populacja wieku 12+) dla leku Symdeko (tezakaftor + iwakaftor). Zbiór danych zawiera zatem profile chorych z populacji szerszej niż wnioskowana.

Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę wykorzystanego przez autorów AE wnioskodawcy modelu farmakoekonomicznego.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

W modelu przyjęto zmienną długość cyklu. Przez początkowy okres leczenia długość cyklu wynosi 4 tygodnie, natomiast w okresie późniejszym długość cyklu wynosi 1 rok. Krótsza długość cyklu

w początkowym okresie leczenia została przyjęta w celu uchwycenia wyników krótkookresowych badań klinicznych, na podstawie których został uwzględniony efekt terapeutyczny. Dla większości uwzględnionych punktów końcowych efekt był mierzony w 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. W celu uproszczenia obliczeń przyjęto dłuższą (roczną) długość cyklu po początkowej fazie, w której uchwycony jest efekt terapeutyczny.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Modelowanie przeżycia chorych oraz progresji choroby przy ograniczonych informacjach na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania iwakaftoru;

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Przyjęcie, iż dla populacji chorych z mutacjami bramkowania efekt kliniczny mierzony za pomocą wskaźnika ppFEV1 oraz WFAZ będzie odzwierciedlony poprzez wyniki badań *ENVISION* (grupa wiekowa 6-11 lat) oraz *STRIVE* (grupa wiekowa 12+) przeprowadzonych w populacji chorych z mutacją G551D genu CFTR. Z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji oraz nieliczne populacje w podgrupach 6-11 lat i 12+ nie uwzględniono w modelu wyników badania *KONNECTION* wykonanym wśród populacji z inną niż G551D mutacją bramkowania genu CFTR;

[Redacted]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 23. Zestawienie kluczowych złożeń

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	4 tygodnie przez pierwsze 2 lata, następnie 1 rok	
Dawka dobową	Zgodnie z ChPL Kalydeco	ChPL Kalydeco
Cena zbytu netto leku Kalydeco - wszystkie prezentacje [PLN]		Dane wnioskodawcy
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	0,05	

Tabela 24. Roczne stopy dyskontynuacji leczenia IWA

Moment dyskontynuacji*	Wiek		
	1-5 lat	6-11 lat	12+
0-24 tyg.			
24-96 tyg.			
96+ tyg.**			

Tabela 25. Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia w punktach procentowych

Punkt końcowy	Wiek		
	1-5 lat	6-11 lat	12+
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w 24 tyg. leczenia	12,5	12,5	10,6

Tabela 26. Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych

Kategoria wiekowa (w latach)	BSC	IWA w skojarzeniu z BSC		
		rozpoczęcie leczenia w wieku 1-5	rozpoczęcie leczenia w wieku 6-11	rozpoczęcie leczenia w wieku 12+
6-8	-1,12			
9-12	-2,39			
13-17	-2,34			
18-24	-1,92			
25-100	-1,45			

Tabela 27. Roczne wielkości zmian parametru WFAZ (ang. weight for age z-score – współczynnik stosunku masy ciała do wieku)

Okres od rozpoczęcia leczenia (w tygodniach)	BSC	IWA w skojarzeniu z BSC		
		rozpoczęcie leczenia w wieku 2-5	rozpoczęcie leczenia w wieku 6-11	rozpoczęcie leczenia w wieku 12+
0-144				
144+				

Tabela 28. Stopy redukcji zaostżeń objawów płucnych przyjęte w modelu

Rozpoczęcie leczenia IWA w wieku 1-5*	Rozpoczęcie leczenia IWA w wieku 6-11*	Rozpoczęcie leczenia IWA w wieku 12+

* -

Tabela 29. Współczynniki funkcji użyteczności z badania Solem 2016b

Parametr*	Wartość współczynnika	SD
β_0	0686	0,067
β_1	0535	0,193
β_2	-0,274	0,135
β_3	-0,070	0,020

* - użyteczność danego stanu zdrowia symulowano przy wykorzystaniu następującego wzoru:

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 30. Zestawienie danych kosztowych

Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu [PLN]	
	IWA wraz z terapią BSC	BSC
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leku IWA bez RSS (roczny)		
Koszt leku IWA z RSS (roczny)		
Koszt kwalifikacji do PL (przed rozpoczęciem leczenia)		
Koszt monitorowania w PL (I. rok)		
Koszt monitorowania w PL (II. rok i lata kolejne)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)		
Koszt leczenia zaostżeń (za zdarzenie)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 1.-5. r.ż. (roczny)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 6.-11. r.ż. (roczny)		

Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu [PLN]	
	IWA wraz z terapią BSC	BSC
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 12. r.ż. i u starszych chorych (roczny)	██████████	██████████
Koszt przeszczepienia płuc (I. rok)	██████████	██████████
Koszt przeszczepienia płuc (II. rok i lata kolejne)	██████████	██████████
Perspektywa wspólna		
Koszt leku IWA bez RSS (roczny)	██████████	██
Koszt leku IWA z RSS (roczny)	██████████	██
Koszt kwalifikacji do PL (przed rozpoczęciem leczenia)	██████	██
Koszt monitorowania w PL (I. rok)	██████	██
Koszt monitorowania w PL (II. rok i lata kolejne)	██████	██
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)	██████████	██████████
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)	██████████	██████████
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)	██████████	██████████
Koszt leczenia zaostrzeń (za zdarzenie)	██████████	██████████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 1.-5. r.ż. (roczny)	██████████	██████████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 6.-11. r.ż. (roczny)	██████████	██████████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 12. r.ż. i u starszych chorych (roczny)	██████████	██████████
Koszt przeszczepienia płuc (I. rok)	██████████	██████████
Koszt przeszczepienia płuc (II. rok i lata kolejne)	██████████	██████████
Perspektywa społeczna		
Koszt leku IWA bez RSS (roczny)	██████████	██
Koszt leku IWA z RSS (roczny)	██████████	██
Koszt kwalifikacji do PL (przed rozpoczęciem leczenia)	██████	██
Koszt monitorowania w PL (I. rok)	██████	██
Koszt monitorowania w PL (II. rok i lata kolejne)	██████	██
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)	██████████	██████████
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)	██████████	██████████
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)	██████████	██████████
Koszt leczenia zaostrzeń (za zdarzenie)	██████████	██████████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 1.-5. r.ż. (roczny)	██████████	██████████

Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu [PLN]	
	IWA wraz z terapią BSC	BSC
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 6.-11. r.ż. (roczny)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 12. r.ż. i u starszych chorych (roczny)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przeszczepienia płuc (I. rok)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przeszczepienia płuc (II. rok i lata kolejne)	[REDACTED]	[REDACTED]
Utrata dochodów w sektorze finansów publicznych na 1h pracy (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR oraz ICER uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 31. Zestawienie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy

Wyniki	Wartość*
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]
ICER [PLN/LY]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]
Wartość współczynnika ICER (PLN/LY)	[REDACTED]
Perspektywa społeczna	
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]
Wartość współczynnika ICER (PLN/LY)	[REDACTED]

* - wynik z RSS / bez RSS

Stosowanie terapii lekiem Kalydeco wraz z BSC w miejsce jedynie BSC wiąże się z [REDACTED] Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] PLN/QALY z RSS i [REDACTED] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej są bardzo zbliżone.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wyniki dotyczące wymodelowanych efektów zdrowotnych.

Tabela 32. Zestawienie efektów zdrowotnych, analiza podstawowa wnioskodawcy

Parametr	Kalydeco + BSC	BSC	Wartość inkrementalna
Mediana oczekiwanej długości życia (lata)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Kalydeco + BSC	BSC	Wartość inkrementalna
Lata życia - LY (zdyskontowane)	■	■	■
Lata życia - LY (niezdyskontowane)	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość - QALY (zdyskontowane)	■	■	■
Średni czas z ppFEV1 ≥ 90%	■	■	■
Średni czas z ppFEV1 od 70% do 90%	■	■	■
Średni czas z ppFEV1 od 40% do 70%	■	■	■
Średni czas z ppFEV1 < 40%	■	■	■
Całkowita liczba zaostrzeń objawów płucnych	■	■	■
Roczna stopa zaostrzeń	■	■	■

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

. Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 139 953 PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tabela 33. Parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Błąd standardowy (SE)	Źródło danych
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Zmienna	Rozkład	Błąd standardowy (SE)	Źródło danych
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmienna	Rozkład	Błąd standardowy (SE)	Źródło danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawione wyniki odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego i uwzględniają proponowany RSS, pozostałe wyniki znajdują się w AE wnioskodawcy, jednak wnioski z nich płynące są analogiczne. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedynie 100 niezależnych symulacji, co może być wartością niewystarczającą do przedstawienia całkowitej zmienności wyników generowanych przez wykorzystany model, niska liczba symulacji uzasadniona jest jednak poziomem komplikacji obliczeń.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi [redacted]



Rysunek 2. Płaszczyzna efektywności kosztowej Kalydeco+BSC vs BSC (wariant z RSS, perspektywa NFZ)

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

Tabela 34. Parametry badane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

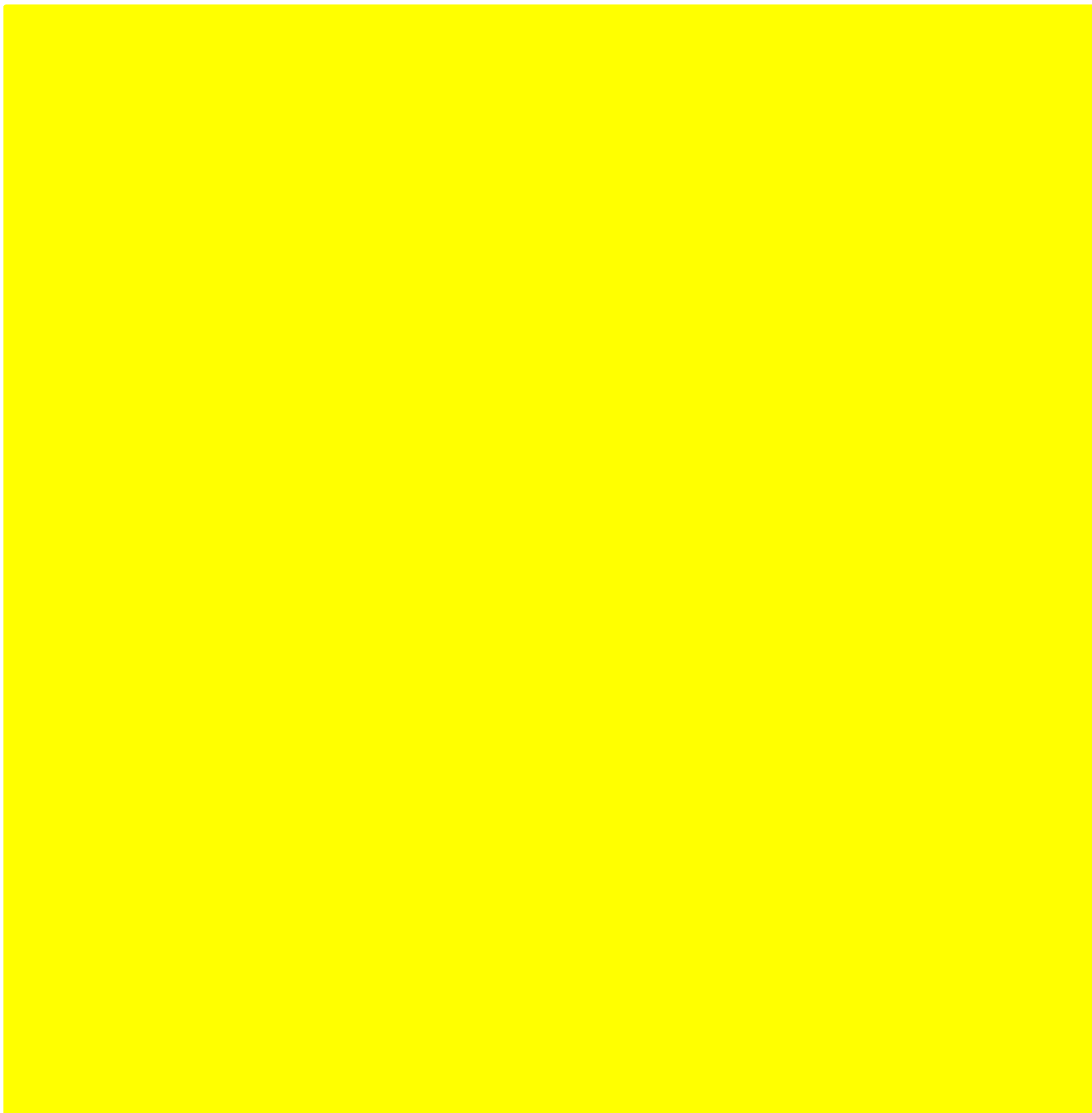
Nr	Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności lub scenariusza	Źródło danych
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności lub scenariusza	Źródło danych
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności lub scenariusza	Źródło danych
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						

Nr	Nazwa parametru/scenariusza	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności lub scenariusza	Źródło danych
27		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
28		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
29		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
30		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
31		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
32		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
33		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
34	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
35	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
36	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
37	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
38	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
39	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



Rysunek 3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - wykres tornado (wariant z RSS, perspektywa NFZ)



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Aktualnie brak jest innych technologii stosowanych jako leczenie przyczynowe mukowiscydozy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / ?	Dla pacjentów w wieku 1-5 lat brak jest badań porównawczych, dostępne są jedynie dane z badań jednoramiennych. Dla powyższej populacji wykorzystano dane dla innych populacji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIIT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ horyzontu czasowego oraz stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo brak jest danych długookresowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego leku.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na brak wiarygodnych danych dla populacji w wieku 1-5 lat, co wymusza przyjęcie szeregu założeń i bazowanie na danych dla innych subpopulacji, co zwiększa niepewność uzyskanych wyników. Odsetek tych pacjentów w kohorcie wejściowej do modelu wynosi ok. 14%, zatem wpływ tych ograniczeń na uzyskane wyniki jest zniwelowany.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych, które przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”, szczególnie w odniesieniu do populacji najmłodszych pacjentów, w wieku 1-5 lat, dla których brak jest jakichkolwiek danych porównawczych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, odnalezione analizy ekonomiczne dotyczyły populacji w wieku powyżej 6 lat z mutacją bramkującą G551D - Dilokthorsakul 2016 i Whiting 2014.

Wyniki zdrowotne przedstawione w publikacji Dilokthorsakul 2016 dla ramienia IWA+BSC 57,18 QALY (66,04 LYG), natomiast dla ramienia BSC 42,15 QALY (47,78 LYG), zatem wynik inkrementalny to 15,03 QALY (18,26 LYG). Należy podkreślić, że autorzy pracy Dilokthorsakul 2016 nie uwzględnili dyskontowania dla efektów zdrowotnych. Wyniki dla poszczególnych ramion w Dilokthorsakul 2016

), co budzi wątpliwości szczególnie w związku z przyjętym założeniem iż po dwóch latach stosowania IWA skuteczność kliniczna leku będzie o 50% niższa od tej raportowanej w badaniach klinicznych. Warto zwrócić uwagę, że pomimo rozbieżności wyników dla poszczególnych ramion wynik inkrementalny w QALY (15,03 QALY z Dilokthorsakul 2016 vs z modelu, bez dyskontowania). Można również zauważyć większy wpływ użyteczności na wyniki raportowane z publikacji Dilokthorsakul 2016. Z drugiej strony wyniki przedstawione w publikacji Whiting 2014 (stopy dyskonta dla efektów 3,5%) są niższe niż generowane w ocenianym modelu (QALY dla IWA: 9,87-13,86, QALY dla BSC: 8,6, inkrementalne QALY od 1,27 do 5,26), co wynika najprawdopodobniej z wyższego wieku populacji uwzględnionej w pracy Whiting 2014.

Na poniższym wykresie przedstawiono wykres dotyczący przeżycia pacjentów –

Mediana przeżycia uzyskana na podstawie modelu dla ramienia BSC wynosi [redacted] [redacted] mediana wieku polskich pacjentów w momencie zgonu (około 24 lata) – może to sugerować, że inkrementalne zyski w efektach zdrowotnych mogą być [redacted]. Mediana przeżycia pacjentów stosujących technologię wnioskowaną, uzyskana na podstawie modelu, wynosi około [redacted] – brak jest możliwości weryfikacji tego wyniku.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena użyteczności kosztowej refundacji produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacją bramkowania genu CFTR klasy III: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R, w wieku powyżej 1 roku życia.

Iwakaftor (IWA), który stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia wspomagającego (BSC) porównano z jedynie leczeniem standardowym – aktualnie brak jest leczenia przyczynowego mukowiscydozy refundowanego ze środków publicznych w Polsce, BSC stanowi jedynie leczenie objawowe. Jako technikę analityczną zastosowano analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leku (Kalydeco), koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszt opieki standardowej (BSC), koszty leczenia zaostrzeń, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt przeszczepienia płuc. W ramach perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z abstenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów.

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki:

Stosowanie terapii lekiem Kalydeco wraz z BSC w miejsce jedynie BSC wiąże się z [redacted]

[redacted] Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej są bardzo zbliżone.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi [redacted]

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. [redacted]

[redacted]. Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 139 953 PLN.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. W analizach wnioskodawcy uwzględniono także perspektywę społeczną.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy (od września 2019 do sierpnia 2021 roku)

Uwaga Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy (od września 2019) nie jest realny do osiągnięcia w praktyce. Nieprawidłowość ta nie ma wpływu na wnioskowanie.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że produkty lecznicze Kalydeco nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że produkty lecznicze Kalydeco są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

- >2 r.ż.

- 1 - 2 r.ż.

- **Populacja w wieku powyżej 12 miesiąca życia**

Liczebność populacji w wieku powyżej 1 r.ż. oszacowano poprzez zsumowanie liczebności populacji 1-2 r.ż. i populacji powyżej 2 r.ż..

Udziały

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leku (technologii wnioskowanej), koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym, koszt opieki standardowej (BSC) z wykluczeniem leczenia zaostrzeń, koszty leczenia zaostrzeń, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramach perspektywy społecznej uwzględniono koszty utraty produktywności wynikające z absenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów (koszty pośrednie).

Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, analizy weryfikacyjnej nr OT-4351-21/2015, publikacji Jackson 2017, ChPL Kalydeco i Zarządzenia Nr 94/2018/DSOZ Prezesa NFZ.

Wnioskowana cena zbytu netto produktów leczniczych Kalydeco wynosi

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

6.1.3. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy.

Nazwa parametru*		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy		2 lata	Założenie wnioskodawcy
Cena zbytu netto leku Kalydeco - wszystkie prezentacje (PLN)			Dane wnioskodawcy
			Dane wnioskodawcy
Liczebność populacji docelowej		Rozdział 6.2 AWA	Oszacowania wnioskodawcy
Częstość występowania mutacji G551D		0,34%	Ziętkiewicz 2014
Liczba wykrytych alleli z mutacją G551D		0,29%	Stężowska-Kubiak 2011
Odsetek pacjentów z mutacją G551D spośród wszystkich chorych na mukowiscydozę		0,48%	OT-4351-21/2015
Udziały preparatu Kalydeco w rynku po objęciu refundacją			Oszacowania wnioskodawcy
Dawkowanie preparatu Kalydeco	W 1. r.ż. i starsze oraz O masie ciała <14 kg	100 mg /doba	2 800,00 mg / cykl
	W 1. r.ż. i starsze oraz O masie ciała 14 - <25 kg	150 mg / doba	4 200,00 mg / cykl
	W 6. r.ż. i starsze oraz o masie nie mniejszej niż 25 kg	300 mg / doba	8 400,00 mg / cykl
Kwalifikacja	Diagnostyka	121,00	Analiza ekonomiczna
	Wizyty lekarskie	33,00	
	Łączny koszt kwalifikacji	154,00	
Monitorowanie	Diagnostyka – I. rok	308,00	
	Diagnostyka – II. rok i kolejne	121,00	
	Wizyty lekarskie – I. rok	33,00	
	Wizyty lekarskie – II. rok i kolejne	33,00	
	Łączny koszt monitorowania w I. roku	341,00	
	Łączny koszt monitorowania w II. roku i latach kolejnych	154,00	
KOSZTY			
Perspektywa płatnika publicznego			
	IWA wraz z terapią BSC*	BSC*	Analiza ekonomiczna
Koszt leku IWA bez RSS (roczny)			
Koszt leku IWA z RSS (roczny)			
Koszt kwalifikacji do PL (przed rozpoczęciem leczenia)			
Koszt monitorowania w PL (I rok)			
Koszt monitorowania w PL (II rok i lata kolejne)			
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)			
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)			
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)			
Koszt leczenia zaostrzeń (za zdarzenie)			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 1.-5. r.ż. (roczny)			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 6.-11. r.ż. (roczny)			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 12. r.ż. i u starszych chorych (roczny)			
Koszt przeszczepienia płuc (I rok)			
Koszt przeszczepienia płuc (II rok i lata kolejne)			
Perspektywa wspólna			
Koszt leku IWA bez RSS (roczny)			Analiza ekonomiczna
Koszt leku IWA z RSS (roczny)			
Koszt kwalifikacji do PL (przed rozpoczęciem leczenia)			

Koszt monitorowania w PL (I rok)		
Koszt monitorowania w PL (II rok i lata kolejne)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1<40 (roczny)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1 40 - 69 (roczny)		
Koszt BSC dla chorych z ppFEV1>70 (roczny)		
Koszt leczenia zaostrzeń (za zdarzenie)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 1.-5. r.ż. (roczny)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 6.-11. r.ż. (roczny)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w 12. r.ż. i u starszych chorych (roczny)		
Koszt przeszczepienia płuc (I rok)		
Koszt przeszczepienia płuc (II rok i lata kolejne)		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

W poniższych tabeli przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy z perspektywy płatnika i wspólnej. Wyniki z perspektywy społecznej znajdują się w Rozdziale 2.8.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt IWA (Kalydeco)				
Koszt BSC				
Pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszt IWA (Kalydeco)				
Koszt BSC				
Pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Wynik inkrementalny				
Koszt IWA (Kalydeco)				
Koszt BSC				
Pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Uwaga Agencji:

Należy zwrócić uwagę na

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Preparat Kalydeco nie był dotychczas refundowany. Populacja docelowa jest węższa od populacji określonej kodem ICD E84.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	We wniosku założono sprzedaż leku Kalydeco w liczbie 120 opakowań leku rocznie, co pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w wariancie prawdopodobnym BIA (110 opakowań rocznie), nie pokrywa natomiast zapotrzebowania na preparat w wariancie maksymalnym (147 opakowań)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Kalydeco będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie m.in. prawdopodobieństwo dyskontynuacji, krzywej przeżycia, rocznego wskaźnika spadku ppFEV1 dla BSC, redukcji rocznego wskaźnika spadku ppFEV1 dla IWA vs BSC w grupie wiekowej 1-5, stopy rozwoju CFRD, współczynnika adherencji, zdarzeń niepożądanych, kosztów leczenia BSC.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:


- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Liczebność populacji docelowej wydaje się oszacowana prawidłowo.

w wariancie maksymalnym analizy, tym samym ocenił wpływ sytuacji rozpoznana realnie większej liczby pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na wydatki płatnika. Ekspert wskazał również, że odsetek osób u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 98%,

Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

- 
- Uwzględnienie wszystkich rozpatrywanych kategorii kosztowych na podstawie modelowania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy. W wyniku przyjęcia takiego podejścia kalkulacja uwzględnia zmniejszone wartości kosztów ponoszone w czasie spowodowane ryzykiem zgonu lub dyskontynuacji leczenia.”

6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 40. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	minimalny		maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszt IWA (Kalydeco)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant maksymalny				
Koszt IWA (Kalydeco)				
Koszty sumaryczne				

W poniższej tabeli zestawiono parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości, które wnioskodawca testował w ramach BIA.

Tabela 42. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych [na podstawie BIA wnioskodawcy]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant lub opis scenariusza / Wartość dla zakresu zmienności	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkty lecznicze Kalydeco nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś w scenariuszu nowym – wnioskowana technologia jest objęta refundacją.

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane z ankiety przeprowadzonej wśród specjalistów w ośrodkach leczenia mukowiscydozy w Polsce. Oszacowano zarówno wariant maksymalny, jak i minimalny analizy w zakresie liczebności populacji oraz przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Przyjęto, że Kalydeco przejmie [redacted] udziałów w rynku od początku wprowadzenia leku do refundacji.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leku (technologii wnioskowanej), koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym, koszt opieki standardowej (BSC) z wykluczeniem leczenia zaostrzeń, koszty leczenia zaostrzeń, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowana cena zbytu netto produktów leczniczych Kalydeco wynosi [redacted]

[redacted] W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

Przeprowadzona walidacja wewnętrzna dostarczonego przez wnioskodawcę modelu nie wykazała żadnych nieprawidłowości. Zgodnie z opinią ekspercką otrzymaną przez Agencję liczebność populacji docelowej oraz udziały wnioskowanej technologii w rynku są zbliżone względem oszacowań wnioskodawcy.

Wyniki:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię. Ekspert ankietowany przez Agencję, również nie przedstawił uwag do treści ocenianego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2019 r. (data ostatniego wyszukiwania) przy zastosowaniu słów kluczowych „Kalydeco”, „iwakaftor”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono w sumie 15 rekomendacji, z których 3 było negatywnych, 5 pozytywnych, 6 pozytywnych warunkowych oraz w jednym przypadku wydanie rekomendacji zostało odroczone. Rekomendacje finansowe dotyczyły następujących grup pacjentów: chorzy w wieku od 2 lat, o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (rekomendacja pozytywna HAS 2016 i PBAC 2016, pozytywna warunkowa AWMSG 2016 oraz rekomendacja negatywna SMC 2016); chorzy w wieku od 6 lat z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (rekomendacja pozytywna HAS 2014, HAS 2014a, PBAC 2014 i PBAC 2015 (CF o ciężkim stopniu nasilenia) oraz pozytywna warunkowa AWMSG 2015), a także chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (rekomendacja pozytywna HAS 2012 i HAS 2014, pozytywna warunkowa CADTH 2013, PBAC 2013 i PBAC 2014a, rekomendacja negatywna AWMSG 2013 i SMC 2013).

W przypadku rekomendacji negatywnych często zwracano uwagę na brak efektywności kosztowej wnioskowanej terapii i/lub nieprzedstawienie przez wnioskodawcę wystarczająco wiarygodnych analiz (SMC). Zgodnie z pozytywnymi rekomendacjami HAS 2016 skuteczność leku została wykazana u dzieci w wieku 6 lat i starszych u których występują mutacje bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R, w szczególności w odniesieniu do krótko- i średnioterminowej poprawy FEV1. Konsekwencje uzyskanych wyników nie są znane, ale wydaje się, że ustalone zmiany w płucach nie mogą być wyleczone. W oparciu o brak danych na temat długotrwałej chorobowości i śmiertelności, korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego w ogólnym postępowaniu z chorobą nie zostały jeszcze wykazane. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych. Natomiast rekomendacje PBAC 2016 dodają, że dane z długoterminowego rejestru dla IWA wskazują, że lek ten wykazuje istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji chorych poniżej 6. r.ż. w porównaniu do grup kontrolnych.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla Kalydeco

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2016 (Walia)	Chorzy z mukowiscydozą od 2. do poniżej 6. r.ż. o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)	Rekomendacja pozytywna warunkowa . Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w postaci granulatu jest zalecany do zastrzeżonego stosowania w ramach NHS w Walii w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 2 do poniżej 6 lat o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest dostępność leku w ramach WPAS lub gdy cena leku jest równa bądź niższa niż cena w WPAS.
AWMSG 2015 (Walia)	Chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)	Rekomendacja pozytywna warunkowa . Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w postaci tabletek jest zalecany do zastrzeżonego stosowania w ramach NHS w Walii w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat., z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest dostępność leku w ramach WPAS.
AWMSG 2013 (Walia)	Chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w postaci tabletek nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS w Walii w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat, z mutacją G551D genu CFTR.</p> <p>Uzasadnienie: Koszty terapii przewyższają korzyści kliniczne.</p>
CATDH 2014 (Kanada)	Chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w tabletkach jest zalecany do zastrzeżonego stosowania w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R lub G970R.</p> <p>Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest znaczne obniżenie ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W dwóch podwójnie zaślepionych badaniach RCT (ENVISION and STRIVE) i 1 podwójnie zaślepionym krzyżowym badaniu RCT (KONNECTION), iwakaftor był skuteczniejszy niż PLC w zakresie poprawy procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej oraz w odniesieniu do wielu drugorzędowych punktów końcowych: w tym jakości życia, BMI, przyrostu masy ciała, stężenia jonów chlorkowych w pocie. W badaniu STRIVE, u chorych leczonych IWA odnotowano istotną klinicznie poprawę w zakresie objawów oddechowych raportowanych przez chorych. 2. Przy ustalonej cenie iwakaftor nie jest efektywny kosztowo. 3. Zidentyfikowano grupy chorych, których niezaspokojone potrzeby w leczeniu mukowiscydozy mogłyby potencjalnie być spełnione przez iwakaftor.
CATDH 2013 (Kanada)	Chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w tabletkach jest zalecany do stosowania w leczeniu chorych z mukowiscydozą od 6 r.ż., z mutacją G551D genu CFTR, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przygotowane zostaną kryteria przerwania leczenia dla chorych nie wykazujących znaczącej odpowiedzi na leczenie w porozumieniu z lekarzami, mającymi doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy; • cena leku zostanie znacznie obniżona. <p>Uzasadnienie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W dwóch podwójnie zaślepionych badaniach RCT (ENVISION and STRIVE), iwakaftor był skuteczniejszy niż PLC w zakresie poprawy procentowej przewidywanej natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej i przyrostu masy ciała. W badaniu STRIVE, u chorych leczonych IWA odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie objawów oddechowych raportowanych przez chorych. 2. Przy ustalonej cenie iwakaftor nie jest efektywny kosztowo. 3. U około 25% chorych leczonych IWA w badaniach RCT nie wykazało procentowej poprawy wartości FEV1 o co najmniej 5%, dlatego też niezbędne jest stworzenie kryteriów przerwania leczenia w celu zapewnienia właściwego stosowania iwakaftoru. 4. Zidentyfikowano grupy chorych, których niezaspokojone potrzeby w leczeniu mukowiscydozy mogłyby potencjalnie być spełnione przez iwakaftor.
HAS 2016 (Francja)	Chorzy z mukowiscydozą od 2. r.ż. o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z mutacji	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Rekomenduje się wpisanie produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w postaci granulatu na listę leków refundowanych we wskazaniu: leczenie chorych z mukowiscydozą w wieku od 2 lat o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.</p>

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	bramkowania genu CFTR (klasy III)	<p>Uzasadnienie:</p> <p>Skuteczność leku została wykazana u dzieci w wieku 6 lat i starszych u których występują wymienione powyżej mutacje, w szczególności w odniesieniu do krótko- i średnioterminowej poprawy FEV1. Konsekwencje uzyskanych wyników nie są znane, ale wydaje się, że ustalone zmiany w płucach nie mogą być wyleczone. W oparciu o brak danych na temat długotrwałej chorobowości i śmiertelności, korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego w ogólnym postępowaniu z chorobą nie zostały jeszcze wykazane. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych.</p>
<p>HAS 2014 HAS 2014a (Francja)</p>	<p>Chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Komitet uważa, że aktualna korzyść ze stosowania leku Kalydeco w tabletkach w leczeniu chorych od 6. r.ż. u których występują mutacje G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R jest znaczna. Komitet zaleca włączenie leku do wykazu leków refundowanych i/lub na liście leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalu w rozszerzonym wskazaniu. Opinia Komitetu odnośnie stosowania u chorych u których występuje mutacja G551D pozostaje niezmieniona. Komitet chciałby otrzymać dane o które wnioskowano tj. dotyczące wyników u chorych z mutacją G551D.</p>
<p>HAS 2012 (Francja)</p>	<p>Chorzy z mukowiscydozą od 6. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Komitet zaleca by produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w tabletkach został włączony włączenia do wykazu leków refundowanych i/lub umieszczony na liście leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalu w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z mutacją G551D genu CFTR.</p> <p>Lek ten pozwala uzyskać znaczącą korzyść w leczeniu chorych z rozpatrywanej populacji.</p>
<p>PBAC 2016 (Australia)</p>	<p>Chorzy od 2 do 5. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>W listopadzie 2016 roku PBAC odroczył wydanie rekomendacji odnośnie wpisania leku Kalydeco w postaci granulatu do wykazu leków refundowanych w leczeniu chorych z mukowiscydozą w wieku od 2 do 5 lat z udokumentowaną mutacją typu bramkującego genu CFTR.</p> <p>W styczniu 2017 roku PBAC wydał rekomendację pozytywną. Dodatkowe dane z długoterminowego rejestru dla IWA wskazują, że lek ten wykazuje istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji chorych poniżej 6. r.ż. w porównaniu do grup kontrolnych. Jego stosowanie związane jest również z redukcją zaostrzeń płucnych u chorych w rozpatrywanej grupie wiekowej. PBAC zauważył, iż dostarczone dane są ograniczone, ale dostrzega także trudności etyczne odnośnie podejmowania prób klinicznych w tej grupie wiekowej. W tej sytuacji uznano, iż dostarczone dane są wystarczające do podjęcia decyzji.</p>
<p>PBAC 2015 (Australia)</p>	<p>Chorzy od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III), u których występuje CF o ciężkim stopniu nasilania (FEV1 <40%)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Na podstawie dodatkowych danych dostarczonych przez wnioskodawcę odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku Kalydeco u chorych u których występuje CF o ciężkim stopniu nasilania (FEV1 <40%), PBAC podtrzymuje swoją decyzję odnośnie wpisania leku Kalydeco w tabletkach do wykazu leków refundowanych w leczeniu chorych chorych w wieku od 6 lat, z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III), u których występuje CF o ciężkim stopniu nasilania (FEV1 <40%).</p>

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2015a (Australia)	Chorzy na mukowiscydozę u których stosuje się inhibitory CYP3A.	Rekomendacja odroczone . PBAC odroczył wydanie rekomendacji odnośnie elastycznego sposobu dawkowania leku Kalydeco u chorych na mukowiscydozę, u których stosuje się inhibitory CYP3A.
PBAC 2014 (Australia)	Chorzy z mukowiscydożą od 6. r.ż., z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)	Rekomendacja pozytywna warunkowa . PBAC powtórzył swoją decyzję odnośnie wpisania leku Kalydeco w tabletkach do wykazu leków refundowanych w leczeniu chorych z mukowiscydożą powyżej 6. r.ż. z udokumentowaną mutacją typu bramkującego: G178R, G551S, S549N, G970R, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D. PBAC uważa, iż określenie stężenia jonów chlorkowych powinno być jednym z kryteriów monitorowania i włączenia chorych do terapii i nie powinno być ono stosowane samodzielnie.
PBAC 2013 PBAC 2014a (Australia)	Chorzy z mukowiscydożą od 6. r.ż., z mutacją G551D genu CFTR	Rekomendacja pozytywna warunkowa . Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w tabletkach jest zalecany do stosowania w leczeniu chorych z mukowiscydożą od 6. r.ż., z mutacją G551D genu CFTR. Produkt ten wykazuje ważną i istotną klinicznie korzyść w leczeniu tej grupy chorych w odniesieniu do poprawy FEV1. Komitet ponownie uznał, że iwakaftor reprezentuje postęp w stosunku do obecnie stosowanych metod leczenia mukowiscydozy. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku.
SMC 2016 (Szkocja)	Chorzy z mukowiscydożą od 2. r.ż. o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)	Rekomendacja negatywna . Nie jest rekomendowane wpisanie produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w postaci granulatu na listę leków refundowanych w ramach NHS w Szkocji we wskazaniu: leczenie chorych z mukowiscydożą w wieku od 2 lat o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Uzasadnienie kosztu leczenia przez wnioskodawcę w odniesieniu do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, ponadto wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej by uzyskać akceptację SMC.
SMC 2013 (Szkocja)	Chorzy z mukowiscydożą od 6. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR	Rekomendacja negatywna . Produkt leczniczy Kalydeco (iwakaftor) w tabletkach nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS w Szkocji w leczeniu chorych z mukowiscydożą w wieku od 6 lat z mutacją G551D genu CFTR. Uzasadnienie kosztu leczenia przez wnioskodawcę w odniesieniu do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, ponadto wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej by uzyskać akceptację SMC.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	100%	w ramach ChPL	nie
Belgia	100%	w ramach ChPL	nie
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	100%	w ramach ChPL	nie
Dania	100%	Uzgodniony limit wydatku	tak
Estonia	-	-	-
Finlandia	-	-	-
Francja	100%	w ramach ChPL	nie
Grecja	-	-	-
Hiszpania	100%	w ramach ChPL	nie
Holandia	100%	Uzgodniony limit wydatku	tak
Irlandia	100%	Uzgodniony limit wydatku	tak
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	100%	w ramach ChPL	nie
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	w ramach ChPL	nie
Norwegia	100%	w ramach ChPL	nie
Portugalia	-	-	-
Rumunia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Słowenia	100%	Uzgodniony limit wydatku	tak
Szwajcaria	100%	Uzgodniony limit wydatku	tak
Szwecja	-	-	-
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100%	w ramach ChPL	nie
Włochy	100%	w ramach ChPL	nie

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Wnioskowany lek jest finansowany w 15 krajach – Austria, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy – UE i EFTA na 31 wskazanych. W żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB Kalydeco nie jest finansowany ze środków publicznych. We wszystkich krajach, w których lek jest refundowany poziom refundacji wynosi 100%. W 5 krajach – Dania, Holandia, Irlandia, Słowenia, Szwecja – uzgodniono limit wydatków, w tych krajach funkcjonują również instrumenty podziału ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.08.2019 r., znak PLR.4600.188.2019.PB.IV, PLR.4600.189.2019.PB.IV, PLR.4600.190.2019.PB.IV Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kalydeco, iwakaftor, granulát w saszetce, 50 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167112205,
- Kalydeco, iwakaftor, granulát w saszetce, 75 mg, 56 saszetek, kod EAN: 00351167113103,
- Kalydeco, iwakaftor, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabletek, kod EAN: 00351167104606.

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.08.2019 r., znak OT.4331.45.2019.PK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2019 r.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (zwlóknienie torbielowate, ang. cystic fibrosis – CF) jest jedną z najczęściej występujących w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowanych chorób o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko CFTR (ang. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Białko to pełni m.in. rolę kanału chlorkowego błony komórek nabłonkowych i jest regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Odpowiada także za transport węglowodorów. Mutacje obu alleli genu CFTR są przyczyną braku syntezy bądź powstawania zmniejszonej ilości i/lub wadliwego białka, czego następstwem jest zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Powoduje to zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita). W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów).

Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie dostępne dla Polski dane (wyniki rejestru prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków, prowadzonego w Polsce od 2009 roku, oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. Przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie

Rekomendacje kliniczne

CFF (ang. Cystic Fibrosis Foundation) 2018 roku rekomenduje stosowanie iwakaftoru u pacjentów chorych na CF w wieku od 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H, niezależnie od wartości ppFEV1. Zarówno CFF jak i CPIC wydały zalecenie dotyczące stosowania iwakaftoru u chorych z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR w wieku 6 lat lub starszych. Iwakaftor w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania zalecany jest przez europejskie towarzystwo mukowiscydozy (ECFS). RBHT NHS wydało zalecenie dotyczące stosowania iwakaftoru u dzieci od 2 r. ż z mutacjami bramkowania genu CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D).

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie zawierają zaleceń dot. terapii iwakaftorem, jednakże wskazują, iż nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR, do których można zaliczyć iwakaftor, mogą stać się przełomowe i doprowadzić do zmiany przebiegu choroby. Trzeba mieć jednak na uwadze, że wytyczne te są skierowane do lekarzy POZ, a więc zawierają zalecenia zgodne z praktyką kliniczną, do której – w trakcie opracowania wytycznych – nie należała terapia iwakaftorem. Natomiast wytyczne PTM z 2009 r. nie zawierają informacji odnośnie terapii chorych na CF z zastosowaniem iwakaftoru, ale należy podkreślić fakt, iż ich publikacja została wydana jeszcze przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Kalydeco, tj. w 2012 roku.

Alternatywne technologie medyczne

Leczenie objawowe stosowane w zależności od potrzeb (najlepsze leczenie wspomagające, BSC). Wybór komparatora należy uznać za zasadny, aktualnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych żadna terapia przyczynowa mukowiscydozy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR**

Wykazano wykazano znamiennie 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-R, wypełnianego przez opiekunów w czasie 24 tygodni. Biorąc pod uwagę, iż MCID 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

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść IWA wykazano także w odniesieniu do oceny bezwzględnej zmiany wartości **ppFEV1**, względnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej oraz w litrach oraz bezwzględnej zmiany wartości FEV_{25/75} dla populacji ogółem. W przypadku bezwzględnej zmiany wartości ppFEV1 podobne wyniki obserwowano także dla większości analizowanych podgrup. 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 uznano za znamiennie klinicznie.

Zarówno dla 24, jak i 48 tygodni obserwacji w badaniu ENVISION odnotowano znamiennie 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 BMI 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.

- **populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR**

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 znamiennie statystycznie i klinicznie (MCID ≥ 5 punktów procentowych) na korzyść grupy badanej dla populacji ogółem i większości analizowanych podgrup. Różnice znamiennie 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. 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) znamiennie statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC niż IWA.

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.

- **populacja chorych w wieku ≥ 6 lat z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D**

Interpretując poniższe wyniki należy zwrócić uwagę na bardzo krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (8 tyg.). Odnotowano znamienną 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 znamienna 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.

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.

Różnice znamiennie 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 CRP (dane po transformacji logarytmicznej) oraz immunoglobulin (dane z i bez transformacji).

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badań jednoramiennych, które zamieszczono w niniejszej AWA.

Analizując poniższe ograniczenia należy uwzględnić fakt, iż **CF należy do chorób rzadkich**.

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest **brak porównawczych danych dla pacjentów w wieku 1-5 lat**, jedyne dostępne dane pochodzą z badań jednoramiennych (KIWI, KLIMB, ARRIVAL), oraz brak danych długookresowych dotyczących skuteczności klinicznej. Należy podkreślić **niską jakość danych w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa IWA w terapii chorych w wieku od 2. do 5 lat i w terapii chorych w wieku od 12 mies. do poniżej 2 lat**. Ocena kliniczna IWA stosowanego u 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. 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. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru przedstawiona została w oparciu o badanie przeprowadzone **bez grupy kontrolnej (PERSIST)**, w przypadku którego **kryterium włączenia pacjentów opierało się na wcześniejszym udziale w 2 badaniach RCT (STRIVE, ENVISION)**

Włączone do analizy badania **obejmowały stosunkowo małą liczbę chorych**. W części badań **wyniki analizowane w podgrupach chorych podano dla niewielkiej liczby uczestników** badania (możliwość wyodrębnienia specyficznych podgrup chorych dla tak rzadkiej choroby jest ograniczona), co wiąże się z niską wiarygodnością przedstawionych danych.

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).

Część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie **na podstawie danych odczytanych z wykresów**.

W badaniu STRIVE (populacja) 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.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych porównujących IWA z PLC.

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR**

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

- **populacja chorych w wieku ≥ 12 lat z mutacją G551D genu CFTR**

W czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji 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 znamiennie 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**.

- **populacja chorych w wieku 6-11 lat z mutacją G551D genu CFTR**

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-glutamilo transferazy** była zaś znamiennie statystycznie większa w grupie PLC niż w grupie IWA. W przypadku pozostałych ocenianych parametrów funkcjonowania wątroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Stosowanie terapii lekiem Kalydeco wraz z BSC w miejsce jedynie BSC wiąże się z

Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej są bardzo zbliżone.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi [redacted]

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

[redacted]. Aktualna wysokość proggu opłacalności wynosi 139 953 PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2019 r. (data ostatniego wyszukiwania) przy zastosowaniu słów kluczowych „Kalydeco”, „iwakaftor”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono w sumie 15 rekomendacji, z których

3 było negatywnych, 5 pozytywnych, 6 pozytywnych warunkowych oraz w jednym przypadku wydanie rekomendacji zostało odroczone. Rekomendacje finansowe dotyczyły następujących grup pacjentów: chorzy w wieku od 2 lat, o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (rekomendacja pozytywna HAS 2016 i PBAC 2016, pozytywna warunkowa AWMSG 2016 oraz rekomendacja negatywna SMC 2016); chorzy w wieku od 6 lat z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (rekomendacja pozytywna HAS 2014, HAS 2014a, PBAC 2014 i PBAC 2015 (CF o ciężkim stopniu nasilenia) oraz pozytywna warunkowa AWMSG 2015), a także chorzy z mukowiscydozą w wieku od 6 lat z mutacją G551D genu CFTR (rekomendacja pozytywna HAS 2012 i HAS 2014, pozytywna warunkowa CADTH 2013, PBAC 2013 i PBAC 2014a, rekomendacja negatywna AWMSG 2013 i SMC 2013).

W przypadku rekomendacji negatywnych często zwracano uwagę na brak efektywności kosztowej wnioskowanej terapii i/lub nieprzedstawienie przez wnioskodawcę wystarczająco wiarygodnych analiz (SMC). Zgodnie z pozytywnymi rekomendacjami HAS 2016 skuteczność leku została wykazana u dzieci w wieku 6 lat i starszych u których występują mutacje bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R, w szczególności w odniesieniu do krótko- i średnioterminowej poprawy FEV1. Konsekwencje uzyskanych wyników nie są znane, ale wydaje się, że ustalone zmiany w płucach nie mogą być wyleczone. W oparciu o brak danych na temat długotrwałej chorobowości i śmiertelności, korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego w ogólnym postępowaniu z chorobą nie zostały jeszcze wykazane. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych. Natomiast rekomendacje PBAC 2016 dodają, że dane z długoterminowego rejestru dla IWA wskazują, że lek ten wykazuje istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji chorych poniżej 6. r.ż. w porównaniu do grup kontrolnych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja oraz ekspert ankietowany przez Agencję nie zgłaszają uwagi to treści proponowanego programu lekowego.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Zgodnie z tabelą 2, str. 47 AKL przedstawiono dawkowanie dla pacjentów o masie ciała poniżej 14 kg, natomiast dawkowanie z ChPL odnosi się do populacji o masie ciała ≥ 7 kg do < 14 kg	TAK	Wnioskodawca wprowadził odpowiednie poprawki.
Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. lata życia wolne od przeszczepu, lata życia wolne od progresji)”.	TAK	Przedstawiono odpowiednie dane.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie nie odniesiono się do okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, szczególnie w odniesieniu do populacji pacjentów w wieku 1-5 lat. W związku z powyższym niespełnione są również § 5. ust. 6 pkt 2 oraz § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia.	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienia.
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Zdaniem Agencji zasadne jest uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości przetestowania dodatkowych założeń/wartości parametrów, m. in.: - przetestowanie zmienności parametrów uwzględnionych dla populacji 1-5 lat (m. in. odsetek tej populacji w populacji wejściowej, redukcja rocznego spadku ppFEV1). Niepewność danych wejściowych dla populacji 1-5 lat jest największa, zatem zasadne wydaje się zbadanie wpływu zmienności poszczególnych parametrów na wyniki analizy. Szczególnie założenie dotyczące zmiany wartości ppFEV1 – bazowanie na danych dla starszej populacji z dużym prawdopodobieństwem skutkować będzie przeszacowaniem efektu, ze względu na mniejszą intensywność objawów płucnych u najmłodszych pacjentów.	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienia.
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Przedłożone analizy nie zawierają danych osobowych ankietowanych ekspertów oraz danych umożliwiających weryfikację wszystkich informacji w ramach analizy klinicznej (m. in. „dane od zamawiającego” – poz. nr 49 w b bliografii AKL).	TAK	Przedstawiono odpowiednie dane.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bessonova 2018	Bessonova L., Volkova N., Higgins M. i in., Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor, <i>Thorax</i> . 2018, 73 (8): 731-740
CADTH 2015	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/
Davies 2016 (KIWI)	Davies J. C., Cunningham S., Harris W. T. i in., 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, <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2016, 4 (2): 107-115
Davies 2013 (ENVISION)	Davies J. C., Wainwright C. E., Canny G. J. i in., Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation, <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2013, 187 (11): 1219-1225
De Boeck 2014 (KONNECTION)	De Boeck K., Munck A., Walker S. i in., Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> , 2014, 13 (6): 674-680
Deeks 2013	Deeks E. D., Ivacaftor: a review of its use in patients with cystic fibrosis, <i>Drugs</i> 2013, 73 (14): 1595-1604
Habib 2019	Habib A., Kajbafzadeh M., Desai S. i in., A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis., <i>Sci Rep</i> . 2019 May 10; 9 (1): 7234
Hubert 2018	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, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2018, 17 (1): 89-95
Kirwan 2019	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., <i>Ann Am Thorac Soc</i> . 2019 Feb; 16 (2): 209-216
McColley 2016	McColley S. A., A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis, <i>Expert Opinion Drug Safety</i> 2016, 15 (5): 709-715
McColley 2014	McColley S. A., Ivacaftor therapy for cystic fibrosis, <i>Orphan Drugs</i> 2014, 2 (11): 1225-1232
McCormick 2018 (GOAL)	McCormick J., Cho D., Lampkin B. i in., Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients, <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2018, 1-6
McKone 2014 (PERSIST)	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), <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2014, 2 (11): 902-910
Patel 2015	Patel S., Sinha I. P., Dwan K. i in., Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis, <i>Cochrane Reviews</i> 2015, 26 (3): 1-98
Pettit 2012	Pettit R. S., Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment, <i>Annals of Pharmacotherapy Journals</i> 2012, 46 (7-8): 1065-1075
Quon 2016	Quon B. S., Rowe S. M., New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis, <i>British Medical Journal</i> 2016, 30 (352): 1-14
Ramsey 2011 (STRIVE)	Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G. i in., A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation, <i>The New England Journal of Medicine</i> 2011, 365 (18): 1663-1672
Ren 2018 (CFF 2018)	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, <i>Ann Am Thorac Soc</i> 2018, 15 (3): 271-280
Ronan 2018 (CORK)	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, <i>Chest</i> 2018, 153 (2): 395-403
Rosenfeld 2019 KLIMB	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), <i>J Cyst F brosis</i> . 2019 Apr 30
Rosenfeld 2018 ARRIVAL	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, <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2018, 6 (7): 545-553
Rowe 2014 (GOAL)	Rowe S. M., Heltshel S. L., Gonska T. i in., Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis, <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2014, 190 (2): 175-184
Skilton 2019	Skilton M., Krishan A., Patel S. i in., Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis., <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2019 Jan 7; 1: CD009841
Taylor-Cousar 2016	Taylor-Cousar J., Nkian 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, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2016, 15 (1): 116-122

Volkova 2019	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.
Whiting 2014	Whiting P., Al M., Burgers L. i in., Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis, Health Technology Assessment 2014,18 (18): 1-106
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, Ivacaftor (Kalydeco®), Reference No. 2680, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2680
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group, Ivacaftor (Kalydeco®), Reference No. 2294, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2294
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Ivacaftor (Kalydeco®), Reference No. 772, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/772
CADTH 2014	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Final Recommendation Ivacaftor (Kalydeco® — Vertex Pharmaceuticals Inc.), 2014, 1-7
CADTH 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Final Recommendation Ivacaftor (Kalydeco® — Vertex Pharmaceuticals Inc.), 2013, 1-6
CFF 2018	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
CFF 2013	Mogayzel P. J., Naureckas E. T., Robinson K. A. i in., Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health, Am J Respir Crit Care Med 2013, 187 (7): 680-689
CPIC 2014	Clancy J. P., Johnson S. G., Yee S. W. i in., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Ivacaftor Therapy in the Context of CFTR Genotype, Clinical pharmacology & Therapeutics 2014, 95 (6): 592-597
ECFS 2018	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
HAS 2016	Haute Autorité de Santé, Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion Kalydeco® (Ivacaftor), Selective potentiator of the CFTR protein, March 2016, 1-2
HAS 2014a	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Kalydeco® (Ivacaftor), 2014, 1-3
HAS 2014	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion Kalydeco® (Ivacaftor), 5 November 2014, 1-16
HAS 2012	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion Kalydeco® (Ivacaftor), 7 November 2012, 1-18
KOMPAS 2017	Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1, Pediaatria polska 2017, 92: 431-445 Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2, Pediaatria polska 2017: 1-13
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation, Ta398, 2016
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline, Ng78, 2017
PBAC 2016	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Ivacaftor, granules 50 mg and 75 mg sachets Kalydeco®, 2016, https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:A9OOHZ7Jfm4J:https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/ivacaftor-psd-november-2016.docx+&cd=2&hl=pl&ct=clnk&gl=pl
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Ivacaftor tablet, 150mg Kalydeco®, 2015, 1-12
PBAC 2015a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Ivacaftor tablet, 150mg Kalydeco®, 2015, 1-3
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Ivacaftor tablet, 150mg Kalydeco®, 2014, 1-11
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Ivacaftor tablet, 150mg Kalydeco®, 2013, 1-14
PBAC 2014a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Ivacaftor tablet, 150mg Kalydeco®, 2014, 1-17
PTM 2009	Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D. i in., Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów, Standardy medyczne/pediatrica 2009, 6: 352-378

RBHT NHS 2017	Royal Brompton and Harefield Hospital NHS, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 2017
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, Ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) SMC No. 1193/16), 2016, 1-13
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium, Ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) SMC No. (827/12), 2013, 1-10
Pozostałe publikacje	
Acaster 2015	Acaster S., Pinder B., Mukuria C. i in., Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches, Health Qual Life Outcomes 2015, 13:33.
AWA Kalydeco 2015	Analiza weryfikacyjna dla leku Kalydeco, Nr: AOTMiT-OT-4351-21/2015 z dnia 12 czerwca 2015 r.
Davies 2013	Davies J.C., Wainwright C. E., Canny G. J. i in., Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2013, 187 (11): 1219-1225
Dilokthornsakul 2016	Dilokthornsakul P., Hansen R., Campbell J. i in., Forecasting US ivacaftor outcomes and cost in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. Eur Respir J. 2016 Jun;47(6):1697-705
Jackson 2017	Jackson A.D., Jackson A.L. and Fletcher G. i in. Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008-2012, Pharmacoeconomics 2017, 35 (10):1087-1101
Liou 2001	Liou T. G., Adler F. R., FitzSimmons S. C. i in., Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis, Am J Epidemiol 2001, 153 (4): 345-352
PSUR	Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): Ivacaftor (dane od Zamawiającego)
Ramsey 2011	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
Ratjen 2017	Ratjen F., Hug C., Marigowda G. i in., Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial, Lancet Respir Med 2017, 5(7):557-567.
Sands 2019	Redakcja naukowa: prof. dr hab. n. med. Dorota Sands, Autorzy: dr n. med. Adam Kozierekiewicz, mgr Anna Skoczylas-Ligocka, dr hab.n. med. Szczepan Cofta, dr n. med. Katarzyna Walicka-Serzysko, lek. Łukasz Woźniacki, mgr Monika Natkaniec, mgr Beata Megas, mgr Dariusz Gilewski. Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019
Sawicki 2015	Sawicki G., McKone E.F., Pasta D.J. i in., Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data, Am J Respir Crit Care Med. 2015, 192(7):836-42
Sawicki 2017	Sawicki G., Konstan M., McKone E. i in., Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. Paper presented at: American Thoracic Society International Conference May 19-24, 2017, 2017; Washington, DC
Solem 2016	Solem C., 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
Suthoff 2016	Suthoff E., Bonafede M., Limone B. i in., Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. Journal of medical economics. Sep 2016;19(9):845-851
Wagener 2017	Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. Jul 2018;17(4):503-510
Wagener 2018	Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. Jul 2018;17(4):503-510
Whiting 2014	Whiting P., Al M., Burgers L. i in., Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health technology assessment. Mar 2014;18(18):1-106

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: "Kalydeco (iwakافتor) 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", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Zał. 2. Analiza kliniczna: "Kalydeco (iwakافتor) 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", Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna: "Kalydeco (iwakافتor) 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", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: "Kalydeco (iwakافتor) 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", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna: " Kalydeco (iwakافتor) 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", Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 31.01.2019 r.
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo OT.4331.45.2019.PK.2 – odpowiedzi i wyjaśnienia w związku z pismem informującym o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych (...);