

Analiza Kliniczna

Kaftrio[®] + Kalydeco[®] (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 4 lutego 2021 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz skrótów..... | 9 |
| Streszczenie | 13 |
| ANALIZA KLINICZNA | 30 |
| 1 Cel opracowania..... | 31 |
| 2 Metodyka | 31 |
| 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych | 31 |
| 2.1.1 Źródła danych pierwotnych..... | 32 |
| 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych | 32 |
| 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych | 34 |
| 2.1.4 Źródła danych wtórnych..... | 35 |
| 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych | 36 |
| 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych | 36 |
| 2.2 Ocena bezpieczeństwa | 36 |
| 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników..... | 36 |
| 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych | 37 |
| 2.5 Analiza statystyczna | 37 |
| 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych..... | 39 |
| 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych..... | 52 |
| 5 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF – porównanie bezpośrednie | 55 |
| 5.1 Opis metodyki włączonych badań | 55 |
| 5.2 Charakterystyka włączonej populacji..... | 60 |
| 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 60 |
| 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 63 |
| 5.2.3 Zgodność populacji badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (populacja F/MF) z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna | 66 |
| 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 69 |
| 5.4 Skuteczność kliniczna..... | 72 |
| 5.4.1 Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa | 75 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 5.4.2 | Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny | 77 |
| 5.4.3 | Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.] | 78 |
| 5.4.3.1 | Bezwzględna zmiana..... | 78 |
| 5.4.3.2 | Względna zmiana [%]..... | 82 |
| 5.4.4 | Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry] | 82 |
| 5.4.4.1 | Bezwzględna zmiana [litry] | 82 |
| 5.4.4.2 | Względna zmiana [%]..... | 83 |
| 5.4.5 | Zaostrzenia płucne | 83 |
| 5.4.5.1 | Częstość zaostrzeń płucnych | 83 |
| 5.4.5.2 | Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych..... | 84 |
| 5.4.5.3 | Infekcyjne zaostrzenia płucne..... | 84 |
| 5.4.6 | Wskaźnik BMI | 86 |
| 5.4.7 | Masa ciała | 87 |
| 5.4.8 | Stężenie jonów chlorkowych w pocie..... | 87 |
| 5.5 | Bezpieczeństwo | 89 |
| 5.5.1 | Ogólne kategorie AEs | 89 |
| 5.5.2 | Poszczególne AEs | 93 |
| 6 | Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F – porównanie pośrednie | 99 |
| 6.1 | Opis metodyki włączonych badań | 99 |
| 6.2 | Charakterystyka włączonej populacji..... | 108 |
| 6.2.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 108 |
| 6.2.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 119 |
| 6.2.3 | Wiarygodność zewnętrzna prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 124 |
| 6.3 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 137 |
| 6.4 | Zakres analiz porównania pośredniego | 141 |
| 6.1 | Skuteczność kliniczna..... | 146 |
| 6.1.1 | Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa | 146 |
| 6.1.2 | Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.] | 148 |
| 6.1.2.1 | Bezwzględna zmiana..... | 148 |
| 6.1.2.2 | Względna zmiana [%]..... | 150 |
| 6.1.3 | Wydolność płuc – wartość bezwzględna FEV1 [litry] | 152 |
| 6.1.3.1 | Bezwzględna zmiana..... | 152 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 6.1.3.2 | Względna zmiana [%]..... | 154 |
| 6.1.1 | Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne | 155 |
| 6.1.2 | Infekcyjne zaostrzenia płucne | 156 |
| 6.1.3 | Wskaźnik BMI | 158 |
| 6.1.4 | Stężenie jonów chlorkowych w pocie..... | 160 |
| 6.2 | Bezpieczeństwo | 161 |
| 6.2.1 | AEs ogółem..... | 162 |
| 6.2.2 | AEs związane z leczeniem (<i>related or possibly related</i>) | 163 |
| 6.2.3 | Ciężkie (<i>serious</i>) AEs | 165 |
| 6.2.4 | Ciężkie AEs związane z leczeniem | 167 |
| 6.2.5 | AEs prowadzące do zakończenia leczenia | 168 |
| 6.2.6 | AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia | 170 |
| 6.2.7 | AEs o łagodnym nasileniu..... | 171 |
| 6.2.8 | AEs o umiarkowanym nasileniu..... | 173 |
| 6.2.9 | AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważne (<i>severe</i>)..... | 174 |
| 6.2.10 | Utrudnione oddychanie (<i>respiration abnormal</i>) | 176 |
| 6.2.11 | Kaszel | 177 |
| 6.2.12 | Ból głowy..... | 179 |
| 6.2.13 | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła..... | 180 |
| 6.2.14 | Zwiększenie ilości płwociny..... | 182 |
| 6.2.15 | Gorączka | 183 |
| 6.2.16 | Krwioplucie | 185 |
| 6.2.17 | Ból jamy ustnej i gardła..... | 186 |
| 6.2.18 | Zmęczenie..... | 188 |
| 6.2.19 | Nudności | 189 |
| 6.2.20 | Biegunka | 191 |
| 6.2.21 | Nieżyt nosa..... | 192 |
| 6.2.22 | Wysypka..... | 194 |
| 6.2.23 | Zwiększona aktywność ALT >3× GGN do ≤5× GGN | 195 |
| 6.2.24 | Zwiększona aktywność AST >3× GGN do ≤5× GGN | 196 |
| 6.2.25 | Zwiększona aktywność AST >8× GGN..... | 198 |
| 6.2.26 | Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN..... | 199 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 6.2.27 | Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN..... | 200 |
| 7 | Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/MF i F/F – faza wydłużona badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Heijerman 2019</i> | 202 |
| 7.1 | Skuteczność kliniczna..... | 203 |
| 7.2 | Bezpieczeństwo | 207 |
| 8 | Kaftrio® + Kalydeco® + SoC – rzeczywista praktyka kliniczna | 209 |
| 8.1 | Opis metodyki..... | 209 |
| 8.2 | Charakterystyka włączonej populacji..... | 213 |
| 8.2.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 213 |
| 8.2.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 215 |
| 8.3 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 217 |
| 8.4 | Skuteczność kliniczna..... | 218 |
| 8.4.1 | Jakość życia – CFQ-R..... | 218 |
| 8.4.2 | Inne PROs – objawy zatokowo-nosowe (SNOT-22) | 220 |
| 8.4.3 | Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.] i bezwzględna wartość FEV1 [litry]..... | 222 |
| 8.4.4 | Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji | 224 |
| 8.4.5 | Współczynnik BMI | 225 |
| 8.4.6 | Stężenie jonów chlorkowych w pocie..... | 225 |
| 8.5 | Bezpieczeństwo | 226 |
| 9 | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego..... | 227 |
| 10 | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA..... | 231 |
| 11 | Badania w toku | 234 |
| 12 | Podsumowanie wyników | 237 |
| 13 | Dyskusja | 262 |
| 14 | Ograniczenia | 273 |
| 15 | Wnioski | 280 |
| 16 | Załączniki..... | 283 |
| 16.1 | Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F – porównanie bezpośrednie..... | 283 |
| 16.1.1 | Skuteczność kliniczna..... | 283 |
| 16.1.1.1 | Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa..... | 283 |

| | | |
|------------|---|-----|
| 16.1.1.2 | Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny | 284 |
| 16.1.1.3 | Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.] | 285 |
| 16.1.1.3.1 | Bezwzględna zmiana..... | 285 |
| 16.1.1.3.2 | Względna zmiana [%]..... | 290 |
| 16.1.1.4 | Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry] | 290 |
| 16.1.1.4.1 | Bezwzględna zmiana [litry] | 290 |
| 16.1.1.4.2 | Względna zmiana [%]..... | 291 |
| 16.1.1.5 | Infekcyjne zaostrzenia płucne | 291 |
| 16.1.1.6 | Wskaźnik BMI..... | 292 |
| 16.1.1.7 | Masa ciała | 293 |
| 16.1.1.8 | Stężenie jonów chlorkowych w pocie | 293 |
| 16.1.2 | Bezpieczeństwo | 297 |
| 16.1.2.1 | Ogólne kategorie AEs | 297 |
| 16.1.2.2 | Poszczególne AEs | 301 |
| 16.1 | Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie | 308 |
| 16.1.1 | Middleton 2019 | 308 |
| 16.1.2 | Heijerman 2019 | 310 |
| 16.1.1 | Keating 2018 | 312 |
| 16.1.2 | VX18-445-109 | 315 |
| 16.1.3 | EVOLVE | 317 |
| 16.1.4 | Donaldson 2018..... | 320 |
| 16.1.5 | Schwarz 2020..... | 323 |
| 16.2 | Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2 | 326 |
| 16.3 | Opis skal wykorzystanych w raporcie | 328 |
| 16.3.1 | Narzędzie ROB2 | 328 |
| 16.3.2 | Skala Jadad..... | 333 |
| 16.3.3 | Skala NICE | 333 |
| 16.3.4 | Skala NOS..... | 334 |
| 16.3.5 | Skala AMSTAR 2 | 337 |
| 16.3.6 | Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) | 344 |
| 16.3.7 | <i>Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22)</i> | 345 |
| 16.4 | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa..... | 346 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 16.5 | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 347 | |
| 16.6 | Przeglądy systematyczne włączone do raportu..... | 348 |
| 16.7 | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń..... | 348 |
| 16.8 | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend..... | 350 |
| 16.9 | Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu | 351 |
| 16.9.1 | Badania RCT oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA..... | 351 |
| 16.9.1.1 | Badanie <i>Middleton 2019</i> | 351 |
| 16.9.1.2 | Badanie <i>Heijerman 2019</i> | 357 |
| 16.9.1.3 | Badanie <i>Keating 2018</i> | 362 |
| 16.9.1.4 | Badanie VX18-445-109 | 365 |
| 16.9.2 | Badania RCT oceniające TEZ/IVA vs PBO, wykorzystane w porównaniu pośrednim | 369 |
| 16.9.2.1 | Badanie <i>EVOLVE</i> | 369 |
| 16.9.2.2 | Badanie <i>Donaldson 2018</i> | 373 |
| 16.9.2.3 | Badanie <i>Schwarz 2020</i> | 376 |
| 16.9.3 | Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej..... | 379 |
| 16.9.3.1 | Badanie <i>O'Shea 2020</i> | 379 |
| 16.9.3.2 | Badanie <i>Douglas 2020</i> | 380 |
| 16.9.3.3 | Badanie <i>DiMango 2020</i> | 382 |
| 16.9.3.4 | Badanie <i>CFFPR 2020</i> | 383 |
| | Wkład autorów w opracowanie raportu..... | 385 |
| | Spis Tabel..... | 386 |
| | Spis Wykresów..... | 394 |
| | Piśmiennictwo | 398 |

Wykaz skrótów

| | |
|--------|---|
| AEs | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>) |
| ALP | Fosfataza zasadowa (z ang. <i>alkaline phosphatase</i>) |
| ALT | Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine aminotransferase</i>) |
| AMSTAR | Narzędzie oceny przeglądów systematycznych (z ang. <i>a measurement tool to assess systematic reviews</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| AST | Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate aminotransferase</i>) |
| ATS | Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (z ang. <i>American Thoracic Society</i>) |
| AWA | Analiza Weryfikacyjna Agencji |
| bd. | Brak danych |
| BMI | Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>) |
| CF | Mukowiscydoza (z ang. <i>Cystic Fibrosis</i>) |
| CFPPR | Rejestr pacjentów z mukowiscydozą w USA, prowadzony przez CFF (ang. <i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>) |
| CFQ-R | Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na mukowiscydozę, zrewidowany (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>) |
| CFRD | Cukrzyca związana z mukowiscydożą (z ang. <i>CF-related diabetes</i>) |
| CFRL | Choroba wątroby związana z mukowiscydożą (z ang. <i>CF-related liver disease</i>) |
| CFTR | Gen mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>) |
| CFTR | Białko błonowe kodowane przez gen <i>CFTR</i> |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>) |
| CrI | Przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i>) |
| EBM | Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>) |
| EKG | Elektrokardiografia |
| ELX | Eleksakaftor |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>) |
| ERS | Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i>) |
| F/F | Populacja homozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i> |
| F/MF | Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i> , z mutacją minimalnej funkcji (z ang. <i>minimal function mutation</i>) |
| FAERS | System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (z ang. <i>FDA adverse event reporting system</i>) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

| | |
|-------|---|
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>) |
| FEV1 | Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in one second</i>) |
| FVC | Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>forced vital capacity</i>) |
| GGN | Górna granica normy |
| GGTP | Gamma-glutamylotranspeptydaza |
| GLFI | Światowy Sojusz Przeciwko Chorobom Układu Oddechowego (z ang. <i>Global Lung Function Initiative</i>) |
| GRADE | System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| HR | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>) |
| HRQoL | Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>) |
| HTA | Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| IQR | Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>) |
| IS | Istotne statystycznie |
| ITT | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>) |
| IVA | Iwakaftor |
| IWRS | Interaktywny system internetowy (z ang. <i>interactive web response system</i>) |
| LUM | Lumakaftor |
| MCID | Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>) |
| MD | Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>) |
| MF | Mutacja minimalnej funkcji |
| mITT | Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>) |
| MMAT | Narzędzie oceny badań w przeglądach systematycznych uwzględniających zróżnicowane schematy badawcze (ang. <i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NA | Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>) |
| ND | Nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHLBI | Narodowy Instytut Serca, Płuc i Krwi (z ang. <i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>) |
| NICE | Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, agencja HTA wydająca rekomendacje obowiązujące w Anglii i Walii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) |
| NIH | Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>) |
| NNH | Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>) |
| NNT | Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>) |
| NO | Nie osiągnięto |
| NOS | Skala Newcastle-Ottawa (z ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| | |
|---------|---|
| NS | Nieistotnie statystycznie |
| OLE | Faza wydłużona badań, prowadzona bez zaślepienia (z ang. <i>open-label extension</i>) |
| OR | Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>) |
| p.p. | Punkt procentowy |
| PBAC | Komitet Doradczy ds. Świadczeń Lekowych, australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) |
| PBO | Placebo |
| per | Percentyl |
| PICO | Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PICOS | Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>) |
| PP | Analiza zgodna z protokołem (z ang. <i>Per-Protocole</i>) |
| ppFEV1 | Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, odsetek wartości należącej dla płci, wieku i wzrostu (ang. <i>Percent Predicted Forced Expiratory Volume in one second</i>) |
| PRAC | Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (z ang. <i>pharmacovigilance risk assessment committee</i>) |
| PRISMA | Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (z ang. <i>preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>) |
| PS | Przegląd systematyczny |
| QUOROM | Wytyczne oceny jakości metaanaliz (ang. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>) |
| RB | Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>) |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RD | Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>) |
| RF | Mutacja funkcji rezydualnej (ang. <i>Residual Function</i>) |
| ROB | Ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>risk of bias</i>) |
| ROBINS | Narzędzie oceny ryzyka błędów systematycznych w badaniach bez randomizacji (z ang. <i>Risk Of Bias in Non-randomized Studies</i>) |
| RR | Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>) |
| RTG | Zdjęcie rentgenowskie |
| SAEs | Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>) |
| SIGN | Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Wytycznych (z ang. <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>) |
| SNOT-22 | Kwestionariusz oceny nasilenia dolegliwości wynikających z zapalenia zatok przynosowych (z ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>) |
| SoC | Leczenie standardowe (objawowe) (z ang. <i>Standard of Care</i>) |

| | |
|--------------|--|
| SoC | Terapia standardowa (z ang. <i>standard of care</i>) |
| TEAEs | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>) |
| TEZ | Tezakaftor |
| TRAEs | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych |
| USA | Stany Zjednoczone Ameryki Północnej |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Kaftrio® (skojarzenie eleksakaftor/tezakafktor/iwakaftor) podawanego w skojarzeniu z produktem Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przeźłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) – populacja F/F, lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* – populacja F/MF.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów

systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny skojarzenia eleksakaftor/tezakafktor/iwakaftor w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat, homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (F/F) lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (F/MF);
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Terapia skojarzona eleksakaftorem, tezakafktorem i iwakaftorem w postaci do stosowania doustnego, w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco* + leczenie standardowe (objawowe);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Leczenie standardowe (objawowe) +/- placebo; dodatkowo w ramach porównania pośredniego: badania porównujące terapię skojarzoną tezakafktorem i iwakaftorem (schemat podawania zalecany w ChPL Symkevi) + leczenie standardowe (objawowe) z leczeniem standardowym (objawowym) +/- placebo, w populacji F/F;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - przeżywalność / śmiertelność

- jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach)
- zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami)
- wydolność płuc (ppFEV1, FEV1, inne parametry spirometryczne)
- wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, inne wskaźniki stanu odżywienia)
- stężenie jonów chlorkowych w pocie
- zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych)
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub oparte na rejestrach chorych; opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań opublikowanych w formie pełnotekstowej; danych z badań nieopublikowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA i rekomendacjach agencji HTA uwzględnionych w APD Kaftrio 2021; w ramach porównania pośredniego: badania RCT.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na

podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały terapię trójlekową eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w populacji chorych na mukowiscydozę. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F) lub heterozygotyczni z mutacją F508del i z mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF): *Bailey 2020*, *Dagenais 2020*, *Gramegna 2020*, *Guerra 2020* i *Southern 2020*. W przeglądzie *Gramegna 2020* w ramach oceny różnych modulatorów CFTR podkreślono, że największe korzyści uzyskują chorzy z mukowiscydozą i genotypem F/MF i F/F, leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (szczególnie w analizie czynności płuc, oceny zaostrzeń płucnych, jak i poprawy objawów). W opracowaniu *Guerra 2020* wskazano, że dodanie eleksakaftoru do tezakaftoru i iwakaftoru skutkuje wyższą skutecznością kliniczną niż stosowanie samego tezakaftoru i iwakaftoru. W obu włączonych przeglądach systematycznych podkreślono akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno u pacjentów F/MF, jak i chorych F/F. W opracowaniu *Bailey*

2020 podkreślono, że podczas terapii skojarzeniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno względem PBO+SoC w populacji F/MF, jak i względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F nastąpiło istotne zwiększenie BMI chorych z mukowiscydozą. Podobne wnioski poczyniono w kontekście masy ciała względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F. W przeglądzie *Dagenais 2020* wskazano, że istnieje konieczność zbierania danych i prowadzenia szerszej zakrojonych badań nad bezpieczeństwem modulatorów CRTR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, natomiast w opracowaniu *Southern 2020* zaznaczono, że potrójna terapia istotnie poprawiała jakość życia pacjentów i parametry spirometryczne zarówno względem placebo (populacja F/MF), jak i względem terapii dwulekowej (populacja F/F). Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy.

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC – populacja F/MF – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) w odniesieniu do terapii standardowej (PBO+SoC, z ang. *standard of care*) u pacjentów z mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF): *Middleton 2019* (publikacja *Middleton 2019* i doniesienie konferencyjne *Fajac 2020*) i *Keating 2018* (publikacja *Keating 2018*). W badaniu *Keating 2018* uwzględniono także chorych homozygotycznych pod względem mutacji

F508del genu CFTR (populacja F/F, w której ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównywano z PBO+TEZ/IVA+SoC), jednak szczegółowe informacje o tej populacji, jak i wynikach w niej użytych przedstawiono w osobnych rozdziałach. Łącznie w obu analizowanych badaniach uwzględniono 221 pacjentów, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (w próbie *Keating 2018* eleksakaftor mógł być podawany w dawce 50, 100 lub 200, ale w niniejszej analizie opisano tylko ostatnią z nich, jako zgodną z obecnie zalecanym dawkowaniem) oraz 215 chorych, którzy otrzymali PBO+SoC. W badaniu *Middleton 2019* maksymalny okres leczenia wynosił 24 tyg., a w próbie *Keating 2018* 4 tyg.

W sytuacji, gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy wyników obu uwzględnionych badań. Ponieważ dla próby *Middleton 2019* dla niektórych punktów końcowych były dostępne wyniki zarówno po 4 tyg., jak i 24 tyg. leczenia, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono ilościową syntezę wyników po 4 tyg. w próbie *Middleton 2019* i po 29 dniach w próbie *Keating 2018* oraz po 24 tyg. z próby *Middleton 2019* i po 29 dniach z próby *Keating 2018*. Wyniki obu wykonanych metaanaliz, które przedstawiono poniżej, wskazują na podobne wnioski, bez względu na to, który okres obserwacji z badania *Middleton 2019* został wykorzystany. Ocena bezpieczeństwa obejmowała natomiast 4 tyg. w próbie *Keating 2018* i 24 tyg. w badaniu *Middleton 2019* (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia).

Dodatkowo zaprezentowano także wyniki fazy wydłużonej (24 tygodnie leczenia, publikacja *Griese 2020*), w której mogli wziąć udział chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie *Middleton 2019* oraz pacjenci z populacji F/F, którzy

ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu *Heijerman 2019*. W fazie OLE wzięło udział 399 chorych, którzy ukończyli próbę *Middleton 2019*. W przypadku wyników skuteczności tej fazy poniższe dane dotyczą tylko chorych z populacji F/MF, natomiast w ocenie bezpieczeństwa oraz dla częstości zaostrzeń płucnych ogółem na 100 pacjento-lat wyniki prezentują informacje dla obu analizowanych w fazie OLE populacji.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechu. W badaniu *Middleton 2019* po dodaniu ELX/TEZ/IVA+IVA do SoC odnotowano istotne zwiększenie punktacji w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R w 4 tyg.: MD = 20,1 pkt. (95% CI: 16,9; 23,2), $p < 0,001$, jak i w 24 tyg.: MD = 20,2 pkt. (95% CI: 17,5; 23,0), $p < 0,001$. Istotną poprawę, o 21,5 pkt. podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC stwierdzono także w badaniu *Keating 2018*: MD = 21,50 pkt. (95% CI: 9,47, 33,53), $p = 0,0005$.

Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*, zarówno dla okresu 4 tyg., jak i 24 tyg. z pierwszej próby wykazała, że bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC wynosi ponad 20 pkt. i jest to zmiana istotna statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, odpowiednio MD = 20,19 (95% CI: 17,14; 23,24), $p < 0,0001$ i MD = 20,26 (95% CI: 17,58; 22,95), $p < 0,0001$. Wszystkie opisane wyniki spełniły kryterium minimalnie istotnej poprawy klinicznej w postaci różnicy o wielkości co

najmniej 4 pkt, a nawet przekroczyły ten próg 5-krotnie.

Efekt wykazany w badaniu *Middleton 2019* utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = 20,1 pkt. (95% CI: 17,6; 22,6) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1). W obu włączonych próbach stwierdzono istotną poprawę ppFEV1 w grupach ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC – w badaniu *Middleton 2019* po 4 tyg. wyniosła ona 13,8 p.p. (95% CI: 12,1, 15,4), $p < 0,001$, a po 24 tyg. – 14,3 p.p. (95% CI: 12,7, 15,8), $p < 0,001$, natomiast w próbie *Keating 2018* – 13,8 p.p. (95% CI: 9,01, 18,59), $p < 0,0001$. Wyniki analizy bezwzględnej zmiany ppFEV1 w 4 tygodniu wykonanej w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były zgodne z wynikami w populacji ogólnej.

Obie przeprowadzone metaanalizy wykazały, że zastosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do PBO+SoC wiąże się ze statystycznie i klinicznie, o około 14 p.p. zwiększeniem ppFEV1 – MD = 13,80 (95% CI: 12,24; 15,36), $p < 0,0001$ dla danych po 4 tyg. z badania *Middleton 2019* i MD = 14,25 (95% CI: 12,78; 15,73), $p < 0,0001$ dla danych po 24 tyg. z tej próby.

Efekt wykazany w badaniu *Middleton 2019* utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = 14,3 p.p. (95% CI: 12,9; 15,7) w

grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1). Istotne różnice między analizowanymi grupami wykazała także ocena względnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 wykonana w próbie *Keating 2018* – MD = 25,90 p.p. (95% CI: 15,04; 36,76), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]. Na podstawie danych z próby *Keating 2018*, wartość FEV1 zwiększyła się znamienne w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej o 0,57 litra (95% CI: 0,36; 0,78), a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i wyniosła 28,71 p.p. (95% CI: 17,87; 39,55), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]. W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie FEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+SoC. Biorąc pod uwagę zmianę względną, wartość analizowanego parametru zwiększyła się znamienne, o prawie 29 p.p., w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej; MD = 28,71 p.p. (95% CI: 17,87; 39,55), $p < 0,0001$.

Zaostrzenia płucne - częstość. W badaniu *Middleton 2019* częstość zaostrzeń płucnych ogółem (w oparciu o liczbę zdarzeń) była znamienne, o 63% niższa podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, iloraz częstości wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,55), $p < 0,001$. Podobnie było w przypadku zaostrzeń płucnych prowadzących do hospitalizacji czy leczonych antybiotykami – ryzyko ich wystąpienia było istotnie, odpowiednio o 71% i 78% niższe dla terapii

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Iloraz szans wyniósł odpowiednio 0,29 (95% CI: 0,14; 0,61) i 0,22 (95% CI: 0,11; 0,43).

Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych w 24 tygodniu wyniosło w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC 84,2% (95% CI: 78,3%; 88,6%), a w grupie PBO+SoC 62,9% (95% CI: 55,8%; 69,2%). Hazard względny wystąpienia zaostrzeń płucnych w okresie 24 tygodni wyniósł 0,34 (95% CI: 0,22; 0,52). W fazie OLE (*Griese 2020*) natomiast częstości zaostrzeń płucnych oszacowana dla 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła 0,30 (95% CI: 0,24; 0,39).

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie). W obu analizowanych próbach odnaleziono informacje na temat liczby i odsetka chorych z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi – ich częstość była mniejsza w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej, ale tylko w próbie *Middleton 2019* obserwowane różnice były istotne statystycznie: RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), $p < 0,0001$. Także ryzyko ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych było w badaniu *Middleton 2019* znamienne niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, RR = 0,33 (95% CI: 0,17; 0,64), $p = 0,0009$, NNT = 10 (95% CI: 6; 21).

Metaanaliza danych z obu prób wykazała, że podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC ryzyko wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych było istotnie, o 55% niższe, RR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Biorąc pod uwagę częstość na 100 pacjento-lat w ramach oceny przeprowadzonej w fazie OLE (*Griese 2020*) odnotowano zmniejszenie częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych względem wartości uzyskanych w próbie *Middleton 2019*

(odpowiednio 49,6 vs 64,9), natomiast w przypadku ciężkich infekcyjnych zaostrzeń wartości te były porównywalne (odpowiednio 12,2 vs 12,0).

Wskaźnik BMI. W badaniu *Middleton 2019* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika BMI w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, o 1,04 kg/m², ponad 3-krotnie przekraczające próg istotności klinicznej. Wzrost wskaźnika BMI odniesionego do wieku także był znamieny statystycznie.

Efekt wykazany w badaniu podstawowym utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = 1,28 kg/m² (95% CI: 1,09; 1,46) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Masa ciała. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu *Middleton 2019* odnotowano znamienne zwiększenie masy ciała, o 2,9 kg (95% CI: 2,3; 3,4).

Stężenie jonów chlorkowych w pocie. W obu analizowanych próbach odnotowano istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC – w badaniu *Middleton 2019* stężenie to zostało zredukowane o 41,2 mmol/l po 4 tyg. (95% CI: 38,5; 44,0), $p < 0,001$ i o 41,8 (95% CI: 39,4; 44,4), $p < 0,001$ po 24 tyg., natomiast w próbie *Keating 2018* o 36,9 mmol/l (95% CI: 27,37; 46,43), $p < 0,0001$.

Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – w obliczeniach z wykorzystaniem danych dla 4 tyg. z badania *Middleton 2019* różnica między grupami na korzyść

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła MD = -40,87 mmol/l (95% CI: -43,51; -38,23), $p < 0,0001$, a dla danych po 24 tyg. z tej próby MD = -41,48 mmol/l (95% CI: -41,48; -39,07), $p < 0,0001$.

Efekt wykazany w badaniu *Middleton 2019* utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = -49,0 mmol/l (95% CI: -51,6; -46,4) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Bezpieczeństwo

Większość odnotowanych w badaniu *Middleton 2019* zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (33,2%) lub umiarkowany (50,5%) i ustąpiła w trakcie trwania próby. Podobnie było w przypadku badania *Keating 2018*, w którym AEs o łagodnym nasileniu stwierdzono u 54,5%, a o umiarkowanym u 33,3% pacjentów.

Biorąc pod uwagę dane z pojedynczych prób, tylko w badaniu *Middleton 2019* odnotowano istotne różnice między ELX/TEZ/IVA+IVA, a SoC – w pierwszej grupie ryzyko wystąpienia **AEs w stopniu umiarkowanym** było istotnie niższe, RR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,97), $p = 0,0189$, NNT = 9 (95% CI: 5; 49). W przypadku pozostałych kategorii ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek AEs, zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia czy AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważnych, odnotowane między grupami różnice nie były znamienne statystycznie.

Przeprowadzone metaanalizy danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* wykazały z kolei, że ryzyko wystąpienia **ciężkich AEs i zdarzeń o umiarkowanym nasileniu** jest istotnie, o odpowiednio 37% i 21% mniejsze podczas terapii

ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu SoC, odpowiednio RR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,96), p = 0,0315, NNT = 13 (95% CI: 7; 152) i RR = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,94), p = 0,0078, NNT = 8 (95% CI: 5; 29).

Dla większości stwierdzonych AEs nie odnotowano istotnych różnic między terapią ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do leczenia SoC. W przypadku badania *Keating 2018* żadna z odnotowanych różnic między interwencjami nie była znamienne. Z kolei w próbie *Middleton 2019* istotnie rzadziej podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA występowały: **kaszel** (RR = 0,44 [95% CI: 0,31; 0,63], p < 0,0001, NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), **krwioplucie** (RR = 0,39 [95% CI: 0,20; 0,76], p = 0,0060, NNT = 12 [95% CI: 8; 37]) oraz **zmęczenie** (RR = 0,45 [95% CI: 0,21; 0,96], p = 0,0388, NNT = 19 [95% CI: 10; 212]). Znamienne częstsze w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA było natomiast **zwiększenie aktywności aminotransferaz**, RR = 2,74 (95% CI: 1,25; 6,00), p = 0,0120, NNH = 15 (95% CI: 9; 55).

Przeprowadzone metaanalizy danych z obu prób wykazały natomiast, że ryzyko **krwiopłucia** oraz **zmęczenia** jest istotnie, odpowiednio o 59% i 64% niższe w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), p = 0,0050, NNT = 12 (95% CI: 8; 36) i RR = 0,36 (95% CI: 0,18; 0,74), p = 0,0053, NNT = 14 (95% CI: 8; 43). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, w których możliwe było wykonanie metaanaliz (zwiększona objętość płwociny, ból głowy, kaszel, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła oraz wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi), nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami.

W fazie wydłużonej (*Griese 2020*) co najmniej jedno AEs wystąpiło u 93,1% chorych,

natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15,8% pacjentów. Jak podali badacze, większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz były zbliżone do tych, które obserwowano w badaniach *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*. Cechowała je także podobna lub niższa częstość w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w porównaniu do pierwszego z tych badań. Do najczęściej odnotowanych AEs podczas fazy OLE należały: kaszel (44,3/100 pacjento-lat) i ból jamy ustnej i gardła (25,7/100 pacjento-lat). 7 (1,4%) chorych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych – 4 z powodu AEs związanych z wątrobą, 1 z powodu depresji, 1 z uwagi na wysypkę oraz 1 w związku z wystąpieniem szumu w uszach i urazu.

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 3 badań z randomizacją, w których oceniano trójlekową terapię skojarzoną eleksakaftorem + tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z terapią dwulekową tezakaftorem + iwakaftorem (PBO+TEZ/IVA+SoC), w populacji chorych na mukowiscydozę, będących homozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F): *Heijerman 2019*, *Keating 2018*, *VX18-445-109*. Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u homozygot F/F, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator TEZ/IVA+ SoC, uwzględniając badania porównujące TEZ/IVA z SoC: *EVOLVE* (publikacja *Taylor-Cousar 2017*), *Donaldson 2018*, oraz *Schwarz 2020*. Wszystkie odnalezione badania były wielośrodowymi próbami RCT, z podwójnym zaślepieniem.

Ogółem, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+IVA+SoC oceniano łącznie 163 vs 147 chorych, a dla porównania TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC – 315 vs 327 chorych. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się liczebnością pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach. W ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, które oceniane było przez 3 badania, uwzględniono 87 chorych w badaniu *VX18-445-109*, 55 chorych w próbie *Heijerman 2019*, i najmniej w próbie *Keating 2018* (n = 28). Natomiast w grupach kontrolnych liczebności wynosiły od 7 w *Keating 2018*, poprzez 52 w *Heijerman 2019*, do 88 w *VX18-445-109*. Zaznaczyć należy jednak, że dla tych punktów końcowych, gdzie było to możliwe wykonywano metaanalizę danych, co wzmacniało dostępne dowody. W przypadku badań oceniających terapię dwulekową w porównaniu do placebo również obserwowano duże zróżnicowanie liczebności pacjentów – dla ramienia PBO+TEZ/IVA+SoC od 248 w badaniu *EVOLVE*, poprzez 50 w badaniu *Schwarz 2020*, do 17 w badaniu *Donaldson 2018*, oraz dla ramienia PBO+SoC od 256 w próbie *EVOLVE*, przez 47 w badaniu *Schwarz 2020*, do 24 w próbie *Donaldson 2018* (grupa placebo licząca 14 osób nie była uwzględniana w ocenie skuteczności, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono obie grupy placebo).

Badania różniły się również okresem obserwacji, co wynikało głównie z różnicy w okresie leczenia – ogółem, pacjentów oceniano w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu. W badaniach oceniających terapię trójlekową leczenie trwało 4 tygodnie (w *Heijerman 2019* oraz *Keating 2018*) lub 24 tygodnie (w badaniu *VX18-445-109*), natomiast w badaniach po stronie terapii dwulekowej okres obserwacji wynosił 4 tygodnie (w próbie *Donaldson 2018*), 8

tygodni (w próbie *Schwarz 2020*) oraz 24 tygodnie (w próbie *EVOLVE*).

Włączone badania charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 4 lub 5 punktów w skali Jadad.

W ramach porównania pośredniego zaplanowano porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do standardowego postępowania (PBO+SoC), przez wspólny komparator PBO+TEZ/IVA+SoC. Wszystkie obliczenia w porównaniu pośrednim przeprowadzono prostą metodą Buchera, z uwagi na obecność jedynie dwóch porównywanych interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz PBO+SoC), a także obecność tylko jednego wspólnego komparatora (TEZ/IVA+SoC – w grupie badań oceniających trójlekową terapię skojarzoną określane jako PBO+TEZ/IVA+SoC). Po stronie ocenianej interwencji dane pochodziły z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* oraz *VX18-445-109*, natomiast po stronie komparatora – z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE*, *Donaldson 2018*. W ocenie skuteczności klinicznej wybrano punkty końcowe najczęściej oceniane w badaniach populacji z mukowiscydozą: wydolność płuc – zmiany należyj wartości FEV1 (ppFEV1), stężenie jonów chlorkowych w pocie oraz ocenę jakości życia za pomocą domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Oceniono również zmiany wartości FEV1, wartość współczynnika BMI, a także częstość występowania ciężkich oraz infekcyjnych zaostrzeń płucnych. W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz poszczególne AEs, dla których odnaleziono dane w ocenianych próbach klinicznych po stronie ocenianej interwencji oraz po stronie komparatora.

Dodatkowo zaprezentowano dane przedstawiające utrzymywanie się efektu w przedłużonym okresie leczenia dla badania *Heijerman 2019*, które pochodziły z fazy wydłużonej opisanej w publikacji *Griese 2020*. Mogli wziąć w niej udział chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie *Middleton 2019* oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu *Heijerman 2019*. W przypadku wyników skuteczności tej fazy poniższe dane dotyczą tylko chorych z populacji F/F, natomiast w ocenie bezpieczeństwa oraz dla częstości zaostżeń płucnych ogółem na 100 pacjento-lat wyniki prezentują informacje dla obu analizowanych w fazie OLE populacji i są zamieszczone w opisie wyników dla populacji F/MF.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R – domena oddechowa, bezwzględna zmiana wyniku (próg istotności klinicznej wynosi 4 punkty):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 16,40 pkt. (95% CI: 13,11; 19,69), istotna statystycznie korzyść dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018*, *VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -5,1 pkt. (95% CI: -7,0; -3,2), wynik istotny statystycznie, istotny klinicznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 21,50 pkt. (95% CI: 17,70; 25,30), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie (próg istotności klinicznej przekroczony ponad 5-krotnie), na korzyść**

terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);

- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = 16,0 pkt. [95% CI: 12,1; 19,9]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 14,3 pkt. (95% CI: 12,9; 15,7) w grupie chorych, którzy byli lecczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) (zmiana powyżej 10 p.p. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 10,16 p.p. (95% CI: 8,64; 11,67), wynik istotny statystycznie i wysoce istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018*, *VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -3,99 p.p. (95% CI: -4,81; -3,17), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE*, *Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 14,15 p.p. (95% CI: 12,43; 15,87;), wynik istotny statystycznie i wysoce istotny klinicznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**
- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = 10,4 p.p. [95% CI: 8,6; 12,2]) utrzymał się w dalszej 36-tygodniowej obserwacji –

MD wyniosła 11,9 p.p. (95% CI: 9,3; 14,5) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 40 tygodni.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 17,80 p.p. (95% CI: 6,66; 28,94), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -6,82 p.p. (95% CI: -8,26; -5,38), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 24,62 p.p. (95% CI: 13,39; 35,85), wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).**

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 0,46 litra (95% CI: 0,26; 0,66); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -0,14 litra (95% CI: -0,17; -0,11); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 0,60 litra (95% CI: 0,40; 0,80), wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).**

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 18,69 p.p. (95% CI: 8,46; 28,92); $p = 0,0003$, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -6,64 p.p. (95% CI: -8,20; -5,08); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 25,33 p.p. (95% CI: 14,98; 35,68), wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).**

Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,95 (95% CI: 0,06; 14,73), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Heijerman 2019*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,46 (95% CI: 0,93; 2,29), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,65 (95% CI: 0,04; 10,45), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

Infekcyjne zaostrzenia płucne:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55), NNT = 6 (95% CI: 4; 9) wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza

badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018*, *VX18-445-109*);

- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,30 (95% CI: 1,03; 1,63), NNH = 13 (95% CI: 7; 102), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE*, *Donaldson 2018*);

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,44), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Wskaźnik BMI (próg istotności klinicznej wynosi 0,3 kg/m²):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 0,60 kg/m² (95% CI: 0,41; 0,79), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Heijerman 2019*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -0,06 kg/m² (95% CI: -0,19; 0,08), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 0,66 kg/m² (95% CI: 0,43; 0,89), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**
- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = 0,53 kg/m² [95% CI: 0,39; 0,66]) utrzymał się, a nawet znacząco zwiększył w dalszej 36-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 1,30 kg/m² (95% CI: 0,95; 1,65) w grupie chorych, którzy byli leczeni

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 40 tygodni.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = -44,30 mmol/l (95% CI: -48,86; -39,75), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = 8,02 mmol/l (95% CI: 3,26; 12,77), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE*, *Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = -52,32 mmol/l (95% CI: -58,91; -45,74), wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**
- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = -43,4 mmol/l [95% CI: -46,9; -40,0]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła -47,2 mmol/l (95% CI: -52,0; -42,5) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni.

Bezpieczeństwo

AEs ogółem:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,97 (95% CI: 0,87; 1,08), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań

Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109);

- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), NNH = 15 (95% CI: 9; 41), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0,79; 1,01), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs związane z leczeniem (*related or possibly related*):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,74), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Heijerman 2019*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,09 (95% CI: 0,83; 1,43), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 1,15 (95% CI: 0,51; 2,62), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

Ciężkie (*serious*) AEs:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,96), NNT = 16 (95% CI: 9; 546), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,21), NNH = 17 (95% CI: 9; 140), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza

badania *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);

- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,28 (95% CI: 0,11; 0,69), NNT = 9 (95% CI: 5; 24), wynik istotny statystycznie** na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Ciężkie AEs związane z leczeniem:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 2,84 (95% CI: 0,12; 68,17), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Heijerman 2019*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 3,19 (95% CI: 0,13; 76,36), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Schwarz 2020*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0,01; 79,66), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,43 (95% CI: 0,07; 2,55), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Keating 2018, VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 0,75 (95% CI: 0,33; 1,71), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,57 (95% CI: 0,08; 4,06), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,33 (95% CI: 0,02; 4,65), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 2,98 (95% CI: 0,81; 10,97), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 2,12), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs o łagodnym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,11 (95% CI: 0,73; 1,71), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 0,90 (95% CI: 0,75; 1,09), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 1,23 (95% CI: 0,77; 1,97), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs o umiarkowanym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0,45; 1,75), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,20 (95% CI: 0,99; 1,46), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,74 (95% CI: 0,37; 1,49), wynik**

nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).

AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia - poważne (*severe*):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,80 (95% CI: 0,33; 1,94), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018* i *VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,07), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,64 (95% CI: 0,23; 1,76), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

Wykonanie porównania pośredniego pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a PBO+SoC było możliwe dla oceny ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: utrudnione oddychanie (*respiration abnormal*), kaszel, ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zwiększenie ilości płwociny, gorączka, krwiotłucie, ból jamy ustnej i gardła, zmęczenie, nudności, biegunka, nieżyt nosa, wysypka, zwiększona aktywność ALT (w zakresie $>3\times$ GGN do $\leq 5\times$ GGN), zwiększona aktywność AST (w zakresie $>3\times$ GGN do $\leq 5\times$ GGN oraz $>8\times$ GGN), zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej (w zakresie $>1,5\times$ GGN do $\leq 2\times$ GGN oraz $>2\times$ GGN do $\leq 3\times$ GGN). Wszystkie wykonane analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia wymienionych powyżej AEs u chorych otrzymujących terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w porównaniu do chorych otrzymujących standardowe leczenie objawowe (PBO+SoC).

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC – rzeczywista praktyka kliniczna

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej włączono 4 badania opisowe typu pretest/posttest prowadzone wśród chorych na mukowiscydozę w pojedynczych ośrodkach: prospektywne badanie *DiMango 2020* (wyniki w dwóch publikacjach *DiMango 2020* i *DiMango 2021*) i retrospektywne *Douglas 2020*, obydwa oceniające wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na objawy zatokowo-nosowe, oraz retrospektywne badanie prowadzone na podstawie amerykańskiego rejestru *CFFPR 2020* (opis w dokumencie *EPAR Kaftrio 2020*) i badanie *O'Shea 2020* oceniające skuteczność terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę z zaawansowaną chorobą płuc. Badania prowadzone były w stosunkowo niedużej grupie chorych, 43 i 25 chorych w badaniach *DiMango 2020* i *Douglas 2020*, oraz 14 w *O'Shea 2020* (chorzy dodatkowo z zaawansowaną chorobą płuc). Wyjątkiem było badanie *CFFPR 2020*, w którym ocenie poddano 3195 chorych na mukowiscydozę, włączonych do amerykańskiego rejestru. W pierwszych trzech badaniach rejestru. W pierwszych trzech badaniach prezentowano dane zebrane przed wprowadzeniem terapii trójlekowej i porównywano je z wynikami uzyskiwanymi po rozpoczęciu leczenia – były to dane wprowadzane samodzielnie przez pacjentów (elektroniczne formularze oceny jakości życia, takie jak SNOT-22 i CFQ-R) oraz dane pozyskane z rekordów medycznych danego szpitala. Z kolei w próbie *CFFPR 2020* dane pochodziły z rejestru *US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (*CFFPR*) prowadzonego przez *US Cystic Fibrosis Foundation*, pozyskane na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Kaftrio przez Europejską Agencję ds. Leków i prezentowały ocenę skuteczności na podstawie pojedynczego ocenianego punktu końcowego – zmiany ppFEV1.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

Skuteczność kliniczna

Jakość życia – domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R (na podstawie badania *DiMango 2020*).

- W populacji ogólnej uzyskano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę wyniku w domenie oddechowej o 22,7 pkt., $p = 0,0000002$;
- Poprawę obserwowano w obrębie każdej domeny;
- Wykazano również istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę wyniku domeny oddechowej w podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR (poprawa o 24,7 pkt., $p = 0,00002$) oraz nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR (poprawa o 20,5 pkt., $p = 0,001$).

Objawy zatokowo-nosowe na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22

- Istotna statystycznie i istotna klinicznie poprawa całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 o: -10,5 pkt., $p = 0,000003$ w badaniu *DiMango 2020*, -10,18 (95% CI: -16,78; -3,58), $p = 0,004$ w badaniu *Douglas 2020*;
- Poprawa wyniku we wszystkich domenach kwestionariusza, w badaniu *DiMango 2020* zmiany w każdej domenie istotne statystycznie, a dla objawów pozanosowych również istotne klinicznie, a w badaniu *Douglas 2020* zmiany istotne statystycznie w obrębie domen oceniających objawy nosowe, pozanosowe oraz ze strony ucha/twarzy;
- Wśród pacjentów nie stosujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano istotną statystycznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

o: -7,5, $p = 0,004$ w badaniu *DiMango 2020*, i -11,30 (95% CI: -21,45; -1,15), $p = 0,03$ w badaniu *Douglas 2020* (zmiana istotna klinicznie);

- Wśród pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR uzyskano poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22: w badaniu *DiMango 2020* o 13,4, $p = 0,0003$ i była to zmiana istotna statystycznie i istotna klinicznie, w badaniu *Douglas 2020* o 8,50 (95% CI: -17,39; 0,39), $p = 0,06$ (zmiana nieistotna statystycznie).

Wydolność płuc - parametry spirometryczne

- **Bezwzględna zmiana odsetka wartości należytnej FEV1 (ppFEV1)** – stwierdzono istotną statystycznie poprawę z 65% do 76% wartości należytnej, obliczona średnia zmiana wyniosła 11 p.p., $p = 0,0000005$ w badaniu *DiMango 2020*; w badaniu *CFPR 2020* w kohorcie F/M średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8) p.p., a w kohorcie F/F średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 9,0 (95% CI: 8,6; 9,3) p.p.; również w badaniu *O'Shea 2020*, w którym oceniano populację chorych w dużo cięższym stanie, uzyskano istotną statystycznie poprawę z 27,3% do 36,3% wartości należytnej, obliczona średnia zmiana wyniosła 9 p.p., $p < 0,0001$; (wszystkie uzyskane wyniki są istotne klinicznie i świadczą o wysokiej skuteczności terapii);
- **Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]** – stwierdzono istotną statystycznie poprawę z 2,07 l (95% CI: 1,05; 3,09) do 2,61 l (95% CI: 2,28; 2,94), obliczona średnia zmiana wyniosła 0,54 l, $p = 0,0000005$ (*DiMango 2020*);

Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji (na podstawie badania *O'Shea 2020*).

- Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 0,28/miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA do 0,04/miesiąc w trakcie leczenia, $p < 0,001$.

Współczynnik BMI

- Wykazano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę współczynnika BMI z 21,8 kg/m² do 22,7 kg/m², $p = 0,000002$ w badaniu *DiMango 2020*, i z 20,7 kg/m² do 22,1 kg/m², $p < 0,0001$ w *O'Shea 2020*.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie (na podstawie badania *O'Shea 2020*).

- Wykazano istotną statystycznie poprawę stężenia jonów chlorkowych w pocie z 104,8 mmol/l do 53,6 mmol/l (poniżej wartości diagnostycznej dla mukowiscydozy), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

Jedynie w badaniu *O'Shea 2020* przedstawiono szczątkowe informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii. Leczenie było dobrze tolerowane. U jednego pacjenta (7,1%) stwierdzono zespół dystalnej niedrożności jelit, a u innego konieczne było czasowe wstrzymanie leczenia z powodu ostrego uszkodzenia nerek, niezwiązanego z badanym lekiem (7,1%). Autorzy podali, że nie odnotowano więcej zdarzeń niepożądanych.

Wnioski

Mukowiscydoza jest rzadką, przewlekłą, nieuleczalną chorobą o podłożu genetycznym, która w związku z licznymi powikłaniami i zaburzeniami wielonarządowymi, prowadzi do znacznego upośledzenia funkcjonowania chorych i przedwczesnego zgonu – najczęściej w wyniku niewydolności oddechowej. Przewlekły charakter schorzenia oraz obecność uciążliwych objawów wymagających nieustannej opieki osób trzecich sprawiają, że niesie ona bardzo duże obciążenie psychiczne i fizyczne zarówno dla chorych, jak również ich opiekunów, co ma także istotne konsekwencje społeczne. Miarą skuteczności opieki nad chorymi na mukowiscydozę jest długość życia chorych. W Polsce wartość tego wskaźnika odbiega od wartości notowanych w krajach wysokorozwiniętych: obecnie mediana wieku w chwili zgonu wynosi blisko 24 lata, dla porównania w Kanadzie – blisko 39 lat, niższy jest też odsetek pacjentów dożywających wieku dorosłego.

Całkowite wyleczenie mukowiscydozy nie jest obecnie możliwe, leczenie obejmuje postępowanie ukierunkowane na kontrolę objawów i powikłań (leczenie standardowe – objawowe) oraz terapie modulatorami CFTR ukierunkowanymi na przyczynę choroby, tj. uszkodzenie czynności białka CFTR. Pierwszą terapię przyczynową modulatorem CFTR (iwakaftor) dopuszczono do stosowania w Unii Europejskiej w 2012 r., dla wąskiej grupy chorych z mutacjami bramkowania. Jest to obecnie jedyna terapia przyczynowa, udostępniona dla polskich chorych na mukowiscydozę – po 8 latach od rejestracji. Z uwagi na rzadkość genotypów kwalifikujących do jej zastosowania może z niej skorzystać jedynie ok. 10 pacjentów rocznie, obecny program leczenia przyczynowego nie może zatem zaspokoić w wystarczającym stopniu

istniejących potrzeb klinicznych. [REDACTED]

[REDACTED]. Obecność wymienionych mutacji najczęściej wiąże się z klasyczną, ciężką postacią mukowiscydozy, charakteryzującą się przewlekłymi, postępującymi zmianami w układzie oddechowym, niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki powodującą niedożywienie oraz wysokim stężeniem jonów chlorkowych w pocie. Dla pacjentów o genotypie F/F opracowano już trzy terapie modulatorami CFTR (lumakaftor/iwakaftor, tezakaftor/iwakaftor oraz najnowszą, wnioskowaną – eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor), z czego żadna nie jest refundowana. Dla chorych o genotypie F/MF wnioskowana terapia trójskładnikowa eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor stanowi pierwszą i jedyną możliwość leczenia przyczynowego mukowiscydozy.

Oceniana terapia złożona lekami Kaftrio i Kalydeco (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) jest pierwszą trójskładnikową terapią modulującą funkcję białka CFTR, zawierającą nowy składnik – eleksakaftor, będący korektorem CFTR nowej generacji. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, tezakaftoru (korektorów CFTR) i iwakaftoru (wzmacniacza CFTR) jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych. Z uwagi na ciężkość schorzenia i przewidywane, wysoce istotne korzyści z leczenia kombinacją eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor, decyzja rejestracyjna FDA została wydana z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*),

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

po uprzednim nadaniu terapii statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierociego. Status leku sierociego został wnioskowanej terapii także nadany, a po rejestracji – podtrzymany, w Unii Europejskiej.

Dostępne dowody naukowe wysokiej jakości (metaanalizy badań z randomizacją i porównanie pośrednie oparte na metaanalizach badań z randomizacją) wskazują na wysoką skuteczność terapii Kaftrio + Kalydeco (prowadzonej jednocześnie ze standardowym leczeniem objawowym) w porównaniu do standardowego leczenia objawowego, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, zarówno w populacji F/F, jak i F/MF. Wykazano całościową poprawę stanu klinicznego pacjentów, zarówno w odniesieniu do parametrów stanowiących punkty końcowe „istotne klinicznie” zgodnie z wytycznymi AOTMiT, tj. poprawy jakości życia (wynik w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, >MCID) i zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, jak również w zakresie wiarygodnych, istotnych predyktorów śmiertelności – poprawy czynności płuc wyrażonej zwiększeniem wartości ppFEV1 (o wielkość świadcząca o wysokiej efektywności klinicznej) i poprawy stanu odżywienia wyrażonej wzrostem BMI (>MCID). Stosowanie terapii trójskładnikowej prowadziło ponadto do istotnego obniżenia stężenia jonów chlorkowych w pocie – do wartości zbliżonych lub niższych od wartości diagnostycznej dla mukowiscydozy (tj. 60 mmol/l). Uzyskanie opisanych efektów klinicznych zostało wiarygodnie wykazane w badaniach z randomizacją, a badania typu *extension* wykazały stabilne utrzymywanie się uzyskanych korzyści w dłuższym okresie trwania terapii (jak również szybkie uzyskanie analogicznych korzyści po rozpoczęciu wnioskowanej terapii u pacjentów w grupach kontrolnych). Nie obserwowano natomiast tendencji do słabnięcia efektu terapii

po dłuższym jej stosowaniu. Wyniki bardzo zbliżone do wykazanych w badaniach klinicznych uzyskano w badaniach obserwacyjnych – w rutynowej praktyce klinicznej, w bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów, m.in. u chorych z zaawansowaną chorobą płuc, oczekujących na przeszczep tego organu.

Populacja wnioskowanego programu obejmuje stosunkowo niewielką (choroba rzadka) grupę ciężko chorych, młodych osób, obciążonych ciężką i nieuleczalną chorobą o dramatycznym wpływie na jakość i długość życia. Doświadczenia innych krajów rozwiniętych pokazują jednocześnie, że osiągnięcie znaczącego postępu, w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia tej grupy chorych, poprzez poprawę opieki medycznej, jest możliwe. Wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco pozwala na uzyskanie przełomowych wyników w terapii mukowiscydozy, nie tylko na tle standardowego leczenia objawowego, ale i wcześniej zarejestrowanych terapii modulatorami CFTR. Wykazany całościowy, istotny statystycznie i klinicznie wpływ terapii trójskładnikowej na jakość życia oraz parametry kliniczne o powszechnie uznanym, istotnym wpływie na śmiertelność uzasadnia wnioski, że refundacja wnioskowanego programu pozwoli zarówno na złagodzenie objawów i poprawę codziennego funkcjonowania chorych, ale także przyczyni się do poprawy niekorzystnego wskaźnika śmiertelności polskich pacjentów na tle innych krajów.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Kaftrio® (skojarzenie eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) podawanego w skojarzeniu z produktem Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) – populacja homozygot F/F, lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* – populacja heterozygot F/MF.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

(P.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 2 lutego 2021 r.):

- European Cystic Fibrosis Conference – lata 2015-2020;
- Australasian Cystic Fibrosis Conference – lata 2015, 2017, 2019;
- Italian Congress of Cystic Fibrosis and National Congress of Cystic Fibrosis Italian Society – lata 2017-2019;
- Annual North American Cystic Fibrosis Conference – lata 2015-2020;
- European Respiratory Society International Congress - lata 2017-2020;
- American Thoracic Society International Conference – lata 2018-2020.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane. Strategię tak skonstruowano by umożliwić również odnalezienie badań do

ewentualnego porównania pośredniego przez wspólny komparator obecny w badaniach z terapią trójlekową, czyli skojarzenie tezakaftoru i iwakaftoru.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy |
|----|-------------------------------------|
| 1 | elexacaftor[nm] OR elexacaftor[all] |
| 2 | tezacaftor[nm] OR tezacaftor[all] |
| 3 | ivacaftor[nm] OR ivacaftor[all] |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | #1 OR #4 |

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy |
|----|---|
| 1 | ('elexacaftor'/exp OR elexacaftor) AND [embase]/lim |
| 2 | ('tezacaftor'/exp OR tezacaftor) AND [embase]/lim |
| 3 | ('ivacaftor'/exp OR ivacaftor) AND [embase]/lim |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | #1 OR #4 |

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy |
|----|-------------|
| 1 | elexacaftor |
| 2 | tezacaftor |
| 3 | ivacaftor |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nr | Kwerendy |
|----|-----------|
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | #1 OR #4 |

Wyszukiwanie przeprowadzono do 1 lutego 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|---|
| Populacja (P. z ang. <i>Population</i>) | Chorzy na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat, homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (F/F) lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (F/MF) | Pacjenci bez mutacji F508del lub heterozygotyczni – z mutacją F508del i mutacją bramkowania (F/G), funkcji rezydualnej (F/RF) lub nieklasyfikowaną; dzieci w wieku < 12 lat |
| Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>) | Terapia skojarzona eleksakaftorem, tezakaftorem i iwakaftorem w postaci do stosowania doustnego, w schemacie podawania i dawkach zalecanych w charakterystykach produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco* + leczenie standardowe (objawowe) | Inne terapie – dopuszczono leczenie skojarzone eleksakaftorem, tezakaftorem iwakaftorem podawanymi w oddzielnych tabletkach, pod warunkiem zgodności dawkowania oraz częstości podawania poszczególnych leków |
| Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>) | Leczenie standardowe (objawowe) +/- placebo <u>Dodatkowo celem wykonania porównania pośredniego:</u> badania porównujące terapię skojarzoną tezakaftorem i iwakaftorem (schemat podawania zalecany w ChPL Symkevi) + leczenie standardowe (objawowe) z leczeniem standardowym (objawowym) +/- placebo, w populacji F/F | Inne terapie, nie określone jako standardowe leczenie; leczenie przyczynowe |
| Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • przeżywalność / śmiertelność • jakość życia (domena oddechowa CFQ-R, ocena w innych skalach i kwestionariuszach) • zaostrzenia płucne (ogółem, prowadzące do hospitalizacji, leczone dożylnie antybiotykami) • wydolność płuc (ppFEV1, FEV1, inne parametry spirometryczne) • wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, inne wskaźniki stanu odżywienia) • stężenie jonów chlorkowych w pocie | Parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (w tym: ciężkie, poważne, zgony; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) | |
| Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>) | <p>Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub oparte na rejestrach chorych; opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań opublikowanych w formie pełnotekstowej; danych z badań nieopublikowanych poszukiwano dodatkowo w dokumentach publikowanych przez EMA i rekomendacjach agencji HTA uwzględnionych w APD**</p> <p><u>W ramach porównania pośredniego: badania RCT</u></p> | <p>Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej</p> |

* Zalecany schemat dawkowania wg ChPL Kaftrio i Kalydeco: dwie tabletki leku trójskładnikowego (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach; do analizy włączano także badania, w których wymienione substancje czynne stosowano w odrębnych tabletkach;

** uwzględniano wszystkie rekomendacje agencji HTA odnalezione w ramach *APD Kaftrio 2021*, bez względu na język publikacji.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii trójlekowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w docelowej populacji chorych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały terapię trójlekową eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w populacji chorych na mukowiscydozę. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza

obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect

Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2020)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 231 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów oraz streszczeń w celu identyfikacji przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F) lub heterozygotyczni z mutacją F508del i z mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF). W wyniku tej analizy wyselekcjonowano 12 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnotekstowej. Na podstawie oceny pełnych tekstów publikacji do niniejszego raportu włączono 5 przeglądów systematycznych: *Bailey 2020*, *Dagenais 2020*, *Gramegna 2020*, *Guerra 2020* i *Southern 2020*. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy, a które spełniałyby przyjęte w niniejszej analizie kryteria włączenia. Ogółem, w analizowanych przeglądach w większości przypadków ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF lub F/F u chorych z mukowiscydozą oparto na wynikach badań z randomizacją *Middleton 2019*, *Heijerman 2019* i *Keating 2018*, zidentyfikowanych i uwzględnionych w niniejszej analizie.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono skali AMSTAR 2 i wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

| Oceniany przegląd | Pyt. 2 | Pyt. 4 | Pyt. 7 | Pyt. 9 | Pyt. 11 | Pyt. 13 | Pyt. 15 | Ocena końcowa |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|-------------------------------|
| <i>Bailey 2020</i> | - | - | - | + | nd. | + | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Dagenais 2020</i> | +/- | + | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Gramegna 2020</i> | - | - | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Guerra 2020</i> | - | + | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Oceniany przegląd | Pyt. 2 | Pyt. 4 | Pyt. 7 | Pyt. 9 | Pyt. 11 | Pyt. 13 | Pyt. 15 | Ocena końcowa |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|--------------------------|
| <i>Southern 2020</i> | +/- | + | + | + | + | + | + | Umiarkowana wiarygodność |

Z uwagi na stwierdzenie niespełnienia co najmniej jednego kluczowego kryterium w ocenie AMSTAR 2, większość analizowanych przeglądów systematycznych otrzymała ocenę krytycznie niskiej wiarygodności. Jedynie przegląd Cochrane, przedstawiony w publikacji *Southern 2020*, otrzymał ocenę umiarkowanej wiarygodności (spełnienie większości kluczowych kryteriów oceny).

W dwóch odnalezionych przeglądach systematycznych (*Gramegna 2020* i *Guerra 2020*) przedstawiono szeroko informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR u chorych z mukowiscydozą. Z kolei w opracowaniu *Bailey 2020* skupiono się jedynie na wpływie tej grupy leków na parametry antropometryczne u pacjentów ze wspomnianym schorzeniem, a w przeglądzie *Dagenais 2020* – na ocenie bezpieczeństwa terapii tymi lekami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W żadnym z nich nie przeprowadzono metaanalizy włączonych badań, prezentując osobno dane z poszczególnych prób. W przeglądzie *Gramegna 2020* w ramach oceny różnych modulatorów CFTR podkreślono, że największe korzyści uzyskują chorzy z mukowiscydozą i genotypem F/MF i F/F, leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (szczególnie w analizie czynności płuc, oceny zaostrzeń płucnych, jak i poprawy objawów). W opracowaniu *Guerra 2020* wskazano, że dodanie eleksakaftoru do tezakaftoru i iwakaftoru skutkuje wyższą skutecznością kliniczną niż stosowanie samego tezakaftoru i iwakaftoru. W obu włączonych przeglądach systematycznych podkreślono akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno u pacjentów F/MF, jak i chorych F/F. W opracowaniu *Bailey 2020* wskazano, że podczas terapii skojarzeniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno względem PBO+SoC w populacji F/MF, jak i względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F nastąpiło istotne zwiększenie BMI chorych z mukowiscydozą. Podobne wnioski poczyniono w kontekście masy ciała względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F. W przypadku opracowania *Dagenais 2020* autorzy uwzględnili serie przypadków i opisy przypadków, a także przytoczyli wyniki badania kohortowego dla oceny bezpieczeństwa stosowania terapii trójskładnikowej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Stwierdzono, że w przypadku terapii ELX/TEZ/IVA dane odnośnie bezpieczeństwa w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej były skąpe, co mogło wynikać z krótkiej obecności tego skojarzenia na rynku i późnej rejestracji terapii trójlekowej w poszczególnych krajach. Ogółem, stwierdzano kilka przypadków kolki żółciowej oraz bólu jąder po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA. W przypadku pierwszego z tych zdarzeń niepożądanych, większość chorych miała już wcześniej problemy z pęcherzykiem żółciowym (kamienie, stan zapalny) i u większości

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

objawy występowały bez konieczności modyfikacji dawki terapii trójlekowej i ustępowały po zabiegu cholecystektomii. W przypadku bólu jąder podobnie – terapię u większości (5/7 chorych) kontynuowano bez zmian, natomiast konieczne modyfikacje dawkowania u 2 pacjentów skutkowały poprawą. U wszystkich pacjentów objawy z czasem ustępowały i wracano do pełnej dawki stosowanej początkowo. Autorzy przeglądu zidentyfikowali również pojedyncze przypadki objawów neurologicznych, w tym 1 przypadek zaostrzenia depresji u pacjentki otrzymującej leczenie ELX/TEZ/IVA (dostosowanie dawkowania pozwoliło złagodzić te zaostrzenia).

Opracowanie wtórne *Southern 2020* było z kolei przeglądem systematycznym organizacji Cochrane, w ramach którego wykonywano metaanalizę danych z dostępnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii modulatorów CFTR, w tym terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA. Ogółem, wyniki metaanaliz przedstawionych dla oceny terapii trójlekowej były zgodne z wynikami metaanaliz przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy i prowadziły do tego samego wniosku, ale poszczególne wyniki różniły się liczbowo w niewielkim zakresie, co wynikało z okazyjnych błędów ekstrakcji danych zidentyfikowanych w przeglądzie Cochrane, oraz z różnic w metodach wykorzystanych w obliczeniach (np. różnice w obliczonym SD, dokładność danych wykorzystanych w obliczeniach itd.). Wyniki które nie były poddawane metaanalizie przedstawiono bezpośrednio jak w publikacjach źródłowych. Ogółem, potrójna terapia istotnie poprawiała jakość życia pacjentów i parametry spirometryczne zarówno względem placebo (populacja F/MF), jak i względem terapii dwulekowej (populacja F/F). Dodatkowo, w ocenie bezpieczeństwa, dla przytaczanych metaanalizowanych danych, stwierdzano podobne profile bezpieczeństwa terapii trójlekowej, co dwulekowej (w ocenie populacji F/F). Dodatkowo, w żadnym z badań nie odnotowano zgonu podczas terapii ELX/TEZ/IVA, co wskazuje na brak upośledzenia przeżycia pacjentów otrzymujących terapię trójlekową.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF lub F/F chorych z mukowiscydozą.

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|--|--|---|
| <p>Bailey 2020</p> <p>Celem opracowania była ocena wpływu modulatorów CFTR na parametry antropometryczne u chorych z mukowiscydozą</p> <p><u>konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: <i>The Academy of Nutrition and Dietetics and the Medical Nutrition Dietetic Practice Group</i></p> | <p>• <u>Przeгляд systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: Medline (Ovid), Embase i CINAHL (EBSCO) (zakres wyszukiwania: styczeń 2002 r.-4 maja 2018 r.). Włączano tylko publikacje w języku angielskim z czasopism recenzowanych.</p> <p>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: modulatory CFTR</p> <p>▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z mukowiscydozą</p> <p>▪ <u>Punkty końcowe</u>: parametry dotyczące masy ciała, wzrostu lub składu ciała (<i>body composition</i>)</p> <p>▪ <u>Rodzaj badań</u>: próby RCT (co najmniej 10 uczestników w każdej z wyróżnionych grup)</p> | <p>W ramach aktualizacji przeprowadzonego przeglądu (20 lutego 2020 r.) uwzględniono i opisano dwa badania oceniające ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF i F/F chorych z mukowiscydozą: odpowiednio <i>Middleton 2019</i> i <i>Heijerman 2019</i>.</p> | <p><u>Badanie Middleton 2019 (24 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, N = 200 vs N = 203)</u>:</p> <p>▪ Bezwzględna zmiana BMI: MD = 1,04 kg/m² (95% CI: 0,85; 1,23), p < 0,001</p> <p><u>Badanie Heijerman 2019 (4 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, N = 55 vs N = 52)</u>:</p> <p>▪ Bezwzględna zmiana BMI: MD = 0,6 kg/m² (95% CI: 0,41; 0,79), p < 0,0001</p> <p>▪ Bezwzględna zmiana masy ciała: MD = 1,6 kg (95% CI: 1,0; 2,1), p < 0,0001</p> | <p>Wskazano, że podczas terapii skojarzeniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno względem PBO+SoC w populacji F/MF, jak i względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F nastąpiło istotne zwiększenie BMI chorych z mukowiscydozą. Podobne wnioski poczyniono w kontekście masy ciała względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F.</p> |
| <p>Dagenais 2020</p> <p>Celem opracowania była ocena bezpieczeństwa modulatorów CFTR w leczeniu mukowiscydozy, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p> | <p>▪ <u>Przeгляд systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science Core Collection. Zakres czasowy wyszukiwania: od 2012 roku do 1 sierpnia 2020 roku. Dodatkowo, przejrano referencje odnalezionych badań oraz analizowano szarą literaturę (przez analizę doniesień konferencyjnych zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania).</p> | <p>Ogółem uwzględniono 68 publikacji, wykorzystanych w opisie jakościowym wyników, w tym w ramach opisu bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA uwzględniono 2 serie przypadków, 1 opis przypadku i przytoczono wynik z 1 badania kohortowego (tylko na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego)</p> | <p>▪ W serii 7 przypadków dorosłych chorych otrzymujących terapię ELX/TEZ/IVA odnotowano kolkę żółciową po rozpoczęciu terapii, 6/7 (85,7%) chorych wymagało zabiegu cholecystektomii. Tylko jeden pacjent w serii nie otrzymał wcześniej modulatorów CFTR, natomiast 5 chorych cierpiało dodatkowo na przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamice pęcherzyka żółciowego. U</p> | <p>▪ Dane odnośnie bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej dla terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA były skąpe, co mogło wynikać z krótkiej obecności terapii na rynku</p> <p>▪ Sygnały odnośnie możliwych zdarzeń niepożądanych związanych ze zdrowiem psychicznym odnotowano w przypadku 4 terapii opartych na modulatorach CFTR; nie były wcześniej</p> |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|------------------|---|---|
| | <p>Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Oceniana interwencja:</u> modulatory CFTR ▪ <u>Oceniana populacja:</u> chorzy z mukowiscydozą ▪ <u>Punkty końcowe:</u> ocena bezpieczeństwa w trakcie terapii modulatorami CFTR ▪ <u>Rodzaj badań:</u> badania obserwacyjne, serie przypadków, opisy przypadków prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej | | <p>pacjentów otrzymujących cholecy-stektomię, nie wprowadzono zmian w stosowanej terapii ELX/TEZ/IVA u 4 chorych, natomiast u 2 wstrzymano leczenie po operacji z uwagi na komplikacje zabiegu; u wszystkich 6 objawy kolki ustąpiły.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Druga seria 7 przypadków przedstawiała pacjentów doświadczających bólu jąder krótko po zastosowaniu ELX/TEZ/IVA. U 5 chorych terapię kontynuowano bez zmian (3 nie wymagało dodatkowego leczenia, natomiast 2 otrzymało leki przeciwbólowe). U jednego pacjenta konieczne było tymczasowe przerwanie leczenia (pacjent wznowił je w pełnej dawce), natomiast u kolejnego wprowadzono redukcję dawki i stopniowe zwiększanie dawki do pełnej, przy jednoczesnym stosowaniu leczenia przeciwbólowego i antybiotyków. U wszystkich chorych ostatecznie objawy ustąpiły, przy czym przynajmniej 3 doświadczyło również wzdęć oraz zaparc ▪ W badaniu kohortowym, u 4/11 (36%) chorych odnotowano wzrost transaminaz po podaniu ELX/TEZ/IVA, ale dodatkowa interwencja nie była konieczna | <p>obserwowane w ramach badań klinicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Istnieje konieczność zbierania danych i prowadzenia szerszej zakrojonych badań nad bezpieczeństwem modulatorów CRTR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|---|--|---|
| <p>Gramegna 2020</p> <p>Celem opracowania był przegląd skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modulatorów CFTR u chorych z mukowiscydozą.</p> <p><u>konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p> | <p>▪ <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register for Controlled Trials i Cochrane Database of Systematic Reviews (zakres wyszukiwania: 1 stycznia 2005 r.-31 stycznia 2020 r.).</p> <p>Dodatkowo przeszukano także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Włączano tylko publikacje w języku angielskim z czasopism recenzowanych.</p> | <p>W przeglądzie uwzględniono i opisano dwa badania oceniające ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF i F/F chorych z mukowiscydozą: odpowiednio <i>Middleton 2019</i> i <i>Heijerman 2019</i> oraz próbę <i>Keating 2018</i>, która przedstawiała wyniki w obu wymienionych populacjach.</p> | <p>▪ W 1 przypadku 19-letniej pacjentki odnotowano pogorszenie współistniejącej depresji oraz paralizu sennego po wprowadzeniu ELX/TEZ/IVA; objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia, ale konieczne było zastosowanie antydepresantów w celu poprawy nastroju pacjentki. W ciągu kilku miesięcy terapię wznowiono i zwiększano dawkę, dostosowując ją na bieżąco do stanu pacjentki; zaobserwowano, że pełna dawka wiązała się z pogorszeniem objawów depresji i redukcja dawki poprawiała objawy tej choroby – ostatecznie, ustalono dawkowanie na 2 tabletki ELX/TEZ/IVA podawane rano, z objawami lęku i depresji zwiększonymi w stosunku do stanu wyjściowego, przy nawracających epizodach paralizu sennego</p> <p><u>Badanie Middleton 2019 (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, N = 200 vs N = 203)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1 w 4 tyg.: MD = 13,8 p.p. (95% CI: 12,1; 15,4) ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R w 24 tyg.: MD = 20,2 pkt. (95% CI: 17,5; 23) | <p>Podkreślono, że w ramach oceny różnych modulatorów CFTR największe korzyści uzyskują chorzy z mukowiscydozą i genotypem F/MF i F/F, leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (szczególnie w analizie czynności płuc, oceny zaostrzeń płucnych, jak i poprawy objawów). Ogólnie modulatory CFTR charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa.</p> |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|------------------|--|---------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Oceniana interwencja</u>: modulatory CFTR ▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z mukowiscydozą ▪ <u>Punkty końcowe</u>: nie sprecyzowano ▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania II i III fazy (wykluczano abstrakty prezentowane na narodowych i międzynarodowych konferencjach, komentarze, korespondencje do redakcji [<i>correspondences</i>], artykuły redakcyjne [<i>editorial</i>], serie przypadków) | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R w 4 tyg.: MD = 20,1 pkt. (95% CI: 16,9; 23,2) ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24 tyg.: MD = -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3) ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 4 tyg.: MD = -41,2 mmol/l (95% CI: -44,0; -38,5) ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1 w 24 tyg.: MD = 14,3 p.p. (95% CI: 12,7; 15,8) ▪ Bezwzględna zmiana BMI: 1,04 kg/m² (95% CI: 0,85; 1,23) ▪ Iloraz częstości wystąpienia zaostrzeń płucnych: 0,37 (95% CI: 0,25; 0,55) ▪ Dwóch chorych zakończyło terapię badanym lekiem z powodu wysypki i nadciśnienia wrotnego <p><u>Badanie Heijerman 2019 (4 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, N = 55):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1: 10,4 p.p. (95% CI: 8,6; 12,2) ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 16,0 pkt. (95% CI: 12,1; 19,9) | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--------------------|------------------|---|---------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -43,4 mmol/l (95% CI: -46,9; -40,0) ▪ Żaden chory nie zakończył terapii z powodu AEs <p><u>Badanie Keating 2018 (4 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, populacja F/E, N = 21):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1: 11,0 p.p. (95% CI: 7,9; 14,0) ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 20,7 pkt. (95% CI: 12,5; 29,0) ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -39,6 mmol/l (95% CI: -45,3; -33,8) <p><u>Badanie Keating 2018 (4 tyg., ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF, N = 21):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1: 13,8 p.p. (95% CI: 10,9; 16,6) ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 25,7 pkt. (95% CI: 18,3; 33,1) ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -39,1 mmol/l (95% CI: -44,9; -33,3) <p><u>Ocena bezpieczeństwa w badaniu Keating 2018:</u> trzech pacjentów zakończyło leczenie badanym lekiem (z powodu wysypki, podwyższonego</p> | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|---|--|---|
| <p>Guerra 2020</p> <p>Celem opracowania była ocena skojarzenia tezakaftoru i iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy (w tym innymi terapiami dodanymi do takiego skojarzenia)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: podano, że autorzy nie wykazują żadnego potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p> | <p>▪ <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: Medline, Embase i The Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Dodatkowo przeszukano także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Podano słowa kluczowe: „CF or cystic fibrosis” AND „IVA or ivacaftor” OR „LUM or lumacaftor” OR „TEZ or tezacaftor” OR „VX-659” OR „VX-445” OR „elexacaftor” OR „triple therapy” OR „in vitro models” OR „organoids” OR „biomarkers” OR „neutrophils” OR „mononuclear cells”.</p> <p>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: modulatory CFTR</p> <p>▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z mukowiscydozą</p> <p>▪ <u>Punkty końcowe</u>: nie sprecyzowano</p> <p>▪ <u>Rodzaj badań</u>: nie sprecyzowano</p> | <p>W przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania oceniające ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF i F/F chorych z mukowiscydozą: odpowiednio <i>Middleton 2019</i> i <i>Heijerman 2019</i> oraz próbę <i>Keating 2018</i>, która przedstawiała wyniki w obu wymienionych populacjach.</p> | <p>stężenia bilirubiny i bólu w klatce piersiowej)</p> <p><u>Badanie Middleton 2019 (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, N = 200 vs N = 203)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1 w 4 tyg.: 13,6 vs -0,2, MD = 13,8, p < 0,001 ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1 w 24 tyg.: 13,9 vs -0,4, MD = 14,3, p < 0,0001 ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R w 24 tyg.: 17,5 vs -2,7, MD = 20,2, p < 0,0001 ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R w 4 tyg.: 18,1 vs -1,9, MD = 20,1, p < 0,0001 ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24 tyg.: -42,2 vs -0,4, MD = -41,8, p < 0,001 ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 4 tyg.: -41,2 vs 0,1, MD = -41,2, p < 0,001 ▪ Ogółem profil bezpieczeństwa potrójnej terapii skojarzonej był akceptowalny i porównywalny do tego z badania <i>Keating 2018</i> <p><u>Badanie Heijerman 2019 (29 dni, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs</u></p> | <p>Wskazano, że dodanie eleksakaftoru do tezakaftoru i iwakaftoru skutkuje wyższą skutecznością kliniczną niż stosowanie samego tezakaftoru i iwakaftoru. Terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC charakteryzuje się przy tym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zarówno u pacjentów F/MF, jak i chorych F/F – autorzy podkreślili, że oczekuje się, że doprowadzi ona do poprawy jakości życia u pacjentów z obu populacji.</p> |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--------------------|------------------|---|---------|
| | | | <p><u>PBO+TEZ/IVA+SoC, N = 55 vs N = 52):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1: 10,4 vs 0,4, MD = 10,0, p < 0,0001 ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 16,0 vs -1,4, MD = 17,4, p < 0,0001 ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -43,4 vs 1,7, MD = -45,1, p < 0,0001 ▪ Potrójna terapia skojarzona była dobrze tolerowana, bez przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia i kilkoma zdarzeniami ciężkich AEs (4%). | |
| | | | <p><u>Badanie Keating 2018 (29 dni, ELX(200 mg)/TEZ/IVA+IVA+SoC, populacja F/MF, N = 21):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1: 13,8 p.p., p < 0,001 ▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 25,7 pkt., p < 0,001 ▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -39,1 mmol/l, p < 0,001 | |
| | | | <p><u>Badanie Keating 2018 (29 dni, ELX(200 mg)/TEZ/IVA+IVA+SoC, populacja F/F, N = 21):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna zmiana ppFEV1: 11,0 p.p., p < 0,001 | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|--|---|---|
| <p>Southern 2020</p> <p>Przegląd Cochrane mający na celu ocenę terapii korektorami CFTR u chorych z mukowiscydozą i wariantami genetycznymi genu <i>CFTR</i> (najczęściej mutacją F508del)</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: <i>National Institute for Health Research</i></p> | <p>▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: Przeszukane bazy danych: Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register (na bieżąco aktualizowany rejestr obejmujący dane dotyczące badań odnośnie mukowiscydozy z Cochrane, MEDLINE oraz EMBASE, oraz dane z czasopism <i>Pediatric Pulmonology</i> oraz <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>)</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono do 14 października 2020 roku</p> <p>Dodatkowo przejrano referencje odnalezionych badań, rejestry badań w toku (przegląd 23 listopada 2020 r. w bazach: <i>clinicaltrials.gov</i>, <i>apps.who.int</i>, <i>clinicaltrialsregister.eu</i>), zidentyfikowane opracowania wtórne. Kontaktowano się również za autorami odnalezionych badań oraz producentami modulatorów CFTR w celu uzyskania dodatkowych informacji.</p> | <p>▪ Ogółem uwzględniono 19 badań (97 referencji)</p> <p>▪ Uwzględniono publikacje oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA, które zostały również zidentyfikowane w ramach niniejszego opracowania: <i>Heijerman 2019</i>, <i>Keating 2018</i> oraz <i>Middleton 2019</i></p> | <p>▪ Bezwzględna zmiana punktacji domeny oddechowej CFQ-R: 20,7 pkt., $p < 0,001$</p> <p>▪ Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie: -39,6 mmol/l, $p < 0,001$</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa w badaniu Keating 2018</u>: stwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa w obu analizowanych w próbie populacjach</p> <p>▪ W ocenie terapii ELX 200 mg/TEZ 100 mg/IVA 150 mg vs PBO u pacjentów z genotypem F/MF wykorzystano dane z badań <i>Keating 2018</i> oraz <i>Middleton 2019</i>, uzyskano następujące wyniki metaanaliz obu tych prób:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmiana CFQ-R (domena oddechowa) w okresie do 1 miesiąca: MD = 19,15 (95% CI: 16,12; 22,19) ○ Zmiany stężenia chlorków w pocie do 1 miesiąca: MD = -40,96 (95% CI: -43,60; -38,33) ○ Wyniki prezentowane dla pozostałych punktów końcowych pochodziły z pojedynczych badań (<i>Keating 2018</i>, <i>Middleton 2019</i>) były ekstrahowane z dostępnych publikacji i zgodne z | <p>▪ Autorzy przeglądu Cochrane zidentyfikowali te same badania RCT, które zostały wykorzystane w niniejszej analizie</p> <p>▪ Wyniki metaanaliz zaprezentowane w przeglądzie Cochrane były zgodne z wynikami metaanaliz w niniejszej analizie, choć odnotowano drobne różnice wynikające z błędów ekstrakcji danych w przeglądzie Cochrane, oraz różnic w użytych metodach obliczeń efektu pomiędzy grupami</p> <p>▪ Autorzy przeglądu odnotowali, że w żadnym z badań oceniających potrójną terapię nie odnotowano przypadku zgonu (dowody wysokiej jakości, pozostałe dowody uznano za umiarkowanej jakości)</p> |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|------------------|--|---|
| | <p>Uwzględniono opublikowane i nieopublikowane badania, bez względu na język, rok publikacji lub status publikacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Oceniana interwencja</u>: modulatory CFTR, w porównaniu do placebo lub innych interwencji ▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy (bez względu na wiek) z mukowiscydozą, potwierdzoną obecnością mutacji genetycznej (w tym przynajmniej 1 drugiej klasy) lub dodatnim wynikiem testu chlorkowego w pocie z obecnością objawów klinicznych ▪ <u>Punkty końcowe</u>: przeżycie całkowite, jakość życia, pomiary czynności płuc, ocena bezpieczeństwa ▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT w układzie równoległym (wykluczono badania pseudo-randomizowane oraz badania w układzie krzyżowym [cross-over]) | | <p>wynikami ekstrahowanymi w ramach niniejszej analizy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W ocenie terapii ELX 200 mg/TEZ 100 mg/IVA 150 mg vs PBO/TEZ/IVA u pacjentów z genotypem F/F wykorzystano dane z badań <i>Keating 2018</i> oraz <i>Heijerman 2019</i>, uzyskano następujące wyniki metaanaliz obu tych prób: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmiana CFQ-R (domena oddechowa) w okresie do 1 miesiąca: MD = 17,78 (95% CI: 12,90; 22,66) ○ Zmiany stężenia chlorków w pocie do 1 miesiąca: MD = -44,32 (95% CI: -48,80; -39,84) ○ Przynajmniej 1 AEs: OR = 0,94 (95% CI: 0,46; 1,96) ○ Umiarkowane AEs: OR = 0,94 (95% CI: 0,39; 2,26) ○ Ciężkie (<i>severe</i>) AEs: OR = 0,19 (95% CI 0,02; 1,92) ○ Kaszel: OR = 2,67 (95% CI: 0,90; 7,93) ○ Zapalenie śluzówki nosa i gardła: OR = 1,25 (95% CI: 0,29; 5,33) ○ Ból głowy: OR = 0,48 (95% CI: 0,12; 1,88) ○ Krwioplucie: OR = 0,63 (95% CI: 0,17; 2,34) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potrójna terapia istotnie poprawiała jakość życia pacjentów i parametry spirometryczne zarówno względem placebo (populacja F/MF), jak i względem terapii dwulekowej (populacja F/F) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--------------------|------------------|---|---------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Ból gardła: OR = 2,51 (95% CI: 0,44; 14,37) ○ Wyniki prezentowane dla pozostałych punktów końcowych pochodziły z pojedynczych badań (<i>Keating 2018, Heijerman 2019</i>) były ekstrahowane z dostępnych publikacji i zgodne z wynikami ekstrahowanymi w ramach niniejszej analizy | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 1 lutego 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 686 trafień: 128 w Pubmed, 465 Embase oraz 93 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 144 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 542 pozycje, spośród których 525 wykluczono na tym etapie – 9 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 180 było doniesieniami konferencyjnymi, a 231 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 97 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 5 oceniało niewłaściwą interwencję, a 3 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 17 publikacji, spośród których 6 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 3 przedstawiały badania o nieprawidłowej metodyce, w 1 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 2 była oceniana nieodpowiednia populacja. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

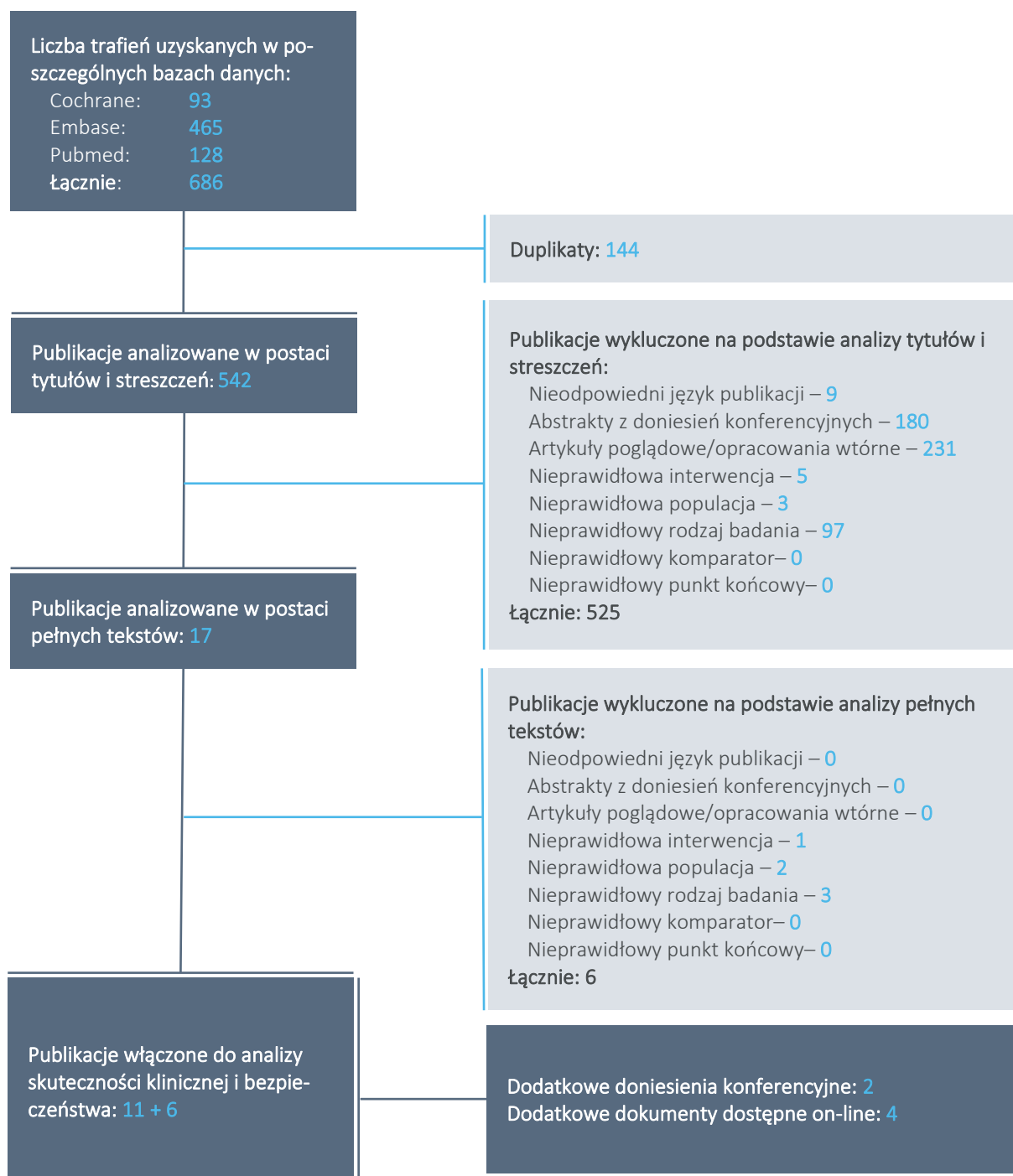
Do raportu włączono więc 11 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz dodatkowo: 2 abstrakty konferencyjne i 4 dokumenty dostępne on-line, opisujące badania w których bezpośrednio porównano terapię trójlekową z SoC w populacji chorych z genotypem F/MF, a także próby umożliwiające wykonanie porównania pośredniego tych schematów w populacji o genotypie F/F (z uwagi na brak badań bezpośrednio oceniających takie porównanie), a także badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym:

- 1 badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PBO+SoC w populacji F/MF: *Middleton 2019* (publikacja główna *Middleton 2019*, doniesienie konferencyjne *Fajac 2020* [ocena jakości życia] i publikacja *Griese 2020*, prezentująca wyniki fazy wydłużonej tej próby);
- 2 badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F (wykorzystane w porównaniu pośrednim): *Heijerman 2019* (publikacja główna *Heijerman 2019*, doniesienie konferencyjne *Majoor 2020* [ocena jakości życia] i publikacja *Griese 2020*, prezentująca wyniki fazy wydłużonej tej próby) oraz *VX18-445-109* (zidentyfikowane poza główną strategią wyszukiwania; próba została zakończona, ale wyniki nie zostały jeszcze oficjalnie opublikowane – szczegóły dotyczące metodyki tej próby oraz wyniki

zaczepnięto z dokumentu agencji HAS [HAS 2020] oraz z danych dostępnych w portalu clinicaltrials.gov [CT 2021] oraz clinicaltrialsregister.eu [CTREU 2021]);

- 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC (w populacji F/MF) oraz z terapią dwuskładnikową TEZ/IVA+SoC (w populacji F/F – podgrupa wykorzystana w porównaniu pośrednim): *Keating 2018*;
- 4 badania rzeczywistej praktyki klinicznej:
 - *DiMango 2020* (opisane w publikacjach *DiMango 2020*, *DiMango 2021*), przedstawiające wyniki prospektywnej oceny kohorty chorych z mukowiscydozą w jednym ośrodku badawczym (Uniwersytet Columbia);
 - *Douglas 2020*, przedstawiające wyniki retrospektywnej oceny kohorty chorych z mukowiscydozą w jednym ośrodku badawczym (Uniwersytet Pensylwania);
 - *O’Shea 2020*, opisujące wyniki oceny analizowanej interwencji w kohorcie 14 chorych z mukowiscydozą oraz ciężką chorobą płuc;
 - *CFFPR 2020* (zidentyfikowane poza główną strategią wyszukiwania), które było badaniem rejestrowym prowadzonym w USA, którego wyniki zaczerpnięto z dokumentu opublikowanego przez agencję EMA na potrzeby procesu rejestracji (*EPAR Kaftrio 2020*);
- 3 badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii TEZ/IVA+SoC z PBO+SoC w populacji F/F (wykorzystane w porównaniu pośrednim): *Donaldson 2018*, *Schwarz 2020* i *EVOLVE* (publikacja *Taylor-Cousar 2017*).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo +SoC; populacja heterozygot F/MF – porównanie bezpośrednie

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania z randomizacją, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia skojarzonego eleksakaftor + tezakaftor + iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) w odniesieniu do terapii standardowej (PBO+SoC, z ang. *standard of care*) u pacjentów z mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF): *Middleton 2019* (publikacja *Middleton 2019* i doniesienie konferencyjne *Fajac 2020*) i *Keating 2018* (publikacja *Keating 2018*). W badaniu *Keating 2018* uwzględniono także chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F, w której ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównywano z PBO+TEZ/IVA+SoC), jednak szczegółowe informacje o tej populacji, jak i wynikach w niej uzyskanych przedstawiono w załączniku i opisie porównania pośredniego. Ponadto w próbie tej zamieszczono także rezultaty dla dodatkowego ramienia przedstawiającego ocenę skojarzonej terapii eleksakaftoru, tezakaftoru i nowego leku o nazwie kodowej VX-561, która jednak nie była przedmiotem niniejszej analizy, więc nie została zaprezentowana w raporcie.

W badaniu *Middleton 2019* mutację minimalnej funkcji zdefiniowano jako co najmniej 1 z następujących kryteriów: (1) brak biologicznego prawdopodobieństwa translacji białka (genetyczna sekwencja wskazuje na całkowity brak białka CFTR) lub (2) wyniki badań *in vitro* wskazują na brak reakcji na tezakaftor, iwakaftor lub tezakaftor/iwakaftor oraz istnieją dowody klinicznej istotności (*clinical severity*) na podstawie badań populacyjnych (jak raportowano w dużych rejestrach chorych). Mutacje minimalnej funkcji definiowane na podstawie badań *in vitro* spełniały następujące kryteria: wyjściowy transport jonów chlorkowych jest < 10% wartości dla CFTR typu dzikiego i wzrost transportu jonów chlorkowych o < 10% ponad wartość początkową po zastosowaniu tezakaftoru, iwakaftoru lub tezakaftoru/iwakaftoru. U chorych z takimi mutacjami (MF) na jednym z alleli i mutacją F508del na drugim definiowano istotność kliniczną choroby (*clinical severity*) jako średnie stężenie chlorków w pocie > 86 mmol/l i częstość występowania niewydolności trzustki u > 50% chorych z daną mutacją. Podobną definicję zastosowano w próbie *Keating 2018*, gdzie mutację minimalnej funkcji zdefiniowano jako prowadzącą do minimalnej funkcji białka CFTR i/lub braku prawdopodobieństwa odpowiedzi na tezakaftor i/lub iwakaftor. Mutacje takie definiowano na podstawie 3 możliwości: (1) biologiczne prawdopodobieństwo występowania odpowiedniej mutacji (klasa mutacji); (2) dowody na istotność kliniczną (*clinical severity*) na podstawie danych

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

populacyjnych (z rejestru chorych): średnie stężenie chlorków w pocie > 86 mmol/l i częstość występowania niewydolności trzustki u > 50% chorych z daną mutacją (zaznaczono, że kryteria istotności klinicznej nie miały zastosowania do pojedynczych pacjentów, ale zostały wykorzystane do sklasyfikowania statusu mutacji na poziomie populacyjnym); (3) wyniki badań *in vitro* wskazujące na wyjściowy transport jonów chlorkowych < 10% wartości dla CFTR typu dzikiego (mutacje minimalnej funkcji) i transportu jonów chlorkowych o < 10% wartości dla CFTR typu dzikiego po dodaniu tezaftoru i/lub iwakaftoru (mutacje bez odpowiedzi [*nonresponsive*]).

Badanie *Middleton 2019* było próbą III fazy, natomiast badanie *Keating 2018* II fazy. Oba z nich były wieloośrodkowe i prowadzone z zastosowaniem podwójnego zaślepienia. Znacznie większą liczebnościowo próbą było badanie *Middleton 2019*, w którym uwzględniono łącznie 403 pacjentów – w próbie *Keating 2018* w populacji F/MF znalazło się tylko 33 chorych. W pierwszej z wymienionych prób znacznie dłuższy był również czas leczenia, który wyniósł 24 tygodnie – w próbie *Keating 2018* chorzy byli leczeni maksymalnie przez 4 tygodnie.

W przypadku obu badań głównym punktem końcowym była ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) po 4 tygodniach leczenia. Wskazać trzeba, że wyniki głównego punktu końcowego w próbie *Middleton 2019* określono w publikacji jako wynik analizy *interim*. Jednak jak wyjaśnili badacze, z uwagi na szybką rekrutację możliwe było przeprowadzenie wspomnianej analizy w całej populacji badania, a nie, jak planowano, w subpopulacji chorych o wielkości co najmniej najwcześniej włączonych 140 pacjentów, posiadających wyniki oceny w 4 tygodniu.

Badania były sponsorowane przez firmę *Vertex Pharmaceuticals*. Najważniejsze cechy metodyki włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).

| Badanie | Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOT-MIT/ punktacja Jadad | Okres obserwacji | Ocena mocy badania | Liczebność grup (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC) | Typ analiz | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---|--------------------|---------------------------------------|--|--------------------|---|--|--|-------------------------------|
| Middleton 2019 [NCT03525444, VX17-445-102] (<i>Middleton 2019, Fajac 2020</i>) | <i>superiority</i> | IIA 5/5 (R: 2, B: 2, W: 1) | 4 tyg. skryningu, 24 tyg. leczenia oraz 4 tyg. obserwacji w ramach oceny | tak | Populacja oceny skuteczności: 200 vs 203 Populacja oceny bezpieczeństwa: 202 vs 201 [^] | analiza skuteczności: populacja mITT* analiza bezpieczeństwa: mITT* | wieloośrodkowe (115 ośrodków w 13 krajach) | <i>Vertex Pharmaceuticals</i> |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad | Okres obserwacji | Ocena mocy badania | Liczebność grup (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC) | Typ analiz | Liczba ośrodków | Sponsor |
|--|--------------------|---------------------------------------|--|--------------------|--|--|-----------------|-------------------------------------|
| | | | bezpieczeństwa) | | | | | |
| Keating 2018 [NCT03227471, VX16-445-001] (Keating 2018) | <i>superiority</i> | IIA 5/5 (R: 2, B: 2, W: 1) | 4 tyg. leczenia + 4 tyg. wymywania + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | tak | Populacja oceny skuteczności: 21 vs 12 Populacja oceny bezpieczeństwa: 21 vs 12 | analiza skuteczności: mITT* analiza bezpieczeństwa: mITT* | wieloośrodkowe | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |

* analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia;

^ dwóch pacjentów przydzielonych w wyniku randomizacji do grupy PBO+SoC otrzymało co najmniej jedną dawkę ELX/TEZ/IVA lub IVA z powodu błędu, więc zostali włączeni w ocenie bezpieczeństwa do grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

W próbie *Middleton 2019* randomizację w stosunku 1:1 do wyróżnionych grup przeprowadzono przy użyciu bloków permutacyjnych, ze stratyfikacją ze względu na wartość ppFEV1 w momencie skryningu (< 70% i ≥ 70%), wiek w momencie skryningu (< 18 lat vs ≥ 18 lat) oraz płeć. Z kolei w próbie *Keating 2018* podczas randomizacji zastosowano stratyfikację z uwagi na wartość ppFEV1 (< 70% i ≥ 70%; nie objęła ona pierwszych 10 pacjentów z populacji F/MF). W obu próbach w celu przypisania pacjentów do leczenia wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS, z ang. *interactive web response system*). Listy randomizacyjne zostały przygotowane przez firmę *Vertex Biometrics*.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzoną w obu badaniach planowano przeprowadzić w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia (mITT). Jednak w próbie *Middleton 2019* w wyniku błędu dwóch pacjentów przydzielonych w wyniku randomizacji do grupy PBO+SoC otrzymało co najmniej jedną dawkę ELX/TEZ/IVA lub IVA, więc zostali oni uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

W obu próbach przeprowadzono oszacowanie wielkości próby. W badaniu *Middleton 2019* oszacowano, że przy założeniu odsetka utraty pacjentów z badania na poziomie 5% w 4 tygodniu i wewnątrzgrupowego odchylenia standardowego wynoszącego 7 p.p., włączenie do analizy wstępnej 70 pacjentów do każdej z grup zapewniłoby około 98% moc statystyczną do wykrycia różnicy między grupami na poziomie 5 p.p. dla oceny średniej bezwzględnej zmiany ppFEV1 w 4 tyg. z wykorzystaniem dwustronnego testu t dwóch prób przy poziomie istotności wynoszącym 0,044. Natomiast w próbie *Keating 2018* wskazano, że uwzględnienie przynajmniej 18 chorych w każdej z analizowanych grup pozwoli z mocą statystyczną 90% wykryć zmianę od wartości wyjściowej należnej wartości FEV1 rzędu 7 punktów procentowych.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

W próbie *Middleton 2019* w wyniku randomizacji do grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC przydzielono 201 pacjentów, a do grupy PBO+SoC 204 chorych. Z tego co najmniej jedną dawkę leczenia otrzymało odpowiednio 200 (99,5%) i 203 pacjentów (99,5%). W grupie PBO+SoC żaden z pacjentów nie przerwał przedwcześnie leczenia, natomiast w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC przedwcześnie terapię zakończyło 3 (1,5%) chorych. Z kolei w badaniu *Keating 2018* w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w której stosowano dawkę 200 mg eleksakaftoru, jak i w grupie PBO+SoC, wszyscy chorzy otrzymali przypisane leczenie i je ukończyli. Informacje na temat przepływu chorych w analizowanych badaniach zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).

| Badanie | Opis przepływu chorych |
|-----------------------|--|
| <i>Middleton 2019</i> | W badaniu łącznie randomizacji poddano 405 chorych – 201 przydzielono do grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a 204 chorych do grupy PBO+SoC. Z tego co najmniej jedną dawkę leczenia otrzymało odpowiednio 200 (99,5%) i 203 pacjentów (99,5%). W grupie PBO+SoC żaden z pacjentów nie przerwał przedwcześnie leczenia, natomiast w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC przedwcześnie terapię zakończyło 3 (1,5%) chorych (1 z uwagi na zajście w ciążę i 2 z powodu AEs). W grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC pełny okres terapii ukończyło 197 (98%) chorych, a w grupie PBO+SoC 203 (99,5%) pacjentów. |
| <i>Keating 2018</i> | W obrębie populacji F/MF, ocenie poddano 65 chorych i zostali oni poddani randomizacji do 3 grup interwencji: ELX50/TEZ/IVA+IVA+SoC (n = 10), ELX100/TEZ/IVA+IVA+SoC (n = 22) oraz ELX200/TEZ/IVA+IVA+SoC (n = 21) oraz do grupy PBO+SoC (n = 12). Wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymywali przypisaną dawkę leku. W grupie ELX200/TEZ/IVA+IVA+SoC (opisana w niniejszej analizie) wszyscy chorzy ukończyli 4 tygodnie leczenia, podobnie jak w grupie PBO+SoC |

Pod względem zastosowanej metodyki oba badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością i uzyskały 5 punktów (na 5 możliwych) w skali Jadad – było to spowodowane tym, że stanowiły one próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem utrzymywanym przy pomocy placebo oraz przedstawiono w nich dokładnie informacje o przepływie chorych w trakcie badania. Dodatkowo, w analizowanych badaniach oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych przy użyciu narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (Sterne 2019, Higgins 2020). Wyniki tej oceny podsumowano skrótowo w tabeli poniżej - pełna ocena została przedstawiona w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 9. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).

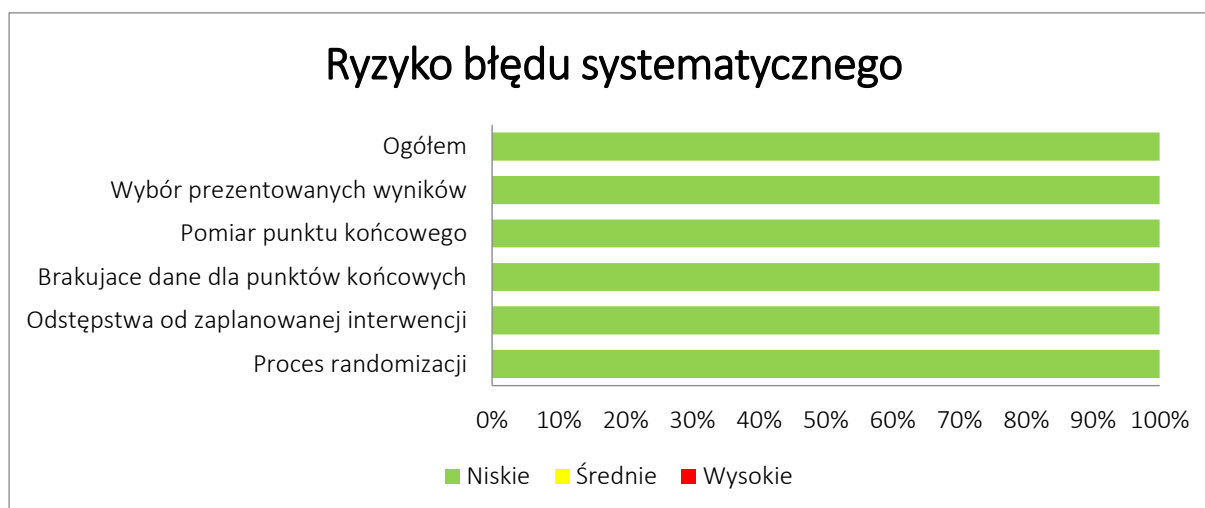
| Punkt końcowy | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem |
|--|---------------------|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------|
| <i>Middleton 2019</i> | | | | | | |
| Ocena CFQ-R – domena oddechowa | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana BMI | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana masy ciała | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zaostrzenia płucne | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| AEs ogółem | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| <i>Keating 2018</i> | | | | | | |
| Ocena CFQ-R – domena oddechowa | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| FEV1 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zaostrzenia płucne | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| AEs ogółem | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |

Oba analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z randomizacją, w których randomizację przeprowadzono przy pomocy IWRS. W próbie *Middleton 2019* w procesie randomizacji wykorzystano bloki permutacyjne oraz stratyfikację ze względu na wartość ppFEV1 w momencie skryningu (< 70% i ≥ 70%), wiek w momencie skryningu (< 18 lat vs ≥ 18 lat) oraz płeć, a w badaniu *Keating 2018* podczas randomizacji zastosowano stratyfikację z uwagi na wartość ppFEV1 (< 70% i ≥ 70%). Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. W obu badaniach założono co prawda, że ocena skuteczności klinicznej będzie prowadzona wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia, ale w próbie *Middleton 2019* terapię otrzymało 99,5% chorych w obu wyróżnionych grupach, a w badaniu *Keating 2018* wszyscy chorzy. Odpowiednio większość pacjentów w próbie *Middleton 2019* ukończyła zaplanowany okres leczenia (98,8%) i wszyscy pacjenci z drugiego analizowanego badania oraz nie obserwowano, by wyniki prezentowano dla mniejszej niż zadeklarowana liczby osób (dla wszystkich rozpatrywanych punktów

końcowych), więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla danego punktu końcowego również oceniono jako niskie. Punkty końcowe oceniane w próbach były oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych, więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie. Dotyczyło to również subiektywnego punktu końcowego, jakim była ocena jakości życia wykonana przy pomocy kwestionariusza CFQ-R – ocenę przeprowadzono w liczbowo takiej samej populacji jak w przypadku pozostałych punktów końcowych, a podwójne zaślepienie zmniejszało ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w tym zakresie. Również dla każdego z prezentowanych punktów końcowych uznano za niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego wynikające z wybiórczego prezentowania wyników.

Na wykresie poniżej podsumowano graficznie wynik oceny ryzyka błędu systematycznego dla obu uwzględnionych prób.

Wykres 2. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W obu analizowanych próbach włączono pacjentów z ustabilizowaną mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (w próbie *Keating 2018* uwzględniono także chorych, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR, jednak szczegółowe informacje o tej populacji, jak i wynikach w niej uzyskanych przedstawiono w rozdziale dotyczącym przeprowadzonego porównania pośredniego). W próbie *Middleton 2019*

uwzględniono chorych w wieku ≥ 12 lat, a w badaniu *Keating 2018* tylko pacjentów dorosłych. W badaniach wymagano, aby czynność układu oddechowego wyrażona w ppFEV1 była $\geq 40\%$ i $\leq 90\%$. Zarówno w badaniu *Middleton 2019*, jak i *Keating 2018* konieczne było wyrażenie przez chorych zgody na udział w badaniu oraz ich gotowość do realizacji wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur oraz pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy.

Z badania wykluczały pacjentów nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, w tym stężenie hemoglobiny < 10 g/dl czy aktywność ALT, AST i GGTP $\geq 3 \times$ GGN oraz choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta, które w ocenie lekarzy mogą zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, na przykład klinicznie istotna marskość wątroby w wywiadzie, przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny czy nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków. Dodatkowo w badaniu *Keating 2018* z udziału w próbie pacjentów dyskwalifikowały obecne czynniki ryzyka wystąpienia choroby *Torsade de Pointes*, hemoliza w wywiadzie czy niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Do obu prób nie włączano także pacjentów z ostrymi zakażeniami dróg oddechowych, zaostrzeniami objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu, z zakażeniami płucnymi patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc oraz ostrymi schorzeniami niezwiązanymi z mukowiscydozą, które wystąpiły w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w próbie. Kryterium wykluczenia stanowił również udział w innych badaniach klinicznych – w badaniu *Middleton 2019* dotyczącym jakiegokolwiek leku w fazie badań w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania tego leku, a w próbie *Keating 2018* dotyczącym eksperymentalnego leku innego niż modulatory CFTR w ciągu ostatnich 28 dni oraz ciąży lub karmienie piersią. Z udziału w próbie *Middleton 2019* dyskwalifikowało chorych także stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu oraz pełnienie funkcji związanej z przeprowadzeniem badania (przez chorego lub spokrewnioną z nim osobę).

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).

| Kategoria | <i>Middleton 2019</i> | <i>Keating 2018</i> |
|---|--|--|
| Kryteria włączenia | | |
| Kryteria związane z jednostką chorobową | <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy Ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza Genotyp F508del-MF (układ heterozygotyczny, F/MF) | <ul style="list-style-type: none"> Ustabilizowana mukowiscydoza Homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> lub heterozygoty F508del i mutacja minimalnej funkcji (F/MF) |
| Czynność układu oddechowego | <ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ podczas skryningu | <ul style="list-style-type: none"> ppFEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ |
| Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem | <ul style="list-style-type: none"> Nie sprecyzowano | <ul style="list-style-type: none"> Nie sprecyzowano |
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy, którą zdefiniowano jako obecny schemat leczenia, przy którym chorzy byli obserwowani przez co najmniej 28 dni przed wizytą 1 dnia badania | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Masa ciała ≥ 35 kg Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur Gotowość pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy |
| Kryteria wykluczenia | | |
| Kryteria związane z jednostką chorobową | <ul style="list-style-type: none"> Nie sprecyzowano | <ul style="list-style-type: none"> Nie sprecyzowano |
| Kryteria związane ze stanem pacjenta | <ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina < 10 g/dl Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN Aktywność ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat | <ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina < 10 g/dl Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN Wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² |
| Kryteria związane z chorobami współistniejącymi | <ul style="list-style-type: none"> Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta, które w ocenie lekarzy mogą zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia wrotnego Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka | <ul style="list-style-type: none"> Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta, które mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta Klinicznie istotna marskość wątroby w wywiadzie Hemoliza w wywiadzie Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków Obecne czynniki ryzyka wystąpienia choroby <i>Torsade de Pointes</i> Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria | Middleton 2019 | Keating 2018 |
|--|--|--|
| | podstawnokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i> w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat) | |
| Kryteria związane z wcześniejszymi chorobami | <ul style="list-style-type: none"> Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) Ostre schorzenia niezwiązane z mukowiscydozą (np. nieżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> Zakażenia dróg oddechowych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) Ostre schorzenia niezwiązane z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniu Odstęp QTc > 450 ms w momencie skryningu |
| Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem | <ul style="list-style-type: none"> Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku w fazie badań w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leku innego niż modulatory CFTR, w ciągu ostatnich 28 dni |
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii analizowanych w badaniu W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania lub której bliska osoba pełniła taką funkcję | <ul style="list-style-type: none"> Ciąża lub karmienie piersią |

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018*. W obu próbach podkreślono, że charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).

| Kryterium | Middleton 2019 | | Keating 2018 (populacja F/MF) | |
|--|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 200) | PBO+SoC (N = 203) | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 21) | PBO+SoC (N = 12) |
| Liczba kobiet (%) | 96 (48,0%) | 98 (48,3%) | 11 (52,4%)* | 2 (16,7%)* |
| Średni wiek (SD) [lata] | 25,6 (9,7) | 26,8 (11,3) | 33,3 (10,3) | 29,7 (7,5) |
| Średni ppFEV1 (SD) [%] | 61,6 (15,0) | 61,3 (15,5) | 59,4 (18,0) | 59,0 (14,9) |
| Średnie BMI (SD) | 21,49 (3,07) | 21,31 (3,14) | 22,1 (1,7) ^α | 22,9 (2,9) ^α |
| Stężenie chlorków w pocie (SD) [mmol/l] | 102,3 (11,9) | 102,9 (9,8) | 103,9 (9,7) | 103,1 (8,2) |
| Ocena w CFQ-R – domena oddechowa (SD) | 68,3 (16,9) | 70,0 (17,8) | 61,1 (17,5) | 57,4 (14,1) |
| Dodatni wynik w kierunku <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w ciągu ostatnich 2 lat | 150 (75,0%) ^β | 142 (70,0%) ^β | 19 (90,5%) ^α | 10 (83,3%) ^α |
| Kategoria wiekowa | | | | |
| 12 do < 18 lat | 56 (28,0%) | 60 (29,6%) | bd. | bd. |
| ≥ 18 lat | 144 (72,0%) | 143 (70,4%) | | |
| Region geograficzny | | | | |
| Północna Ameryka | 118 (59,0%) | 120 (59,1%) | bd. | bd. |
| Europa lub Australia | 82 (41,0%) | 83 (40,9%) | | |
| Kategorie ppFEV1^α | | | | |
| < 40% [^] | 18 (9,0%) | 16 (7,9%) | 4 (19,0%) | 2 (16,7%) |
| 40% do < 70% | 114 (57,0%) | 120 (59,1%) | 11 (52,4%) | 7 (58,3%) |
| 70% do ≤ 90% | 66 (33,0%) | 62 (30,5%) | 5 (23,8%) | 3 (25,0%) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kryterium | Middleton 2019 | | Keating 2018 (populacja F/MF) | |
|--|----------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------|
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 200) | PBO+SoC (N = 203) | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 21) | PBO+SoC (N = 12) |
| > 90% | 2 (1,0%) | 5 (2,5%) | 1 (4,8%) | 0 (0%) |
| Wcześniej stosowane leki^{αβ} | | | | |
| Dornaza alfa | 162 (81,0%) | 164 (80,8%) | 11 (52,4%) | 10 (83,3%) |
| Azytromycyna | 110 (55,0%) | 114 (56,2%) | bd. | bd. |
| Wziewne antybiotyki | 118 (59,0%) | 132 (65,0%) | 13 (61,9%) | 9 (75,0%) |
| Wziewne leki rozszerzające oskrzela | 187 (93,5%) | 191 (94,1%) | 20 (95,2%) | 11 (91,7%) |
| Leki rozszerzające oskrzela | bd. | bd. | 20 (95,2%) | 11 (91,7%) |
| Wziewny hipertoniczny roztwór soli | 147 (73,5%) | 127 (62,6%) | 10 (47,6%) | 7 (58,3%) |
| Wziewne kortykosteroidy | 120 (60,0%) | 119 (58,6%) | 10 (47,6%) | 9 (75,0%) |
| Terapia modulatorem CFTR | bd. | bd. | 19 (90,5%) | 10 (83,3%) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ chociaż wyjściowo wymagano ppFEV1 ≥ 40% to u niektórych chorych nastąpił spadek tej wartości < 40%;

α dane z suplementu do publikacji *Keating 2018*;

β dane z suplementu do publikacji *Middleton 2019*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

W obu analizowanych badaniach w większości grup stosunek płci był równy około 1:1 – wyjątek stanowiła jedynie grupa PBO+SoC z próby *Keating 2018*, która jednak była najmniej liczna spośród wszystkich analizowanych ($n = 12$) – odsetek kobiet wyniósł w niej 16,7%. W badaniu *Middleton 2019* średni wiek chorych wynosił 25,6 lat w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 26,8 lat w grupie PBO+SoC. Nieco starsi byli pacjenci z próby *Keating 2018* – w grupie terapii skojarzonej średni wiek wyniósł 33,3 lat, a w grupie kontrolnej 29,7 lat. Wynika to z faktu, że w próbie *Keating 2018* włączano tylko dorosłych chorych, a w badaniu *Middleton 2019* także pacjentów w wieku 12-18 lat, którzy stanowili około 29% analizowanej populacji. Zbliżone między analizowanymi badaniami były średnie wartości ppFEV1, które wynosiły około 61-62% w badaniu *Middleton 2019* i około 59% w próbie *Keating 2018*, średnie wartości BMI, wynoszące odpowiednio około 21-22 kg/m² i 22-23 kg/m² oraz średnie stężenie jonów chlorkowych w pocie, które wynosiło odpowiednio około 102-103 mmol/l i 103-104 mmol/l. Zarówno w badaniu *Middleton 2019*, jak i próbie *Keating 2018* największy odsetek pacjentów miał wyjściowe ppFEV1 w zakresie od 40% do < 70%, odpowiednio 58,1% i 54,5%. Pacjentów z próby *Middleton 2019* cechowała wyższa punktacja w domenie oddechowej CFQ-R, wynosząca 68,3 i 70,0 odpowiednio w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i PBO+SoC, podczas, gdy w tych samych grupach w badaniu *Keating 2018* wynosiła ona 61,1 i 57,4. Z kolei większy odsetek chorych z badania *Keating 2018* miał w ciągu ostatnich 2 lat dodatni wynik w kierunku *Pseudomonas aeruginosa* w porównaniu do pacjentów z próby *Middleton 2019*, odpowiednio 87,9% vs 72,5%. Biorąc pod uwagę wcześniej stosowane leki, pacjenci z badania *Middleton 2019* najczęściej stosowali wziewne leki rozszerzające oskrzela (93,8%), dornazę alfa (80,9%) i wziewny hipertoniczny roztwór soli (68%), natomiast chorzy z próby *Keating 2018* leki rozszerzające oskrzela (93,9%), terapię modulatorem CFTR (87,9%) oraz wziewne antybiotyki (66,7%).

5.2.3 Zgodność populacji badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* (populacja F/MF) z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W poniższej tabeli z kryteriami włączenia i wykluczenia z proponowanego w ramach niniejszego raportu programu lekowego zestawiono główne kryteria selekcji z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* (populacja F/MF).

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).

| Kategoria | Kryteria w proponowanym programie lekowym | Kryteria w badaniu <i>Middleton 2019</i> | Kryteria w badaniu <i>Keating 2018</i> | Komentarz |
|---------------------------|---|---|--|------------|
| Kryteria włączenia | | | | |
| Jednostka chorobowa | [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ genotyp F508del-MF (układ heterozygotyczny, F/MF) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ mukowiscydoza ▪ układ heterozygotyczny (F/MF)^ | [REDACTED] |
| Inne^^ | [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat ▪ ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza ▪ ppFEV1 ≥40% do ≤90% | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ ustabilizowana mukowiscydoza ▪ ppFEV1 ≥40% do ≤90% | [REDACTED] |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria | Kryteria w proponowanym programie lekowym | Kryteria w badaniu <i>Mid-dleton 2019</i> | Kryteria w badaniu <i>Keating 2018</i> | Komentarz |
|-----------------------------|---|--|--|------------|
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| Kryteria wykluczenia | | | | |
| Ogółem | [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ aktywność ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN ▪ klinicznie istotna marskość wątroby z lub | <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN | [REDACTED] |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria | Kryteria w proponowanym programie lekowym | Kryteria w badaniu <i>Middleton 2019</i> | Kryteria w badaniu <i>Keating 2018</i> | Komentarz |
|-----------|---|--|---|------------|
| | [REDACTED] | bez nadciśnienia wrotnego | <ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotna marskość wątroby w wywiadzie | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | | | [REDACTED] |

[^] populacja analizowana w niniejszym rozdziale (F/MF);

^{^^}

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obu analizowanych badaniach interwencją stanowił eleksakaftor w dawce 200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakafctorem 100 mg podawanym raz dziennie oraz z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin (w próbie *Keating 2018* eleksakaftor w populacji F/MF mógł być podawany jeszcze w dawce 50 i 100 mg, ale nie były to schematy zgodne z obecnie zalecanym dawkowaniem). W próbie *Middleton 2019* zastosowano tabletkę trójskładnikową ELX/TEZ/IVA, podczas gdy w badaniu *Keating 2018* schemat trójlekowy uzyskano przy pomocy osobnych tabletek – różnice te nie powinny mieć wpływu na wyniki tych badań, gdyż w każdym z nich lek podawano w takiej samej postaci (tabletki doustne) i w takiej samej sumarycznej dziennej dawce poszczególnych składników, a więc forma podania

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafctorem/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

mogła mieć jedynie znaczenie praktyczne. W próbie *Middleton 2019* maksymalnie terapia trwała 24 tygodnie, a w badaniu *Keating 2018* 4 tygodnie.

Grupę kontrolną (PBO+SoC) stanowiło placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (szczegółowe informacje prezentuje kolejna tabela), które, podobnie jak ELX/TEZ/IVA+IVA, dodano do terapii standardowej (SoC) w kierunku mukowiscydozy stosowanej już przez pacjentów. W próbach sprecyzowano dokładnie wymogi odnośnie do wcześniejszego leczenia – pacjenci musieli mieć ustabilizowane schematy dodatkowych leków (lub suplementów w badaniu *Keating 2018*) od dnia 28 przed pierwszą wizytą w ramach badania (w próbie *Keating 2018* koniec tego okresu zdefiniowano jako ostatnią wizytę związaną z oceną bezpieczeństwa). Przez ustabilizowany schemat leczenia rozumiano leczenie bez zmian w ciągu 28 dni przed pierwszą wizytą w ramach badania. Chorzy nie mogli rozpoczynać nowego, długoterminowego leczenia w okresie od 28 dni przed pierwszą wizytą w ramach badania do: ostatniej wizyty związanej z oceną bezpieczeństwa w próbie *Keating 2018* lub zakończenia udziału w badaniu *Middleton 2019*, chyba że uzyskali zgodę badaczy na rozpoczęcie takiej terapii. Stosowano następujące wytyczne odnośnie do ustabilizowanych schematów wcześniej otrzymywanych terapii:

- Chorzy stosujący codziennie wziewną tobramycynę lub inne, stosowane przewlekle, wziewne antybiotyki, powinni pozostać na ustalonym dawkowaniu tych leków w trakcie badania;
- Pacjenci stosujący wziewne antybiotyki w cyklach leczenia powinni pozostać na ustalonym wcześniej schemacie, przy czym czas podania pierwszej dawki ocenianego w ramach badania leczenia powinien być jak najbliższy pierwszemu dniu cyklu podawania antybiotyków (różnica nie większa niż ± 3 dni);
- Chorzy stosujący naprzemiennie 2 różne wziewne antybiotyki również powinni kontynuować ten schemat leczenia i czas podania pierwszej dawki leku ocenianego w ramach badania powinien wypadać jak najbliżej pierwszego dnia jednego z cykli tych antybiotyków (± 3 dni);

Ponadto pacjenci mogli otrzymywać prednizon (lub prednizolon w próbie *Middleton 2019*) do 10 mg/dzień (lub równoważnego dawkowania w badaniu *Keating 2018*) przewlekle, lub prednizon 60 mg raz dziennie do 5 dni (w badaniu *Keating 2018* sprecyzowano, że takie leczenie nie wymagało konieczności uzyskania wcześniejszej zgody osoby monitorującej badanie). Podano także, że użycie leków rozszerzających oskrzela powinno być dokumentowane w trakcie badania, a chorzy stosujący taką terapię powinni mieć wykonywane badania spirometryczne według odpowiednich zaleceń.

Podsumowanie dotyczące procedur stosowanych w obu analizowanych próbach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018* (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF).

| Badanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC |
|-----------------------|--|--|
| <i>Middleton 2019</i> | Eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg i iwakaftorem 150 mg (dawki uzyskiwano przez podanie dwóch tabletek trójskładnikowych rano) + iwakaftor 150 mg podawanym wieczorem jako jedna tabletkę – leczenie skojarzone dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy; terapia trwała maksymalnie 24 tygodnie | Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (w celu utrzymania zaślepienia rano podawano 2 tabletki placebo dopasowane do tabletki trójskładnikowej oraz wieczorem jedną tabletkę placebo dopasowaną do tabletki iwakaftoru), które dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy |
| <i>Keating 2018</i> | Eleksakaftor 50, 100 lub 200 mg (trzy osobne ramiona badania [^]) podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie, oraz z izakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin – leczenie skojarzone dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy; terapia trwała maksymalnie 4 tygodnie | Placebo (potrójne) dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, które dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy |

[^] z uwagi na fakt, że obecnie zalecanym dawkowaniem dla eleksakaftoru jest 200 mg, tylko to ramię zostało przedstawione w analizie, natomiast wyników dla pozostałych dwóch ramion nie przedstawiano.

5.4 Skuteczność kliniczna

W obu analizowanych próbach ocenę skuteczność przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanej lekczenia. Tabela zamieszczona poniżej przedstawia definicje punktów końcowych w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018* – zaprezentowano w niej także określenie ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE.

Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego.

| Punkt końcowy | Definicja | Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID) | Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2021) |
|--|--|--|--|
| Zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>) | Zmiana wyniku punktowego domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R w okresie leczenia Szczegółowe informacje odnośnie do skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy | Zmiana wyniku o ≥ 4 punkty (<i>Quittner 2009</i>) | AOTMIT: Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia GRADE: Krytyczny Uzasadnienie: Mukowiscydoza jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych |
| Zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) | Zmiana w punktach procentowych wartości FEV1 należnej dla danej płci, wieku i wzrostu w okresie leczenia Oceniono też względną zmianę | Nie ustalono† | AOTMIT: Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego GRADE: Krytyczny Uzasadnienie: |
| Zmiana wartości FEV1 | Zmiana wartości FEV1 w okresie leczenia Oceniano zarówno bezwzględną (w litrach), jak i względną (w %) zmianę | bd. | <ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. przewlekłych, postępujących zmian w układzie oddechowym; niewydolność oddechowa stanowi główną przyczynę zgonu chorych na mukowiscydozę • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej) • parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej • punkt końcowy rekomendowany jako „istotny klinicznie” w wytycznych EMA • punkt końcowy wskazywany jako właściwy wskaźnik skuteczności w zakresie stanu układu oddechowego przez konsultantów krajowych, ekspertów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i stowarzyszenia chorych |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Punkt końcowy | Definicja | Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID) | Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2021) |
|--|---|---|--|
| Częstość występowania zaostżeń płucnych (ogółem, prowadzących do hospitalizacji i leczonych antybiotykami) | Częstość zaostżeń płucnych (ogółem, prowadzących do hospitalizacji i leczonych antybiotykami) w postaci liczby zdarzeń oraz rocznej częstości; w próbie <i>Middleton 2019</i> podano definicję zaostżeń płucnych, za które uważano nowe zdarzenie lub zmianę w terapii antybiotykowej (dożylnej wziewnej czy doustnej) w przypadku stwierdzenia ≥ 4 następujących objawów: zmiana w plwocinie, nowe lub zwiększone krwioplucie, nasilony kaszel, zwiększona duszność, złe samopoczucie, zmęczenie lub ospałość (<i>lethargy</i>), temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, anoreksja lub utrata masy ciała, ból lub tkliwość zatok, zmiana wydzieliny z zatok, zmiana w badaniu fizykalnym klatki piersiowej, zmniejszenie czynności płuc o 10% oraz zmiany radiograficzne wskazujące na infekcję płuc | Nie dotyczy | <ul style="list-style-type: none"> • <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/ przeżywalnością^{††}</u> • wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen[†] <p>AOTMIT: Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej</p> <p>GRADE: Krytyczny</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby (pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru odkrztuszonej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności; możliwe krwioplucie, utrata tknienia) • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej) |
| Częstość występowania infekcyjnych zaostżeń płucnych ogółem | Częstość występowania infekcyjnych zaostżeń objawów płucnych jako liczba i odsetek chorych – w badaniach nie podano szczegółowej definicji, a ten punkt końcowy określano jako „ <i>infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis</i> ” | Nie dotyczy | <ul style="list-style-type: none"> • <u>wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/ przeżywalnością^{**}</u> • wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen[†] |
| Częstość występowania ciężkich infekcyjnych zaostżeń płucnych | Częstość występowania infekcyjnych zaostżeń płucnych kwalifikowanych jako ciężkie (ang. <i>serious</i>) | Nie dotyczy | |
| Zmiana BMI i masy ciała | Zmiana BMI (w kg/m^2) lub masy ciała (w kg) w trakcie leczenia | W przypadku BMI zmiana wyniku o $\geq 0,3 \text{ kg}/\text{m}^2$ (AWA <i>Orkambi 2019</i>) | AOTMIT: Punkty końcowe o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Punkt końcowy | Definicja | Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID) | Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2021) |
|---|---|--|---|
| | | | <p>GRADE: Ważny</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe odnoszące się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. niedożywienia powodowanego niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (zapobieganie niedożywieniu) • parametry stosowane do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej • <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością[^]</u> • wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie wybranych domen[†] |
| Zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie | Zmiany wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie (w mmol/l) | Nie ustalono | <p>AOTMiT: Punkt końcowy odzwierciedlający istotne aspekty problemu zdrowotnego, skorelowany z istotnym predyktorem śmiertelności (ppFEV1)</p> <p>GRADE: Ważny</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do mechanizmu przyczynowego choroby, tj. dysfunkcji białek CFTR transportujących jony chloru przez błonę komórkową; obecność dwóch mutacji z klasy I-III (w tym F508del i MF) prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego • podwyższone stężenie chlorków w pocie stanowi jedno z kluczowych kryteriów rozpoznania mukowiscydozy (≥ 60 mmol/l) • punkt końcowy umożliwiający ocenę aktywności białka CFTR (jako transportera jonów chlorkowych), a zatem stanowiący bezpośrednią miarę siły przyczynowego działania wnioskowanej terapii <p>parametr poddany walidacji jako punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających skuteczność modulatora CFTR, poprzez istotną korelację z poprawą ppFEV1^{^^}</p> |

* z uwagi na czas trwania choroby (przeżycia kilkunastoletnie i dłuższe) wymagany okres obserwacji przekracza możliwy horyzont badań klinicznych (i obserwacyjnych - dla leku zarejestrowanego w 2019 r.) – punkt końcowy uwzględniono jednak wśród poszukiwanych wyników ze względu na zalecenia AOTMiT dotyczące wyboru punktów końcowych do analizy klinicznej (AOTMiT 2016);

** zaostrzenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2021);

† zgodnie z wynikami przeglądu opublikowanego systematycznego Habib 2015 (APD Kaftrio 2021);

- †† wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (16/16) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2021);
- ^ wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 11 na 16 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2021);
- ^^ duże badania rejestrowe brały pod uwagę wyłącznie wynik pomiarów stężenia chlorków w pocie dokonanych w ramach rozpoznania mukowiscydozy, wobec czego wyniki przeglądu walidacyjnego nie umożliwiają oceny związku tego punktu końcowego ze śmiertelnością/przeżywalnością; niemniej w metaanalizie badań klinicznych (Fidler 2016) wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1;
- ‡ wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2021).

W sytuacji, gdzie było to możliwe przeprowadzano metaanalizy wyników obu uwzględnionych badań. Ponieważ dla próby *Middleton 2019* dla niektórych punktów końcowych były dostępne wyniki zarówno po 4 tyg., jak i 24 tyg. leczenia, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono ilościową syntezę wyników po 4 tyg. w próbie *Middleton 2019* i po 29 dniach w próbie *Keating 2018* oraz po 24 tyg. z próby *Middleton 2019* i po 29 dniach z próby *Keating 2018*. Wyniki obu wykonanych metaanaliz, które przedstawiono poniżej, wskazują na podobne wnioski, bez względu na to, który okres obserwacji z badania *Middleton 2019* został wykorzystany. Rezultaty te, jak i dostępne dane literaturowe, które przedstawiono w niniejszym raporcie, dowodzą, że w przypadku większości punktów końcowych widoczny efekt terapii trójlekowej jest osiągnięty już po 4 tyg. leczenia, a następnie utrzymuje się on na podobnym poziomie aż do 24 tyg. (badanie *Middleton 2019*), a także przez kolejne 24 tyg. terapii prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (publikacja *Griese 2020*) – wyjątkiem może tutaj być ocena BMI, która w miarę wydłużania się okresu obserwacji wykazuje coraz większą poprawę, co jest widoczne zwłaszcza w populacji chorych F/F.

5.4.1 Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa

Tabela poniżej zawiera informacje na temat oceny w CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji uwzględnionych badań. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki znamienne statystycznie. Zwiększenie wyniku w ocenie kwestionariusza CFQ-R w domenie oddechowej oznacza mniejszy wpływ objawów na jakość życia chorych, czyli jej poprawę. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty (APD Kaftrio 2021).

Tabela 15. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Ocena w CFQ-R – domena oddechowa (SD, 95% CI), średnia bezwzględna zmiana [pkt] | | MD (95% CI), p | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 29 dni), p* | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 24 tyg. vs 29 dni), p* |
|---|------------------|---|---------------------------|--|---|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | | | |
| Populacja F/MF | | | | | | |
| <i>Middleton 2019</i> (N = 200 vs N = 203) | 4 tyg. | 18,1 (16,23*, 15,9; 20,4) | -1,9 (16,36*, -4,2; 0,3) | 20,1 (16,9; 23,2), p < 0,001^{^@} | 20,19 (17,14; 23,24), p < 0,0001[@] | 20,26 (17,58; 22,95), p < 0,0001[@] |
| | 24 tyg. | 17,5 (14,07*, 15,6; 19,5) | -2,7 (13,81*, -4,6; -0,8) | 20,2 (17,5; 23,0), p < 0,001^{^@} | | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 12)** | 29 dni | 25,7 (16,96*, 18,3; 33,1) | 4,2 (16,97*, -5,6; 14,0) | MD = 21,50 (9,47, 33,53), p = 0,0005^{^@} | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,8254, I ² = 0,0% | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,8364, I ² = 0,0% |

[^] dane pochodzące z badania – różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w suplemencie do publikacji *Keating 2018* podano dodatkowo informacje na temat zmiany w CFQ-R w obrębie domeny oddechowej skorygowanej o wyjściową wartość CFQ-R, która wyniosła 24,4 (SE: 3,3, 95% CI: 17,8; 31,0) w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 3,1 (SE: 4,4; 95% CI: -5,6; 11,8) w grupie PBO+SoC, obliczona MD przez autorów raportu wyniosła 21,30 (95% CI 10,52; 32,08), p = 0,0001;

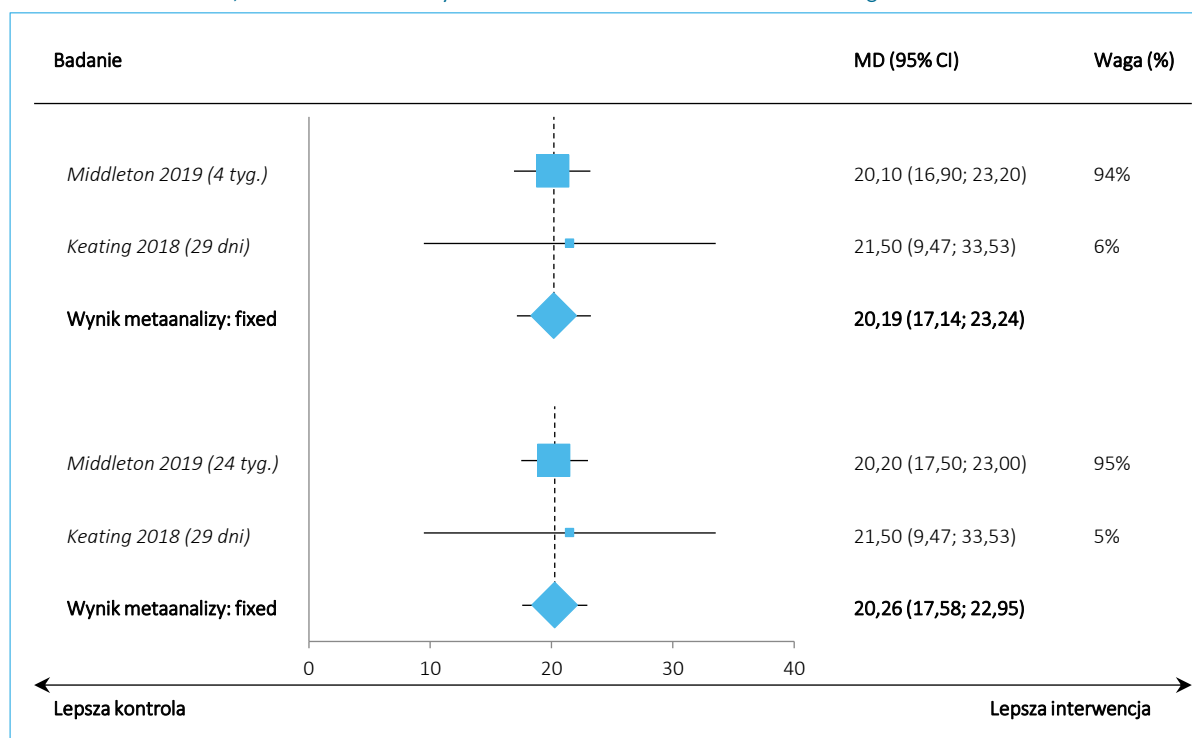
[@] MCID dla ocenianego punktu końcowego wynosi 4 pkt.; próg MCID został przekroczony.

W obu analizowanych próbach odnotowano zwiększenie wartości punktacji w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R w trakcie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu PBO+SoC. W badaniu *Middleton 2019* wynik był istotny statystycznie zarówno w 4 tyg., jak i w 24 tyg., odpowiednio MD = 20,1 pkt. (95% CI: 16,9; 23,2), p < 0,001 i MD = 20,2 pkt. (95% CI: 17,5; 23,0), p < 0,001. Istotną poprawę, o 21,5 pkt. podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC stwierdzono także w badaniu *Keating 2018*, MD = 21,50 pkt. (95% CI: 9,47, 33,53), p = 0,0005.

Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*, zarówno dla okresu 4 tyg., jak i 24 tyg. z pierwszej próby wykazała, że bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC wynosi ponad 20 pkt. i jest to zmiana istotna statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, odpowiednio MD = 20,19 (95% CI: 17,14; 23,24), p < 0,0001 i MD = 20,26 (95% CI: 17,58; 22,95), p < 0,0001. Na wykresie poniżej przedstawiono graficznie wyniki wykonanych obliczeń.

Wszystkie opisane wyniki spełniły kryterium minimalnie istotnej poprawy klinicznej w postaci różnicy o wielkości co najmniej 4 pkt, a nawet przekroczyły ten próg 5-krotnie.

Wykres 3. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*.



5.4.2 Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Fajac 2020* przedstawiono bardziej szczegółowe informacje na temat oceny jakości życia w populacji F/MF z badania *Middleton 2019*. Pozyskane dane zebrano w kolejnej tabeli – w prawie wszystkich analizowanych domenach obserwowano znamienne poprawę jakości życia, z wyjątkiem oceny funkcjonowania układu pokarmowego (*digestion domain*).

Tabela 16. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Middleton 2019*.

| Badanie | Domena | Różnica ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (95% CI), p ^{^^} |
|------------------------------------|--|--|
| Populacja F/MF | | |
| <i>Middleton 2019</i> [^] | Funkcjonowanie fizyczne | 12,5 (9,9; 15,0) |
| | Witalność (<i>Vitality</i>) | 13,1 (10,5; 15,8) |
| | Funkcjonowanie emocjonalne | 3,4 (1,5; 5,2) |
| | Obraz ciała | 3,8 (1,2; 6,5) |
| | Problemy żywieniowe | 4,9 (2,6; 7,1) |
| | Obciążenie terapią (<i>Treatment Burden</i>) | 6,8 (4,5; 9,2) |
| | Postrzeganie stanu zdrowia | 17,0 (14,1; 20,0) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Domena | Różnica ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (95% CI), p ^{^^} |
|---------|---|--|
| | Masa ciała | 13,1 (8,3; 17,9) |
| | Funkcjonowanie układ pokarmowego (<i>Digestion</i>) | 2,5 (-0,1; 5,1) |
| | Pełnienie ról społecznych | 6,8 (4,6; 9,1) |
| | Funkcjonowanie społeczne | 5,9 (3,7; 8,0) |

[^] dane pochodzące z badania (doniesienie konferencyjne *Fajac 2020*);

^{^^} pogrubione wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,05$).

5.4.3 Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]

5.4.3.1 Bezwzględna zmiana

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) w okresie obserwacji uwzględnionych badań, względem wartości wyjściowych. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 17. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 (SD, 95% CI) [p.p.] | | MD (95% CI), p | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 29 dni), p* | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 24 tyg. vs 29 dni), p* |
|---|------------------|---|-------------------------|---|--|--|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | | | |
| Populacja F/MF | | | | | | |
| <i>Middleton 2019</i> (N = 200 vs N = 203) | 4 tyg. | 13,6 (8,66*, 12,4; 14,8) | -0,2 (8,36*, -1,3; 1,0) | 13,8 (12,1, 15,4), p < 0,001^{^***@} | 13,80 (12,24; 15,36), p < 0,0001[@] | 14,25 (12,78; 15,73), p < 0,0001[@] |
| | 24 tyg. | 13,9 (7,94*, 12,8; 15,0) | -0,4 (8,00*, -1,5; 0,7) | 14,3 (12,7, 15,8), p < 0,001^{^@} | | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 12) | 29 dni | 13,8 (6,42*, 10,9; 16,6) ^{^^} | 0,0 (6,93*, -3,9; 4,0) | MD = 13,80 (9,01; 18,59), p < 0,0001^{*@} | Wynik metaanalizy: fixed; p = 1,0000, I ² = 0,0% | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,8457, I ² = 0,0% |

[^] dane pochodzące z badania – różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

^{^^} zmiana istotna względem wyjściowej wartości; badacze podali dodatkowo, że poprawa ppFEV1 była odnotowana podczas pierwszej oceny 15 dnia i utrzymała się do dnia 29;

[@] wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności (zmiana o 10 p.p. i powyżej) i wartość ta została osiągnięta;

^{*} obliczono na podstawie dostępnych danych;

^{**} dodatkowo w suplementie do publikacji *Middleton 2019* w ramach analizy *post-hoc* przedstawiono informacje na temat bezwzględnej zmiany ppFEV1 u chorych z wartością wyjściową ppFEV1 < 40%, która wynosiła dla grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 17) 16,0 (95% CI: 10,6; 21,4), a dla grupy PBO+SoC (N = 16) 0,8 (95% CI: -4,9; 6,5) – różnica między grupami wyniosła 15,2 (95% CI: 7,3; 23,1); podano także informacje na temat bezwzględnej zmiany ppFEV1 u pacjentów z mutacją zmiany sensu (*missense*) i delecją przesuwającą ramkę odczytu (*in-frame deletions*), która wynosiła dla grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 44) 11,3 (95% CI: 9,1; 13,6), a dla grupy PBO+SoC (N = 38) 0,0 (95% CI: -2,4; 2,5) – różnica między grupami wyniosła 11,3 (95% CI: 8,0; 14,7), oraz u chorych z genotypem klasy I (brak produkcji białka CFTR), która wyniosła dla grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 141) 14,4 (95% CI: 13,0; 15,7), a dla grupy PBO+SoC (N = 150) -0,2 (95% CI: -1,5; 1,1) – różnica między grupami wyniosła 14,5 (95% CI: 12,6; 16,4).

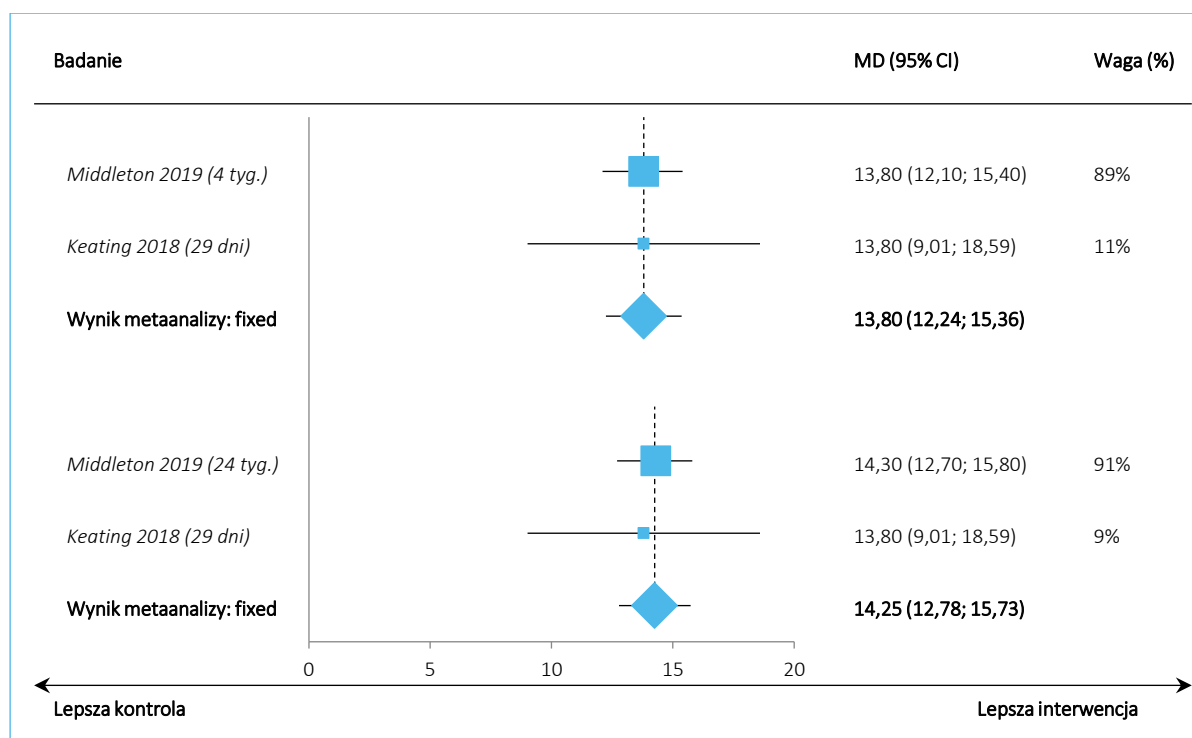
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

W obu analizowanych próbach stwierdzono istotną statystycznie i klinicznie poprawę ppFEV1 dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC – w badaniu *Middleton 2019* po 4 tyg. różnica zmian na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła 13,8 p.p., a po 24 tyg. – 14,3 p.p., natomiast w próbie *Keating 2018* – 13,8 p.p.; odpowiednio MD = 13,8 p.p. (95% CI: 12,1, 15,4), $p < 0,001$, MD = 14,3 p.p. (95% CI: 12,7, 15,8), $p < 0,001$ i MD = 13,8 p.p. (95% CI: 9,01, 18,59), $p < 0,0001$.

Także obie przeprowadzone metaanalizy wykazały, że zastosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do PBO+SoC wiąże się ze znamionym, o około 14 p.p. zwiększeniem ppFEV1 – MD = 13,80 (95% CI: 12,24; 15,36), $p < 0,0001$ w przypadku uwzględnienia wyników uzyskanych po 4 tyg. z badania *Middleton 2019* i MD = 14,25 (95% CI: 12,78; 15,73), $p < 0,0001$ w przypadku uwzględnienia wyników uzyskanych po 24 tyg. z tej próby. Wyniki te spełniły kryterium bardzo wysokiej istotności klinicznej w postaci różnicy o wielkości co najmniej 10 p.p. Poniżej przedstawiono graficznie wyniki przeprowadzonych obliczeń.

Wykres 4. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*.



Dodatkowo w próbie *Middleton 2019* przedstawiono analizę bezwzględnej zmiany ppFEV1 w 4 tygodniu w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne. Wyniki uzyskane w podgrupach były zgodne z wynikami w populacji ogólnej i wskazywały na

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

znamienną poprawę ppFEV1 u chorych otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do pacjentów z grupy PBO+SoC. Jej wyniki zamieszczono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 18. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Middleton 2019*.

| Badanie | Podgrupa | Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC) | MD (95% CI) ^α [p.p.] |
|------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| <i>Middleton 2019</i> ^α | Ogółem | 373 | 13,8 (12,1; 15,4) |
| | Mężczyźni | 189 | 14,3 (11,9; 16,7) |
| | Kobiety | 184 | 13,3 (10,9; 15,6) |
| | ≥ 12 do < 18 lat w momencie skryningu | 99 | 13,8 (10,0; 17,6) |
| | ≥ 18 lat w momencie skryningu | 274 | 13,6 (11,9; 15,4) |
| | Północna Ameryka | 216 | 12,6 (10,5; 14,7) |
| | Europa/Australia | 157 | 15,3 (12,6; 18,0) |
| | < 70% wyjściowego ppFEV1 | 252 | 14,2 (12,0; 16,3) |
| | ≥ 70% wyjściowego ppFEV1 | 121 | 13,0 (10,6; 15,5) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnych antybiotyków | 232 | 14,1 (12,5; 16,2) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnych antybiotyków | 141 | 12,9 (10,1; 15,6) |
| | Wcześniejsze stosowanie dornazy alfa | 300 | 14,4 (12,5; 16,2) |
| | Brak wcześniejszego stosowania dornazy alfa | 73 | 11,1 (7,3; 14,9) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela | 348 | 14,0 (12,3; 15,7) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela | 25 | 10,8 (3,9; 17,6) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnego hipertonicznego roztworu soli | 253 | 13,5 (11,5; 15,5) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnego hipertonicznego roztworu soli | 120 | 14,0 (11,1; 16,9) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnych kortykosteroidów | 226 | 14,1 (11,9; 16,3) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnych kortykosteroidów | 147 | 13,4 (10,9; 15,8) |
| | Wcześniejsze stosowanie azytromycyny | 210 | 14,3 (12,1; 16,5) |
| | Brak wcześniejszego stosowania azytromycyny | 163 | 13,3 (10,7; 15,8) |
| | Dodatni wynik w kierunku <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w ciągu ostatnich 2 lat | 269 | 13,7 (11,8; 15,7) |
| | Ujemny wynik w kierunku <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w ciągu ostatnich 2 lat | 104 | 13,9 (10,6; 17,2) |

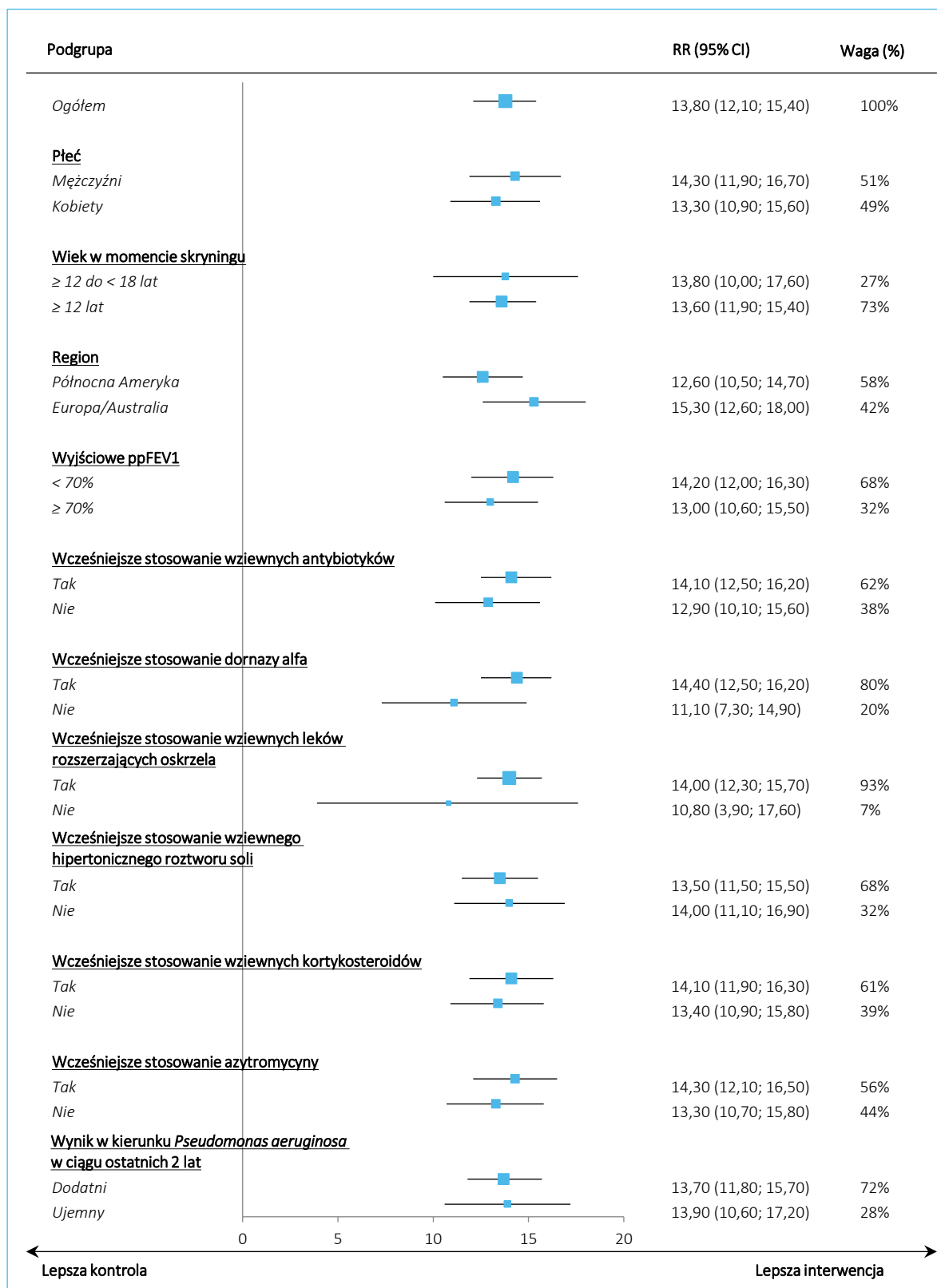
^α dane pochodzące z publikacji;

^α dane z suplementu do publikacji *Middleton 2019*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wykres 5. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Middleton 2019*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakfaktor/tezakfaktor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

5.4.3.2 Względna zmiana [%]

Ponadto w suplemencie do publikacji *Keating 2018* odnaleziono także informacje na temat względnej (procentowej) zmiany ppFEV1 względem wartości wyjściowej, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia względna zmiana ppFEV1 (SD, 95% CI) [%] | | MD (95% CI), p* [p.p.] |
|--|------------------|---|-------------------------|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | |
| Populacja F/MF | | | | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 12) | 29 dni | 26,2 (13,29*, 20,4; 32,0) | 0,3 (13,86*, -7,8; 8,3) | MD = 25,90 (15,04; 36,76), p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w przypadku zmiany bezwzględnej, wyniki oceny procentowej zmiany ppFEV1 wskazują na istotne zwiększenie wydolności płuc podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; MD = 25,90 p.p. (95% CI: 15,04; 36,76), p < 0,0001.

5.4.4 Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry]

5.4.4.1 Bezwzględna zmiana [litry]

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat bezwzględnej zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), wyrażonej w litrach, względem wartości wyjściowej w badaniu *Keating 2018*.

Tabela 20. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana FEV1 (SD) [litry] | | MD (95% CI), p* |
|---|------------------|--|--------------|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 12) ^α | 29 dni | 0,53 (0,36) | -0,04 (0,25) | 0,57 (0,36; 0,78), p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

α dane z suplementu do publikacji *Keating 2018*.

W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie FEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+SoC. Biorąc pod uwagę zmianę bezwzględną, wartość analizowanego parametru zwiększyła się znamienne, o 0,57 l, w porównaniu do zmiany odnotowanej w grupie kontrolnej; MD = 0,57 l (95% CI: 0,36; 0,78), p < 0,0001.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

5.4.4.2 Względna zmiana [%]

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat względnej (procentowej) zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), mierzonej w litrach, względem wartości wyjściowej w badaniu *Keating 2018*.

Tabela 21. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia względna zmiana FEV1 (SD) [%] | | MD (95% CI), p* [p.p.] |
|---|------------------|---------------------------------------|--------------|--|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 12) ^α | 29 dni | 28,85 (21,41) | 0,14 (10,24) | 28,71 (17,87; 39,55), p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

α dane z suplementu do publikacji *Keating 2018*.

W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie FEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+SoC. Biorąc pod uwagę zmianę względną, wartość analizowanego parametru zwiększyła się znamienne, o prawie 29 p.p., w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej; MD = 28,71 p.p. (95% CI: 17,87; 39,55), p < 0,0001.

5.4.5 Zaostrzenia płucne

5.4.5.1 Częstość zaostrzeń płucnych

W kolejnej tabeli zestawiono informacje (w postaci liczby zdarzeń oraz rocznej częstości) o zaostrzeniach płucnych ogółem, prowadzących do hospitalizacji oraz leczonych antybiotykami z badania *Middleton 2019*. W próbie podano definicję zaostrzeń płucnych, za które uważano nowe zdarzenie lub zmianę w terapii antybiotykowej (dożylniej, wziewnej czy doustnej) w przypadku stwierdzenia ≥ 4 następujących objawów: zmiana w plwocinie, nowe lub zwiększone krwioplucie, nasilony kaszel, zwiększona duszność, złe samopoczucie, zmęczenie lub ospałość (*lethargy*), temperatura > 38°C, anoreksja lub utrata masy ciała, ból lub tkliwość zatok, zmiana wydzieliny z zatok, zmiana w badaniu fizykalnym klatki piersiowej, zmniejszenie czynności płuc o 10% oraz zmiany radiograficzne wskazujące na infekcję płuc. Pogrubionym drukiem wskazano wyniki istotne statystycznie.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 22. Częstość zaostrzeń płucnych; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Middleton 2019*.

| Badanie | Okres obserwacji | Parametr | Liczba zdarzeń zaostrzeń płucnych (roczna częstość) | | Iloraz częstości (95% CI), p [^] |
|-----------------------|------------------|------------------------------|---|------------|---|
| | | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | |
| Populacja F/MF | | | | | |
| | | ogółem | 41 (0,37) | 113 (0,98) | 0,37 (0,25; 0,55), p < 0,001 |
| <i>Middleton 2019</i> | 24 tyg. | prowadzące do hospitalizacji | bd. (0,07) | bd. (0,24) | 0,29 (0,14; 0,61), bd. |
| | | leczone antybiotykami | bd. (0,08) | bd. (0,36) | 0,22 (0,11; 0,43), bd. |

[^] dane pochodzące z badania – analizę wykonano z wykorzystaniem modelu regresji ujemnej dwumianowej;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane z badania *Middleton 2019* wskazują, że częstość zaostrzeń płucnych ogółem była znamienne, o 63% niższa podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, iloraz częstości wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,55), p < 0,001. Podobnie było w przypadku zaostrzeń płucnych prowadzących do hospitalizacji czy leczonych antybiotykami – ryzyko ich wystąpienia było istotnie, odpowiednio o 71% i 78% niższe dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Iloraz szans wyniósł odpowiednio 0,29 (95% CI: 0,14; 0,61) i 0,22 (95% CI: 0,11; 0,43).

5.4.5.2 Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych

W badaniu *Middleton 2019* podano również, że prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych w 24 tygodniu wyniosło w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC 84,2% (95% CI: 78,3%; 88,6%), a w grupie PBO+SoC 62,9% (95% CI: 55,8%; 69,2%). Hazard względny wystąpienia zaostrzeń płucnych w okresie 24 tygodni wyniósł 0,34 (95% CI: 0,22; 0,52); wynik jest istotny statystycznie.

5.4.5.3 Infekcyjne zaostrzenia płucne

Zarówno w badaniu *Middleton 2019*, jak i w próbie *Keating 2018* odnaleziono dodatkowo informacje na temat liczby i odsetka pacjentów z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi (*infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis*) – informacje te, pomimo iż w badaniach zamieszczono je w ramach oceny bezpieczeństwa, przedstawiono w niniejszym raporcie w ramach oceny skuteczności. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

| Badanie | Liczba i odsetek chorych z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi (%) | | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|--|--|------------|--|---|--|
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | | | |
| Populacja F/F | | | | | |
| <i>Middleton 2019</i> (N = 202 vs N = 201) [^] | 44 (21,8%) | 95 (47,3%) | 0,46 (0,34; 0,62) p < 0,0001 | -0,25 (-0,34; -0,17) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001 | 0,45 (0,34; 0,61), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6) |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 12) | 2 (9,5%) | 4 (33,3%) | 0,29 (0,06; 1,34) p = 0,1113 | -0,24 (-0,53; 0,06) p = 0,1134 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,5507, I ² = 0,0% |

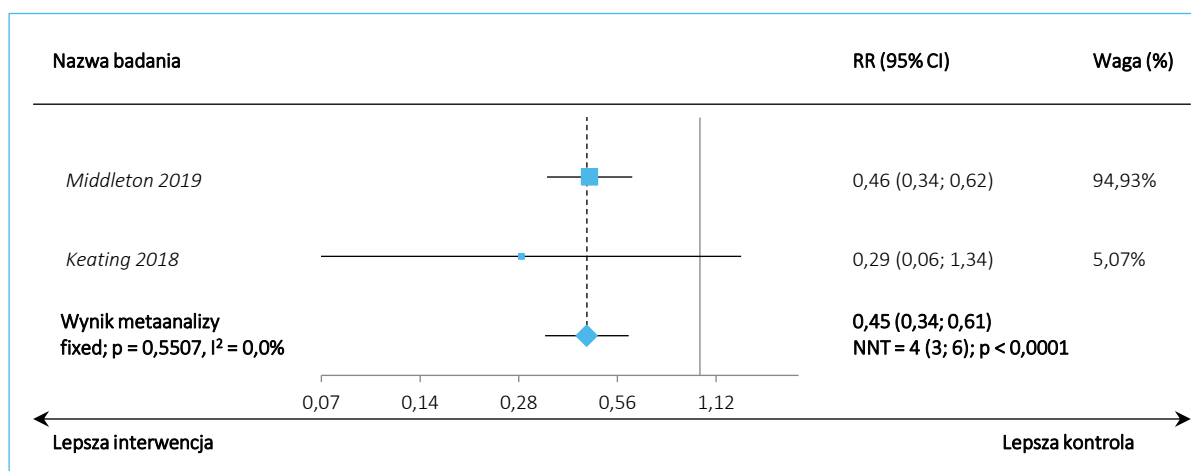
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu podano także, że ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne stwierdzono u 11/202 (5,4%) chorych z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 33/201 (16,4%) z grupy PBO+SoC, RR obliczony przez autorów raportu wskazywał na istotne różnice między grupami na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC: 0,33 (95% CI: 0,17; 0,64), p = 0,0009, NNT = 10 (95% CI: 6; 21).

W obu analizowanych badaniach częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych była mniejsza w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej. W próbie *Middleton 2019* różnice między grupami były istotne statystycznie, RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p < 0,0001. Także ryzyko ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych było w tym badaniu znamienne niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, RR = 0,33 (95% CI: 0,17; 0,64), p = 0,0009, NNT = 10 (95% CI: 6; 21).

Wnioskowanie na temat infekcyjnych zaostrzeń płucnych z badania *Middleton 2019* potwierdza wynik metaanalizy obu prób, który wskazuje, że podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC ryzyko wystąpienia takich zaostrzeń płucnych było istotnie, o 55% niższe, RR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy zaprezentowano także na poniższym wykresie.

Wykres 6. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*.



5.4.6 Wskaźnik BMI

Tabela poniżej prezentuje dane na temat bezwzględnej zmiany wartości parametru BMI ogółem, jak i odniesionego do wieku (*BMI-for-age z score*) w badaniu *Middleton 2019*. Parametr ten ma wykazany, dobrze udokumentowany, silny i istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (zmniejszenie BMI wiąże się z większym ryzykiem/hazardem zgonu), a minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi dla niego 0,3 kg/m² (*APD Kaftrio 2021*). Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika BMI w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, o 1,04 kg/m², ponad 3-krotnie przekraczające próg istotności klinicznej. Wzrost wskaźnika BMI odniesionego do wieku także był znamieny statystycznie.

Tabela 24. Ocena bezwzględnej zmiany wartości parametru BMI w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Middleton 2019*.

| Badanie | Okres obserwacji | Parametr | Średnia bezwzględna zmiana BMI (SD, 95% CI) | | MD (95% CI), p [^] |
|--|------------------|--|---|-------------------------|--|
| | | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | |
| Populacja F/MF | | | | | |
| <i>Middleton 2019</i> (N = 200 vs N = 203) | 24 tyg. | ogółem [kg/m ²] | 1,13 (bd., 0,99; 1,26) | 0,09 (bd., -0,05; 0,22) | 1,04 (0,85; 1,23), p < 0,001[@] |
| | 24. tyg. | odniesiony do wieku (<i>BMI-for-age z score</i>) [z <i>score</i>] | 0,34 (bd., 0,25; 0,44) | 0,04 (bd., -0,05; 0,41) | 0,30 (0,17; 0,43), bd. |

[^] dane pochodzące z badania;

^{*} obliczono na podstawie dostępnych danych;

[@] MCID dla ocenianego punktu końcowego wynosi 0,3 kg/m²; próg MCID został przekroczony.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftror/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

5.4.7 Masa ciała

Tabela przedstawiona poniżej zawiera informacje na temat bezwzględnej zmiany masy ciała w badaniu *Middleton 2019*. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC odnotowano znamienne zwiększenie masy ciała o 2,9 kg.

Tabela 25. Ocena bezwzględnej zmiany masy ciała w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Middleton 2019*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana masy ciała (SD, 95% CI) [kg] | | Różnica (95% CI), p [^] |
|--|------------------|---|---------------------|----------------------------------|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | |
| Populacja F/MF | | | | |
| <i>Middleton 2019</i> (N = 200 vs N = 203) | 24 tyg. | 3,4 (bd., 3,0; 3,8) | 0,5 (bd., 0,2; 0,9) | 2,9 (2,3; 3,4), bd. |

[^] dane pochodzące z badania;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.8 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji uwzględnionych badań – parametr ten jest istotnie skorelowany (pozwala na wiarygodną predykcję) z czynnością płuc, wyrażoną jako zmiana ppFEV1 (*APD Kaftrio 2021*). Pogrubiony druk oznacza wyniki statystycznie istotne.

Tabela 26. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie (SD, 95% CI) [mmol/l] | | MD (95% CI), p | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 29 dni), p* | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 24 tyg. vs 29 dni), p* |
|--|------------------|---|--|---|---|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | | | |
| Populacja F/MF | | | | | | |
| <i>Middleton 2019</i> (N = 200 vs N = 203) | 4 tyg. | -41,2 (14,07*, -43,1; -39,2) | 0,1 (14,18*, -1,9; 2,0) | -41,2 (-44,0; -38,5), p < 0,001[^] | <u>-40,87 (-43,51; -38,23), p < 0,0001</u> | <u>-41,48 (-43,90; -39,07), p < 0,0001</u> |
| | 24 tyg. | -42,2 (12,99*, -44,0; -40,4) ^{^^} | -0,4 (13,08*, -2,2; 1,4) ^{^^} | -41,8 (-44,4; -39,4), p < 0,001[^] | | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 12) | 29 dni | -39,1 (13,29*, -44,9; -33,3) | -2,2 (13,51*, -9,9; 5,6) | MD = -36,90 (-46,43; -27,37), p < 0,0001* | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,3955, I ² = 0,0% | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,3297, I ² = 0,0% |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane pochodzące z badania – różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

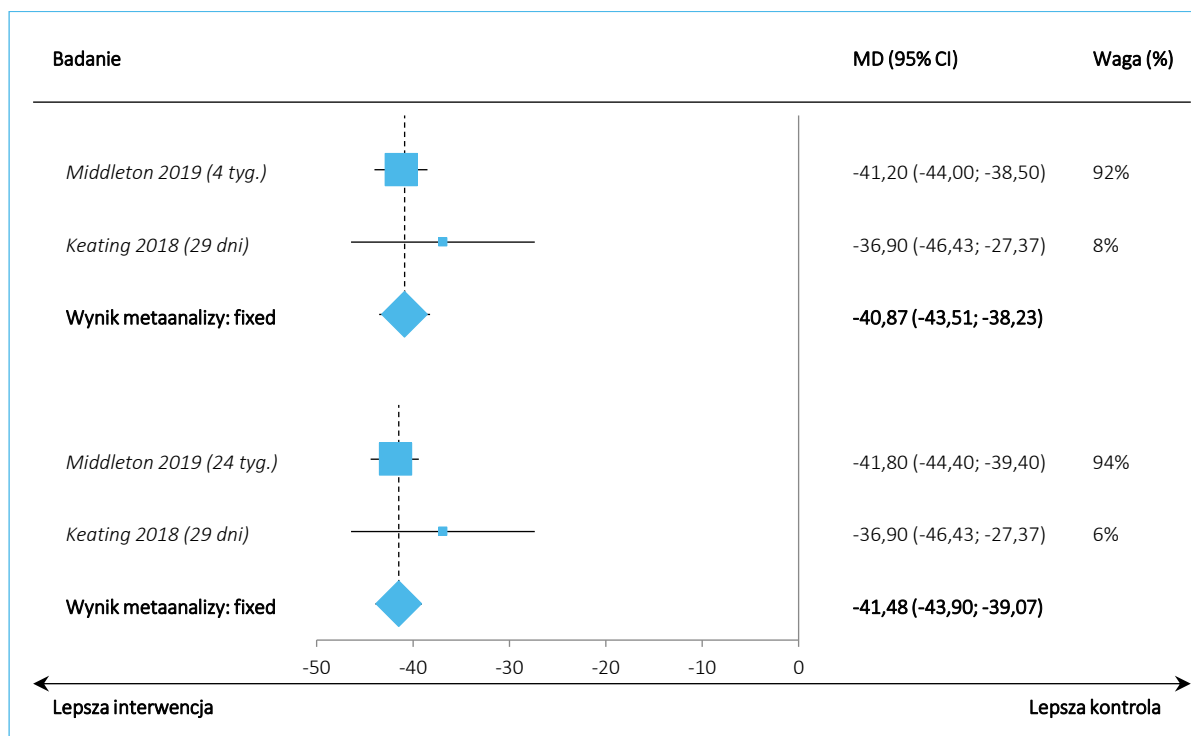
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

^^ badacze podali, że średnie stężenie chlorków w pocie w 24 tyg. wyniosło 57,9 mmol/l w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 102,4 mmol/l w grupie PBO+SoC.

W obu analizowanych próbach odnotowano istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC – w badaniu *Middleton 2019* stężenie to zostało zredukowane o -41,2 mmol/l po 4 tyg. i o -41,8 mmol/l po 24 tyg., natomiast w próbie *Keating 2018* o -36,9 mmol/l, odpowiednio MD = -41,2 mmol/l (95% CI: -44,0; -38,5), $p < 0,001$, MD = -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,4), $p < 0,001$ i MD = -36,90 mmol/l (95% CI: -46,43; -27,37), $p < 0,0001$.

Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – w obliczeniach z wykorzystaniem danych dla 4 tyg. z badania *Middleton 2019* różnica między grupami na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła MD = -40,87 (95% CI: -43,51; -38,23), $p < 0,0001$, a dla danych po 24 tyg. z tej próby MD = -41,48 (95% CI: -41,48; -39,07), $p < 0,0001$. Wyniki były znamienne statystycznie – dodatkowo zaprezentowano je na wykresie poniżej.

Wykres 7. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne ogólne kategorie AEs (pogrubiony druk oznacza wynik znamieny statystycznie). Większość odnotowanych w badaniu *Middleton 2019* zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (33,2%) lub umiarkowany (50,5%) i ustąpiła w trakcie trwania próby. Podobnie było w przypadku badania *Keating 2018*, w którym AEs o łagodnym nasileniu stwierdzono u 54,5%, a o umiarkowanym u 33,3% pacjentów. W badaniu *Middleton 2019* nie stwierdzono przypadków AEs prowadzących do zgonu, a w próbie *Keating 2018* (w analizowanych grupach) nie odnotowano przypadków zgonu i AEs prowadzących do zakończenia leczenia.

Tabela 27. Ogólne kategorie AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

| Kategoria AEs | Badanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|---|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---|--|---|
| Populacja F/MF (w badaniu <i>Middleton 2019</i> N = 202 vs N = 201, a w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 12) | | | | | | |
| Jakiegokolwiek | <i>Middleton 2019</i> | 188 (93,1%) | 193 (96,0%) | 0,97 (0,92; 1,02) p = 0,1930 | -0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1911 | 0,96 (0,92; 1,01), p = 0,1016 |
| | <i>Keating 2018</i> | 18 (86%) | 12 (100%) | 0,87 (0,71; 1,08) p = 0,2148 | -0,14 (-0,33; 0,04) p = 0,1305 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,3496, I ² = 0,0% |
| Ciężkie (serious) | <i>Middleton 2019</i> ^{^^} | 28 (13,9%) | 42 (20,9%) | 0,66 (0,43; 1,03) p = 0,0653 | -0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0613 | 0,63 (0,41; 0,96), p = 0,0315, NNT = 13 (95% CI: 7; 152) |
| | <i>Keating 2018</i> | 0 (0%) | 2 (17%) | 0,12 (0,01; 2,28) p = 0,1571 | -0,17 (-0,39; 0,06) p = 0,1432 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,2563, I ² = 22,4% |
| Łagodne | <i>Middleton 2019</i> | 67 (33,2%) | 53 (26,4%) | 1,26 (0,93; 1,70) p = 0,1375 | 0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1344 | 1,28 (0,97; 1,70), p = 0,0833 |
| | <i>Keating 2018</i> | 13 (72% ^{^^^}) | 5 (42% ^{^^^}) | 1,49 (0,70; 3,14) p = 0,3001 | 0,20 (-0,15; 0,55) p = 0,2540 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,6855, I ² = 0,0% |
| Umiarkowane | <i>Middleton 2019</i> | 102 (50,5%) | 125 (62,2%) | 0,81 (0,68; 0,97) p = 0,0189 | -0,12 (-0,21; -0,02) NNT = 9 (5; 49) p = 0,0172 | 0,79 (0,67; 0,94), p = 0,0078, NNT = 8 (95% CI: 5; 29) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|---|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| | <i>Keating 2018</i> | 5 (28% ^{^^^}) | 6 (50% ^{^^^}) | 0,48 (0,18; 1,23) p = 0,1265 | -0,26 (-0,60; 0,07) p = 0,1271 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,2784, I ² = 14,9% |
| 3 lub 4 stopień nasilenia (poważne)** | <i>Middleton 2019</i> | 19 (9,4%) | 15 (7,5%)* | 1,26 (0,66; 2,41) p = 0,4841 | 0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4824 | <u>1,14 (0,61; 2,13), p = 0,6759</u> |
| | <i>Keating 2018</i> | 0 (0% ^{^^^}) | 1 (8% ^{^^^}) | 0,20 (0,01; 4,49) p = 0,3084 | -0,08 (-0,27; 0,10) p = 0,3760 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,2537, I ² = 23,3% |
| Prowadzące do zakończenia leczenia | | 2 (1,0%) [^] | 0 (0%) | 4,98 (0,24; 102,99) p = 0,2993 | 0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2437 | |
| Zagrażające życiu | <i>Middleton 2019</i> | 0 (0%) | 1 (0,5%) | 0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4984 | 0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4754 | |
| Jakiegokolwiek z wyłączeniem zaostrzeń płucnych | | 187* (92,6%) | 187* (93,0%) | 1,00 (0,94; 1,05) p = 0,8580 | 0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8580 | nd. |
| Ciężkie z wyłączeniem zaostrzeń płucnych | | 20 (9,9%) | 16 (8,0%) | 1,24 (0,66; 2,33) p = 0,4957 | 0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4943 | |
| Prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia | <i>Keating 2018</i> | 2 (10) | 0 (0%) | 2,95 (0,15; 56,90) p = 0,4729 | 0,10 (-0,07; 0,26) p = 0,2690 | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *Middleton 2019* do oceny stopnia nasilenia AEs wykorzystano 4-stopniową skalę (łącznie z AEs zagrażającymi życiu jako 4 stopień), a w próbie *Keating 2018* 3-stopniową (autorzy dodatkowo zaznaczyli, że w badaniu żadne AEs nie zostało uznane za zagrażające życiu);

[^] wysypka u jednego pacjenta, a u drugiego z marskością wątroby nadciśnienie wrotne;

^{^^} w suplemencie do publikacji *Middleton 2019* podano liczbę pacjentów, u których stwierdzono (odpowiednio w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC): ciężką grypę (3 [1,5%] vs 0 [0%], RR = 6,97 [95% CI: 0,36; 133,99], p = 0,1982), ciężkie zdarzenia związane z wysypką (3 [1,5%] vs 1 [0,5%], RR = 2,99 [95% CI: 0,31; 28,46], p = 0,3418) oraz ciężkie krwopłucie (2 [1,0%] vs 3 [1,5%], RR = 0,66 [95% CI: 0,11; 3,93], p = 0,6511); informacje na temat ciężkich zaostrzeń płucnych przedstawiono w rozdziale opisującym skuteczność;

^{^^^} w badaniu podano odsetki wyliczone na liczbę chorych z co najmniej 1 AE.

Biorąc pod uwagę dane z pojedynczych prób, tylko w badaniu *Middleton 2019* odnotowano istotne różnice między ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a PBO+SoC – w pierwszej grupie ryzyko wystąpienia AEs w stopniu umiarkowanym było istotnie niższe, RR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,97), p = 0,0189, NNT = 9 (95% CI: 5; 49). W przypadku pozostałych kategorii ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym jakiegokolwiek AEs, zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia czy AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, odnotowane między grupami różnice nie były znamienne statystycznie.

Przeprowadzone metaanalizy danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* wykazały z kolei, że ryzyko wystąpienia ciężkich AEs i zdarzeń o umiarkowanym nasileniu jest istotnie, o odpowiednio 37% i 21%

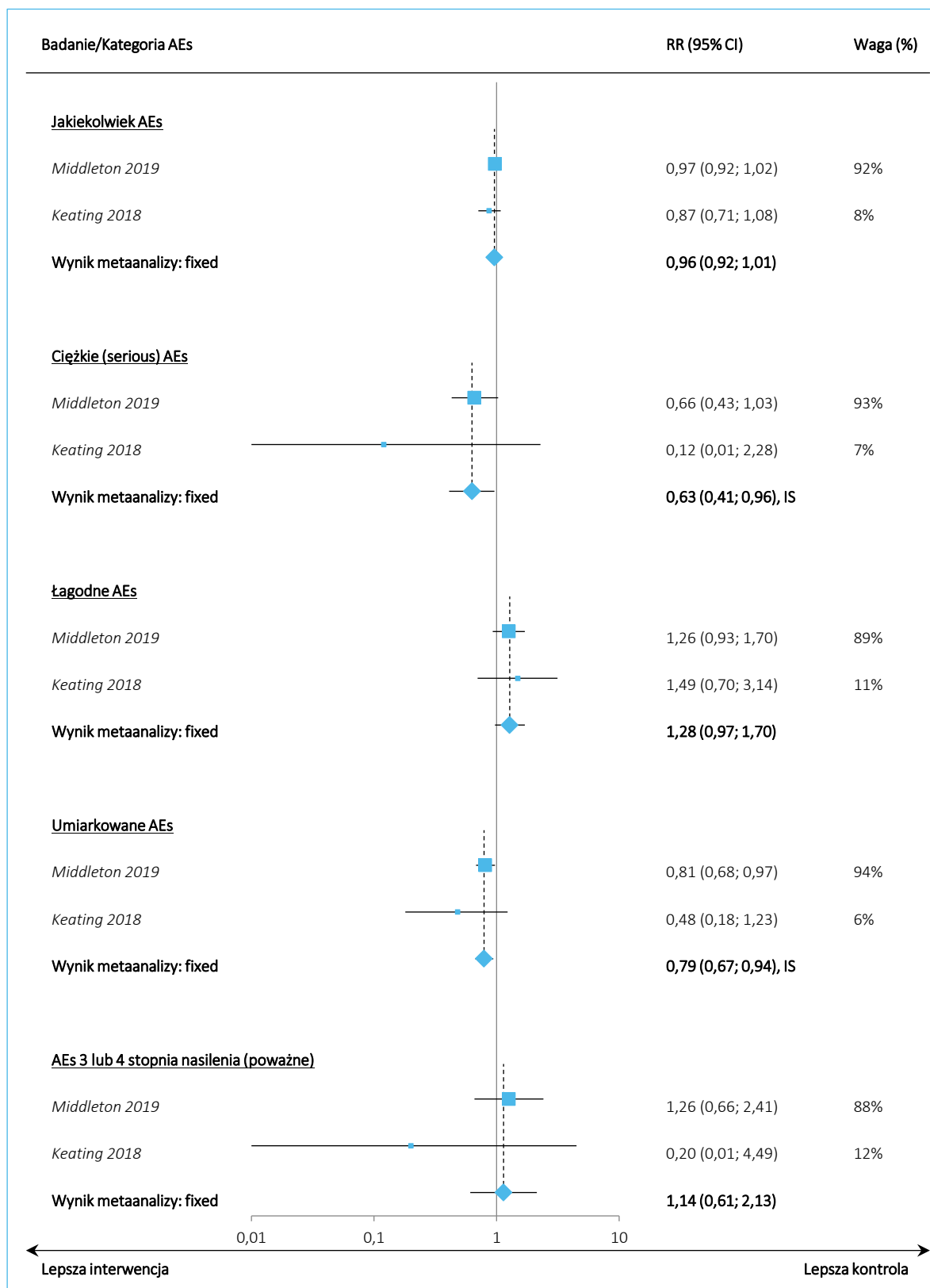
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

mniejsze podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu PBO+SoC, odpowiednio RR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,96), p = 0,0315, NNT = 13 (95% CI: 7; 152) i RR = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,94), p = 0,0078, NNT = 8 (95% CI: 5; 29). Różnice odnotowane w przypadku pozostałych AEs nie były znamienne statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono graficznie wyniki przeprowadzonych metaanaliz.

Wykres 8. Ogólne kategorie AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

5.5.2 Poszczególne AEs

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

Dla większości AEs nie stwierdzono istotnych różnic między terapią ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+SoC. W przypadku badania *Keating 2018* żadna z odnotowanych różnic między interwencjami nie była znamienne. Z kolei w próbie *Middleton 2019* istotnie rzadziej podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC występowały: kaszel (RR = 0,44 [95% CI: 0,31; 0,63], $p < 0,0001$, NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), krwiopłucie (RR = 0,39 [95% CI: 0,20; 0,76], $p = 0,0060$, NNT = 12 [95% CI: 8; 37]) oraz zmęczenie (RR = 0,45 [95% CI: 0,21; 0,96], $p = 0,0388$, NNT = 19 [95% CI: 10; 212]). Znamienne częstsze w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC było natomiast zwiększenie aktywności aminotransferaz, RR = 2,74 (95% CI: 1,25; 6,00), $p = 0,0120$, NNH = 15 (95% CI: 9, 55).

Przeprowadzone metaanalizy danych z obu prób wykazały natomiast, że ryzyko krwiopłucia oraz zmęczenia jest istotnie, odpowiednio o 59% i 64% niższe w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), $p = 0,0050$, NNT = 12 (95% CI: 8; 36) i RR = 0,36 (95% CI: 0,18; 0,74), $p = 0,0053$, NNT = 14 (95% CI: 8; 43). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, w których możliwe było wykonanie metaanaliz, nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 28. Poszczególne AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

| Kategoria AEs | Badanie [@] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|---|-----------------------|---------------------|------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--|
| Populacja F/MF (w badaniu <i>Middleton 2019</i> N = 202 vs N = 201, a w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 12) | | | | | | |
| Zwiększona objętość płwociny | <i>Middleton 2019</i> | 40 (19,8%) | 39 (19,4%) | 1,02 (0,69; 1,52) $p = 0,9196$ | 0,00 (-0,07; 0,08) $p = 0,9196$ | <u>1,01 (0,70; 1,48)</u> $p = 0,9403$ |
| | <i>Keating 2018</i> | 5 (23,8%) | 3 (25,0%) | 0,95 (0,27; 3,30) $p = 0,9387$ | -0,01 (-0,32; 0,29) $p = 0,9391$ | Wynik metaanalizy: fixed; $p = 0,9173$, $I^2 = 0,0\%$ |
| Ból głowy | <i>Middleton 2019</i> | 35 (17,3%) | 30 (14,9%) | 1,16 (0,74; 1,81) $p = 0,5129$ | 0,02 (-0,05; 0,10) $p = 0,5120$ | <u>1,11 (0,72; 1,72)</u> $p = 0,6222$ |
| | <i>Keating 2018</i> | 2 (9,5%) | 2 (16,7%) | 0,57 (0,09; 3,55) $p = 0,5483$ | -0,07 (-0,32; 0,17) $p = 0,5684$ | Wynik metaanalizy: fixed; $p = 0,4602$, $I^2 = 0,0\%$ |

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie® | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|---|----------------|---------------------|------------|--|--|--|
| Kaszel | Middleton 2019 | 34 (16,8%) | 77 (38,3%) | 0,44 (0,31; 0,63) p < 0,0001 | -0,21 (-0,30; -0,13) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001 | <u>1,07 (0,13; 9,10)</u> , p = 0,9529 Wynik metaanalizy: random; p = 0,0290, I ² = 79,0% |
| | Keating 2018 | 7 (33,3%) | 1 (8,3%) | 4,00 (0,56; 28,73) p = 0,1682 | 0,25 (-0,01; 0,51) p = 0,0548 | |
| Biegunka | Middleton 2019 | 26 (12,9%) | 14 (7,0%) | 1,85 (0,99; 3,43) p = 0,0521 | 0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0462 | <u>1,65 (0,91; 2,99)</u> , p = 0,0962 Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,1677, I ² = 47,5% |
| | Keating 2018 | 0 (0%) | 1 (8,3%) | 0,20 (0,01; 4,49) p = 0,3084 | -0,08 (-0,27; 0,10) p = 0,3760 | |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła | Middleton 2019 | 22 (10,9%) | 26 (12,9%) | 0,84 (0,49; 1,43) p = 0,5271 | -0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5263 | <u>0,95 (0,57; 1,59)</u> , p = 0,8372 Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,2051, I ² = 37,7% |
| | Keating 2018 | 4 (19,0%) | 0 (0%) | 5,32 (0,31; 91,04) p = 0,2488 | 0,19 (-0,01; 0,39) p = 0,0598 | |
| Ból jamy ustnej i gardła | Middleton 2019 | 20 (9,9%) | 25 (12,4%) | 0,80 (0,46; 1,39) p = 0,4202 | -0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4186 | <u>0,78 (0,46; 1,32)</u> , p = 0,3469 Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,7336, I ² = 0,0% |
| | Keating 2018 | 2 (9,5%) | 2 (16,7%) | 0,57 (0,09; 3,55) p = 0,5483 | -0,07 (-0,32; 0,17) p = 0,5684 | |
| Krwioplucie | Middleton 2019 | 11 (5,4%) | 28 (13,9%) | 0,39 (0,20; 0,76) p = 0,0060 | -0,08 (-0,14; -0,03) NNT = 12 (8; 37) p = 0,0036 | <u>0,41 (0,22; 0,76)</u> , p = 0,0050, NNT = 12 (95% CI: 8; 36) Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,7017, I ² = 0,0% |
| | Keating 2018 | 2 (9,5%) | 2 (16,7%) | 0,57 (0,09; 3,55) p = 0,5483 | -0,07 (-0,32; 0,17) p = 0,5684 | |
| Zmęczenie | Middleton 2019 | 9 (4,5%) | 20 (10,0%) | 0,45 (0,21; 0,96) p = 0,0388 | -0,05 (-0,11; 0,00) NNT = 19 (10; 212) p = 0,0320 | <u>0,36 (0,18; 0,74)</u> , p = 0,0053, NNT = 14 (95% CI: 8; 43) Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,1947, I ² = 40,5% |
| | Keating 2018 | 0 (0%) | 4 (33,3%) | 0,07 (0,00; 1,12) p = 0,0602 | -0,33 (-0,60; -0,07) p = 0,0140 | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie [@] | ELX/TEZ/IVA+IVA+ SoC | PBO+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|--|-------------------------------------|-------------------------|------------|--|--|---|
| Wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi | <i>Middleton 2019^{^^@}</i> | 19 (9,4%) | 9 (4,5%) | 2,10 (0,97; 4,53) p = 0,0584 | 0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0504 | <u>2,08 (0,99; 4,39),</u> p = 0,0546 |
| | <i>Keating 2018</i> | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,77 (0,08; 40,40) p = 0,7196 | 0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5294 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,9177, I ² = 0,0% |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | | 24 (11,9%) | 22 (10,9%) | 1,09 (0,63; 1,87) p = 0,7678 | 0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7676 | |
| Wysypka [^] | | 22 (10,9%) | 13 (6,5%) | 1,68 (0,87; 3,25) p = 0,1202 | 0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1136 | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferaz | <i>Middleton 2019</i> | 22 (10,9%) | 8 (4,0%) | 2,74 (1,25; 6,00) p = 0,0120 | 0,07 (0,02; 0,12) NNH = 15 (9; 55) p = 0,0076 | |
| Aktywność AST lub ALT > 3× GGN ^{^^^} | | 16 (7,9%) | 11 (5,5%) | 1,45 (0,69; 3,04) p = 0,3290 | 0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3249 | |
| Aktywność AST lub ALT > 5× GGN | | 5 (2,5%) | 3 (1,5%) | 1,66 (0,40; 6,85) p = 0,4844 | 0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4789 | |
| Aktywność AST lub ALT > 8× GGN | | 3 (1,5%) | 2 (1,0%) | 1,49 (0,25; 8,84) p = 0,6589 | 0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6565 | nd. |
| Aktywność AST lub ALT > 1× i ≤ 3× GGN [#] | | 6 (28,6%) | 4 (33,3%) | 0,86 (0,30; 2,44) p = 0,7730 | -0,05 (-0,38; 0,28) p = 0,7769 | |
| Aktywność ALT > 1× i ≤ 3× GGN ^{##} | | 2 (9,5%) | 3 (25,0%) | 0,38 (0,07; 1,97) p = 0,2495 | -0,15 (-0,43; 0,12) p = 0,2705 | |
| Aktywność AST > 1× i ≤ 3× GGN [#] | <i>Keating 2018^{**}</i> | 6 (28,6%) | 2 (16,7%) | 1,71 (0,41; 7,20), p = 0,4615 | 0,12 (-0,17; 0,41) NNH = 9 (3; 6) p = 0,4146 | |
| Stężenie bilirubiny całkowitej > 1× i ≤ 1,5× GGN ^{##} | | 1 (4,8%) | 1 (8,3%) | 0,57 (0,04; 8,33) p = 0,6823 | -0,04 (-0,22; 0,15) p = 0,6989 | |
| Stężenie bilirubiny całkowitej > 3× i ≤ 10× GGN ^{##} | | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,77 (0,08; 40,40) p = 0,7196 | 0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5294 | |

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie [@] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|--|----------------------|---------------------|-----------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Gorączka | | 1 (4,8%) | 1 (8,3%) | 0,57 (0,04; 8,33) p = 0,6823 | -0,04 (-0,22; 0,15) p = 0,6989 | |
| Nudności | | 1 (8,3%) | 2 (16,7%) | 0,29 (0,03; 2,83) p = 0,2843 | -0,12 (-0,35; 0,11) p = 0,3097 | |
| Zatkanie nosa*** | | 2 (9,5%) | 2 (16,7%) | 0,57 (0,09; 3,55) p = 0,5483 | -0,07 (-0,32; 0,17) p = 0,5684 | |
| Wzrost aktywności AST | | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,77 (0,08; 40,40) p = 0,7196 | 0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5294 | |
| Nieprawidłowe oddychanie (<i>respiration abnormal</i>) | | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,77 (0,08; 40,40) p = 0,7196 | 0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5294 | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu podano, że nie odnotowano żadnego przypadku ostrego skurczy oskrzeli (*acute bronchoconstriction*) po podaniu ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

*** w badaniu *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono przypadku wodnistego wyciek z nosa (*rhinorrhoea*);

^ dodatkowo w suplemencie do publikacji *Middleton 2019* podano także częstość występowania wysypki u kobiet (odpowiednio 6/104 [5,8%] w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs 5/105 [4,8%] w grupie PBO+SoC, RR = 1,21 [95% CI: 0,38; 3,85], p = 0,7448), mężczyzn (odpowiednio 16/98 [16,3%] vs 8/96 [8,3%], RR = 1,96 [95% CI: 0,88; 4,36], p = 0,0997), chorych stosujących antykoncepcję hormonalną (w tym w ramach podania doustnego, miejscowego, podskórnego, dopochwowego i wewnątrzmacicznego, a także jako estrogenowa terapia zastępcza; odpowiednio 8/39 [20,5%] vs 3/32 [9,4%], RR = 2,19 [95% CI: 0,63; 7,57], p = 0,2165) i u chorych niestosujących antykoncepcji hormonalnej (odpowiednio 8/59 [13,6%] vs 5/64 [7,8%], RR = 1,74 [95% CI: 0,60; 5,01], p = 0,3079);

^^ ponadto w suplemencie do publikacji *Middleton 2019* podano odsetek chorych z co najmniej jednym przypadkiem AEs w postaci podwyższenia stężenia kinazy kreatyninowej, który wyniósł 9,9% (20/202) w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 4,5% (9/201) w grupie PBO+SoC (RR = 2,21 [95% CI: 1,03; 4,74], p = 0,0413); według badaczy zdarzenia te były często związane z ćwiczeniami i nie doprowadziły do zakończenia leczenia) oraz odsetek chorych z rhabdomyolizą (badacze podali, że u pacjentów tych nie nastąpiło zajęcie nerek lub mioglobiuria), który wyniósł odpowiednio 1,0% (2/202) i 0,5% (1/201), RR = 1,99 [95% CI: 0,18; 21,77], p = 0,5729;

^^^ nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz > 3 × GGN, które współwystępowałyby ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej > 2 × GGN;

w badaniu *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono przypadku AE w postaci aktywności AST lub ALT bądź samej AST w zakresach > 3× i ≤ 5× GGN, > 5× i ≤ 8× GGN i > 8× i ≤ 20× GGN;

w badaniu *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono przypadku AE w postaci aktywności ALT > 3× i ≤ 5× GGN;

w badaniu *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono przypadku AE w postaci stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5× i ≤ 2× GGN i stężenia bilirubiny całkowitej > 2× i ≤ 3× GGN;

@ większość danych o częstości poszczególnych AEs pochodzi z suplementu do publikacji *Keating 2018* (wyjątkami są kaszel, zwiększona objętość płwociny, krwioplucie oraz gorączka);

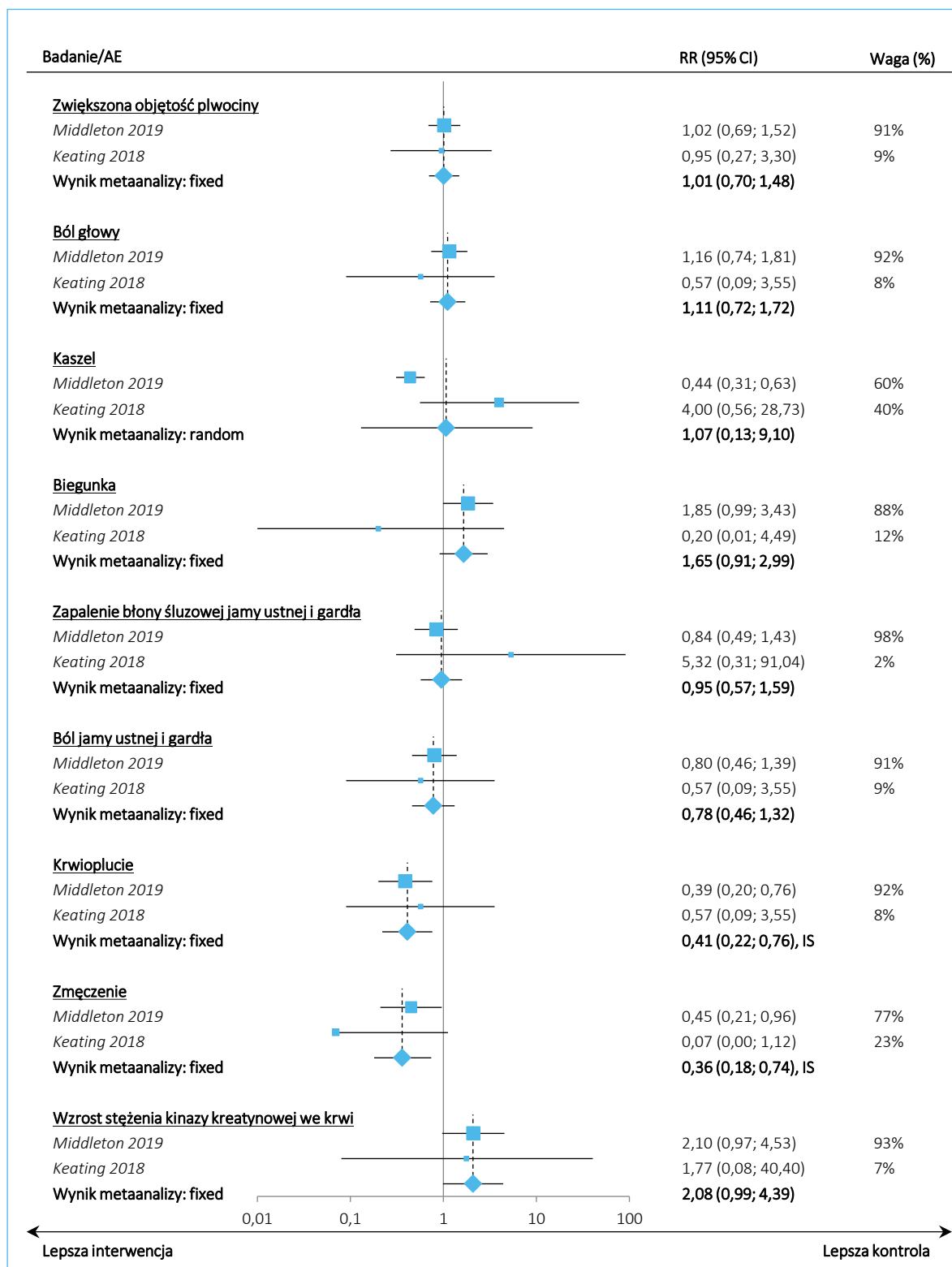
@@ dane z suplementu do publikacji *Middleton 2019*.

Na poniższym wykresie zaprezentowano graficznie wyniki metaanaliz dotyczących poszczególnych AEs na podstawie danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wykres 9. Poszczególne AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Dodatkowo w suplemencie do publikacji *Middleton 2019* przedstawiono szczegółowe informacje na temat zmian odnotowanych w zakresie ciśnienia tętniczego krwi, które zestawiono w kolejnej tabeli. W grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno wyjściowe skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (wynoszące odpowiednio 113,4 mmHg i 69,4 mmHg) wzrosło w 24 tyg. odpowiednio o 3,1 mmHg i 1,9 mmHg. Badacze podali także, że w ramach oceny bezpieczeństwa nie odnotowano innych istotnych zmian w obrębie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Tabela 29. Ocena ciśnienie tętniczego; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie *Middleton 2019*.

| Parametr | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* |
|--|---------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Populacja F/MF (parametry ciągłe [mmHg]) | | | | |
| Wyjściowe skurczowe ciśnienie tętnicze [^] | 113,4 (N = 202) | 113,7 (N = 201) | - | - |
| Średnia zmiana w 4 tyg. | 2,3 (N = 201) | -1,9 (N = 199) | - | - |
| Średnia zmiana w 12 tyg. | 3,5 (N = 199) | 0,4 (N = 199) | - | - |
| Średnia zmiana w 24 tyg. | 3,1 (N = 198) | -0,1 (N = 198) | - | - |
| Wyjściowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze [^] | 69,4 (N = 202) | 69,7 (N = 201) | - | - |
| Średnia zmiana w 4 tyg. | 1,5 (N = 201) | -0,8 (N = 199) | - | - |
| Średnia zmiana w 12 tyg. | 1,7 (N = 199) | -0,1 (N = 199) | - | - |
| Średnia zmiana w 24 tyg. | 1,9 (N = 198) | 0,3 (N = 198) | - | - |
| Populacja F/MF (parametry dychotomiczne, liczba chorych [%], odpowiednio N = 202 i N = 201) | | | | |
| > 140 mmHg** | 10 (5,0%) | 7 (3,5%) | 1,42 (0,55; 3,66) p = 0,4662 | 0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4631 |
| > 140 mmHg i > 10 mmHg wzrost względem wartości wyjściowej** | 8 (4,0%) | 3 (1,5%) | 2,65 (0,71; 9,86) p = 0,1450 | 0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1269 |
| > 90 mmHg** | 6 (3,0%) | 7 (3,5%) | 0,85 (0,29; 2,49) p = 0,7713 | -0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7710 |
| > 90 mmHg i > 10 mmHg wzrost względem wartości wyjściowej** | 3 (1,5%) | 4 (2,0%) | 0,75 (0,17; 3,29) p = 0,6992 | -0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6981 |
| ≥ 1 AE wzrostu ciśnienia tętniczego | 1 (0,5%) | 2 (1,0%) | 0,50 (0,05; 5,44) p = 0,5674 | 0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5595 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** analiza progowa u pacjentów ze wzrostem skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas ≥ 2 pomiarów;

[^] ostatni pomiar przed podaniem pierwszej dawki analizowanego leczenia.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

6 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + SoC; populacja homozygot F/F – porównanie pośrednie

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię ELX/TEZ/IVA ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u homozygot F/F – odnalezione badania pozwalały jednak na porównanie tej terapii z terapią dwulekową TEZ/IVA, więc zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator TEZ/IVA + placebo + SoC, uwzględniając badania porównujące TEZ/IVA (+ placebo celem zaślepienia terapii trójlekowej w części badań) + SoC z placebo + SoC. Po stronie terapii ELX/TEZ/IVA (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) zidentyfikowano dwa opublikowane badania, które porównywały ten schemat ze schematem dwulekowym w populacji chorych F/F: *Heijerman 2019* oraz *Keating 2018*; dodatkowo, zidentyfikowano badanie *VX18-445-109*, które nie zostało jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej, ale jego wyniki zostały przytoczone w dokumencie francuskiej komisji HAS, przedstawiającym wyniki pracy komisji nad wnioskiem refundacyjnym dla leku Kaftrio® (*HAS 2020*) – szczegóły metodyki badania odnaleziono również na stronach przedstawiających badania w toku: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu (*CT 2021*, *CTREU 2021*). Natomiast po stronie SoC (SoC+PBO) odnaleziono i uwzględniono trzy badania: *EVOLVE* (publikacja *Taylor-Cousar 2017*), *Donaldson 2018*, oraz *Schwarz 2020*.

Wszystkie odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami RCT, z podwójnym zaślepieniem oraz aktywną kontrolą w badaniach *Heijerman 201*, *Keating 2018* oraz *VX18-445-109*, a także kontrolą placebo w badaniach *EVOLVE*, *Donaldson 2018* oraz *Schwarz 2020*. Każde z badań było próbą dobrej jakości (ocena 5/5 w skali Jadad) i w każdym założono hipotezę *superiority*, starając się ocenić wyższość rozpatrywanej interwencji nad grupą kontrolną. Wszystkie badania były sponsorowane przez tę samą firmę – *Vertex Pharmaceuticals Incorporated*. Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 30. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

| Badanie | Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad | Okres obserwacji | Ocena mocy badania | Liczebność grup | Typ analiz | Liczba ośrodków | Sponsor |
|--|--------------------|---------------------------------------|---|--------------------|--|------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Badania porównujące terapię ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z terapią PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | <i>superiority</i> | IIA 5/5 (R: 2, B: 2, W: 1) | 4 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa^ | tak | 55 vs 52 | mITT | 44 (4 kraje) | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| <i>Keating 2018</i> | <i>superiority</i> | IIA 5/5 (R: 2, B: 2, W: 1) | 4 tyg. leczenia + 4 tyg. wymywania + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa^ | tak | 21 vs 7 | mITT | Badanie wieloośrodkowe | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| <i>VX18-445-109</i> | <i>superiority</i> | IIA 4/5 (R: 1, B: 2, W: 1) | 24 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa^ | tak | 87 vs 88 | mITT | 35 (4 kraje) | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| Badania porównujące terapię TEZ/IVA+SoC z PBO+SoC | | | | | | | | |
| <i>EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)</i> | <i>superiority</i> | IIA 5/5 (R: 2, B: 2, W: 1) | 24 tygodnie leczenia + 4 tygodnie dodatkowej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | tak | 248 vs 256 (ocena skuteczności) 251 vs 258 (ocena bezpieczeństwa) | mITT | 91 (USA, Kanada, Europa) | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| <i>Donaldson 2018</i> | <i>superiority</i> | IIA 4/5 (R: 1, B: 2, W: 1) | 4 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | nie | 17 vs 24 (ocena skuteczności) 17 vs 33 (ocena bezpieczeństwa) | mITT | 37 (USA, Kanada, Niemcy, UK) | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| <i>Schwarz 2020</i> | <i>superiority</i> | IIA 4/5 (R: 1, B: 2, W: 1) | 8 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | tak | 50 vs 47 | mITT | Badanie wieloośrodkowe | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |

^ w celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w próbie chorzy otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie (poprzedzała ją 4-tygodniowy okres skryningu).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

W większości badań uwzględniono jedynie 2 ramiona, porównując wybrane terapie z grupą kontrolną w populacji chorych ze statusem homozygoty względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F). Wyjątek stanowiły próby *Keating 2018* oraz *Donaldson 2018*. W pierwszej z tych prób, w badaniu uwzględniono również grupę chorych ze statusem mutacji F/MF – wyniki porównania terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA z dwulekową TEZ/IVA w tej grupie zostały opisane w osobnym rozdziale i nie były powtarzane w opisie porównania pośredniego, natomiast wyniki dla dodatkowego ramienia przedstawiającego ocenę skojarzonej terapii eleksakaftor z nowym lekiem o nazwie kodowej VX-561 w tej grupie nie były przedmiotem niniejszej analizy i nie zostały w ogóle przedstawione. Z kolei, w badaniu *Donaldson 2018* uwzględniono łącznie 14 grup interwencji (ocena eskalacji dawkowania, ocena różnych schematów dawkowania) oraz różne populacje (homozygoty F/F, heterozygoty F/MF) – na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono i wykorzystano jedynie dane dla porównania ramienia TEZ/IVA z placebo, w dawkowaniu obecnie zalecanym (TEZ 100 mg raz dziennie, IVA 150 mg co 12 godzin), w populacji F/F.

W badaniach ocenę skuteczności prowadzono w ramach zmodyfikowanych populacji ITT, które obejmowały chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia (populacja mITT). W każdym z badań uwzględniono pacjentów z populacji homozygot F/F, ale z uwagi na możliwość określenia tego statusu już po włączeniu do badania, w niektórych próbach dodatkowo zaznaczono, że populację mITT musieli stanowić pacjenci poddani randomizacji, otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku, z potwierdzonym statusem homozygotyczności F/F (badania *Keating 2018*, *EVOLVE*). Tak więc w praktyce, w każdym z analizowanych badań w ocenie skuteczności klinicznej populację mITT stanowili chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia i mieli status homozygoty F/F. W każdym z badań populację chorych, w której oceniano bezpieczeństwo stanowili pacjenci poddani randomizacji, otrzymujący przepisane leczenie – w większości badań populacja ta pokrywała się z populacją mITT, w której oceniano skuteczność kliniczną, natomiast wyjątek stanowiło badanie *EVOLVE*, gdzie w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy zostali wykluczeni z oceny efektywności klinicznej z uwagi na brak potwierdzonego statusu homozygoty F/F (łącznie było to 5 chorych, 3/251 [1,2%] w grupie TEZ/IVA oraz 2/258 [0,8%] grupie kontrolnej). Z kolei w badaniu *Donaldson 2018* skuteczność porównywano względem grupy placebo uwzględnionej w ramach oceny eskalacji dawki (n = 24), natomiast bezpieczeństwo – względem połączonych grup placebo z analizy eskalacji dawki oraz analizy porównawczej różnych schematów podawania (n = 14) (łącznie n = 33 – z uwagi na obecność 5 pacjentów jednocześnie w obu grupach, populacja ta nie liczyła 38 pacjentów, jakby wynikało z sumy liczebności obu grup).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

W większości analizowanych badań randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 – wyjątek stanowiło badanie *Keating 2018*, gdzie randomizację przeprowadzono w stosunku 3:1, oraz badanie *Donaldson 2018*, gdzie ogółem randomizacja została przeprowadzona w stosunku 4:1 (stosunek pacjentów otrzymujących aktywne leczenie do chorych otrzymujących placebo), jednak z uwagi na obecność wielu ramion interwencji, stosunek pacjentów w poszczególnych ramionach były różne, a w porównaniu uwzględnionym w niniejszej analizie obserwowano nawet mniejszą liczbę pacjentów otrzymujących aktywne leczenie, w porównaniu do grupy placebo (17 vs 24).

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się liczebnością pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach. W ramieniu ELX/TEZ/IVA, które oceniane było przez 3 badania, uwzględniono 55 chorych w próbie *Heijerman 2019*, niemal połowę mniej w próbie *Keating 2018* (n = 28), natomiast w badaniu *VX18-445-109* włączono najwięcej, bo 87 chorych w ramach tego ramienia. Zaznaczyć należy jednak, że dla tych punktów końcowych, gdzie było to możliwe wykonywano metaanalizę danych, co wzmacniało dostępne dowody – było to istotne, gdyż np. liczebność grupy kontrolnej w badaniu *Keating 2018* wynosiła jedynie 7 pacjentów (była to najmniejsza liczebność ze wszystkich ramion uwzględniających terapię dwulekową TEZ/IVA; w pozostałych badaniach porównujących terapię trójlekową z dwulekową, liczebności grup interwencji i kontrolnej były zbliżone). W przypadku badań oceniających terapię dwulekową w porównaniu do placebo również obserwowano duże zróżnicowanie liczebności pacjentów – dla ramienia TEZ/IVA od 248 w badaniu *EVOLVE*, do 17 w badaniu *Donaldson 2018*, oraz dla ramienia PBO od 256 w próbie *EVOLVE* do 24 w próbie *Donaldson 2018* (grupa placebo licząca 14 osób nie była uwzględniana w ocenie skuteczności, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono obie grupy placebo). Niemniej jednak, podobnie jak w badaniach po stronie ELX/TEZ/IVA, w większości przypadków metaanaliza danych pozwalała uniknąć ryzyka wystąpienia błędu wynikającego z niskiej liczebności danej grupy – ograniczenie mogło powstać jedynie wtedy, gdy do porównania pośredniego wykorzystywano dane z pojedynczego badania o niskiej liczebności.

Badania różniły się również okresem obserwacji, co wynikało głównie z różnicy w okresie leczenia – ogółem, pacjentów oceniano w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu. W badaniach *Heijerman 2019* oraz *Keating 2018* po stronie terapii ELX/TEZ/IVA leczenie trwało 4 tygodnie, podobnie w próbie *Donaldson 2018*. Wśród badań oceniających terapię trójlekową najdłużej leczono pacjentów badania *VX18-445-109*, gdzie okres leczenia wynosił 24 tygodnie. Okresy leczenia w pozostałych badaniach po stronie terapii dwulekowej były nieco dłuższe: 8 tygodni w próbie *Schwarz 2020* oraz 24 tygodnie w próbie *EVOLVE*.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie do przepływu chorych w ramach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 31. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

| Badania | Informacje o przepływie pacjentów |
|----------------|---|
| Heijerman 2019 | W badaniu na etapie skryningu uwzględniono 113 pacjentów i rozpoczęli oni okres leczenia wstępnego TEZ/IVA – z dalszej analizy wykluczono 6 (5,3%) chorych: 4 (3,5%) z uwagi na zdarzenia niepożądane oraz 2 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Pozostałych 108 (95,6%) chorych poddano randomizacji, przy czym 1 (0,9%) chory nie otrzymał przepisanego leczenia. Pozostali pacjenci zostali przypisani do grupy ELX/TEZ/IVA (n = 55) oraz TEZ/IVA (n = 52), otrzymali ≥ 1 dawkę leków i ukończyli cały 4 tygodniowy okres leczenia |
| Keating 2018 | W obrębie populacji F/F uwzględniono 28 chorych – zostali poddani randomizacji do grupy ELX/TEZ/IVA (n = 21) oraz do grupy TEZ/IVA (n = 7), wszyscy chorzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. W grupie kontrolnej TEZ/IVA wszyscy chorzy ukończyli 4-tygodniowy okres leczenia, natomiast w grupie ELX/TEZ/IVA 1 pacjent (4,7%) zakończył przedwcześnie leczenie z powodu AEs. W okresie wymywania (ang. <i>washout</i>) badania zakończyło kolejnych 2 pacjentów, po jednym w każdej z grup. |
| VX18-445-109 | W badaniu okres terapii wstępnej rozpoczęło 176 chorych, przy czym 1 (0,6%) zakończył badanie na tym etapie. Pozostałych 175 chorych poddano randomizacji i przydzielono do grupy terapii trójlekowej (n = 87) oraz do grupy dwulekowej (n = 88); wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisaneleczenia i stanowili populację mITT, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo W grupie terapii trójlekowej 2 (2,3%) chorych zakończyło leczenie przedwcześnie, w porównaniu do 1 (1,1%) chorego w grupie terapii dwulekowej. |
| EVOLVE | 510 chorych poddano randomizacji, przy czym 509 otrzymało przynajmniej 1 dawkę leku (1 pacjent przydzielony do grupy placebo nie otrzymał leczenia z uwagi na zaostrzenie objawów płucnych): 251 w grupie TEZ/IVA oraz 258 w grupie placebo. Leczenie przedwcześnie zakończyło 16 (6,4%) chorych w grupie TEZ/IVA oraz 18 (7,0%) w grupie placebo. W obu grupach najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były AEs. Dodatkowo, 5 chorych (3 [1,2%] w grupie TEZ/IVA oraz 2 [0,8%] w grupie PBO) nie miało potwierdzonego statusu homozygoty F/F, więc zostali wykluczeni z analizy skuteczności klinicznej, ale zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa |
| Donaldson 2018 | Ogółem, w badaniu randomizowano chorych do 14 grup, otrzymujących różne schematy dawkowania i różne schematy podania ocenianych interwencji. Ogółem, do badania włączono 190 osób, spośród których 185 (97,4%) ukończyło badanie, natomiast pełny schemat leczenia otrzymało 94,2% chorych, ze średnim przestrzeganiem zaleconego dawkowania (stosunek liczby tabletek faktycznie przyjętych do liczby tabletek wydanych) wynoszącym 97,9%. W ramach grup ocenianych w niniejszej analizie, wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, ukończyli planowane leczenie. W grupie placebo uwzględnionej w ocenie skuteczności, leczenia nie otrzymało 2/26 (7,7%) chorych poddanych randomizacji, ale ogółem w obu ramionach leczenie otrzymało 95,4% chorych (41/43). Ocenę bezpieczeństwa prowadzono względem połączonych grup placebo (n = 33), i w tej grupie leczenia nie otrzymało 2/33 (6,1%) chorych poddanych randomizacji, ale ogółem w obu ramionach leczenie otrzymało 96,0% chorych (48/50) |
| Schwarz 2020 | Randomizacji poddano 98 pacjentów, ale 1 osoba nie otrzymała leczenia (niestabilny stan kliniczny), w związku z czym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oceniono w grupie 97 chorych: 50 w grupie TEZ/IVA oraz 47 w grupie PBO. W grupie TEZ/IVA leczenie przedwcześnie zakończyło 2 (4,0%) chorych (z powodu AEs), natomiast w grupie kontrolnej również 2 (4,3%) pacjentów – jeden z powodu wystąpienia AEs, drugi z powodu odmowy dalszego leczenia |

Jak zaznaczono powyżej, w analizowanych badaniach ocenę prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia i mieli potwierdzony status homozygoty F/F (zmodyfikowana populacja ITT – mITT). W praktyce, w badaniach *Keating 2018* oraz *VX18-445-109* wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przypisane leczenie, więc w rzeczywistości oceniana populacja tych badań odpowiadała klasycznie definiowanej populacji ITT. W pozostałych badaniach bardzo niewielki odsetek chorych poddanych randomizacji nie otrzymał przepisane go leczenia: 1 (0,9%) chorych w próbie *Heijerman 2019*, 1 (0,2%) w próbie *EVOLVE*, 2 (4,6%) chorych w próbie *Donaldson 2018*, oraz 1 (1,0%) w badaniu *Schwarz 2020*. W badaniu *EVOLVE* zaznaczono, że 5 chorych (3 [1,2%] w grupie TEZ/IVA oraz 2 [0,8%] w grupie PBO) nie miało potwierdzone go statusu homozygoty F/F, więc zostali wykluczeni z analizy skuteczności klinicznej, ale zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa.

W badaniu *Heijerman 2019* wszyscy pacjenci uwzględnieni w analizowanej populacji mITT ukończyli 4-tygodniowy okres leczenia. Podobnie, w obrębie ramion badania *Donaldson 2018* uwzględnionych i opisanych w niniejszej analizie, wszyscy pacjenci ukończyli planowo leczenie. W pozostałych badaniach niektórzy pacjenci zakończyli leczenie przedwcześnie: 1 (3,6%) w próbie *Keating 2018* (dodatkowo, kolejnych 2 [7,1%] pacjentów, po 1 w każdej z grup, opuściło badanie na etapie okresu wymywania); w badaniu *VX18-445-109* było to 2 (2,3%) chorych w grupie terapii trójlekowej, oraz 1 (1,1%) chory w grupie terapii dwulekowej; nieco większy odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie odnotowano w badaniu *EVOLVE*: 16 (6,4%) w grupie terapii dwulekowej oraz 18 (7,0%) w grupie placebo. W badaniu *Schwarz 2020* odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie przedwcześnie wynosił 2 (4,0%) vs 2 (4,3%) odpowiednio w grupie interwencji oraz kontrolnej.

W badaniach *Heijerman 2019* oraz *VX18-445-109* podano dodatkowo, ilu pacjentów zostało wykluczonych z badania na etapie wstępnej terapii dwulekowej, prowadzonej przed randomizacją. W pierwszym z tych badań na etapie skryningu uwzględniono 113 pacjentów i rozpoczęli oni okres leczenia wstępnego z dalszej analizy wykluczono 6 (5,3%) chorych: 4 (3,5%) z uwagi na zdarzenia niepożądane oraz 2 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. W drugim badaniu okres terapii wstępnej rozpoczęło 176 chorych, przy czym 1 (0,6%) zakończył badanie na tym etapie.

Pod względem zastosowanej metodyki, uwzględnione badania kliniczne charakteryzowały się stosunkowo dużą jakością i większość uzyskała 5 punktów (na 5 możliwych) w skali Jadad, z uwagi na fakt, że były to próby kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem utrzymywanym przy pomocy placebo, oraz z uwagi na przedstawienie w każdym z badań informacji o przepływie chorych w trakcie badania.

Próby VX18-445-109, Donaldson 2018 oraz Schwarz 2020 otrzymały 4 punkty, z uwagi na brak szczegółowych informacji odnośnie do procesu randomizacji. Dodatkowo, w analizowanych badaniach oceniono również ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, które oszacowano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration* (Sterne 2019, Higgins 2020). Wyniki tej oceny podsumowano skrótowo w tabeli poniżej, natomiast pełną ocenę przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 32. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

| Punkt końcowy | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem |
|---|---------------------|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------|
| Heijerman 2019 | | | | | | |
| Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) po 4 tygodniach leczenia | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana wartości współczynnika BMI | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Ciężkie zaostrzenia płucne | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Infekcyjne zaostrzenia płucne | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| AEs ogółem | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Keating 2018 | | | | | | |
| Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) po 4 tygodniach leczenia | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana wyniku kwestionariusza CFQ-R – domena oddechowa | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana absolutnej wartości FEV1 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Infekcyjne zaostrzenia płucne | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| AEs ogółem | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| VX18-445-109 | | | | | | |
| Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) po 4 tygodniach leczenia | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |
| Zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftror/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Punkt końcowy | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem |
|--|---------------------|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------|
| Infekcyjne zaostrzenia płucne | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |
| AEs ogółem | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |
| EVOLVE | | | | | | |
| Zmiana wyniku kwestionariusza CFQ-R – domena oddechowa | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Bezwzględna zmiana wartości FEV1 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana wartości współczynnika BMI | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Ciężkie zaostrzenia płucne | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Infekcyjne zaostrzenia płucne | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| AEs ogółem | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Donaldson 2018 | | | | | | |
| Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 | Średnie | Wysokie | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| Zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie | Średnie | Wysokie | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| Ciężkie zaostrzenia płucne | Średnie | Wysokie | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| Infekcyjne zaostrzenia płucne | Średnie | Wysokie | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| AEs ogółem | Średnie | Wysokie | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| Schwarz 2020 | | | | | | |
| Ciężkie zaostrzenia płucne | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |
| Infekcyjne zaostrzenia płucne | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |
| AEs ogółem | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z randomizacją i w przypadku badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* oraz *EVOLVE* sprecyzowano, że randomizację przeprowadzono przy pomocy interaktywnego systemu sieciowego, przy czym w dwóch pierwszych badaniach proces randomizacji przeprowadziła niezależna, zewnętrzna firma. W badaniach tych ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie. Z kolei w pozostałych próbach (*VX18-445-109*, *Donaldson 2018* oraz *Schwarz 2020*) podano jedynie, że próby były

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

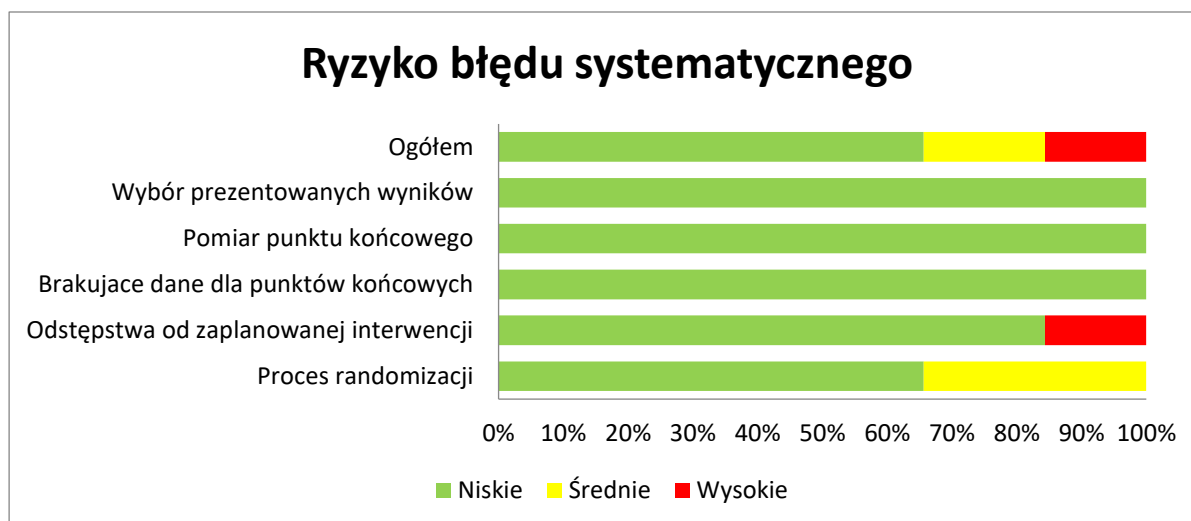
randomizowane, bez dodatkowych szczegółów, w związku z czym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji uznano za średnie. Należy przy tym zaznaczyć, że badanie *VX18-445-109* nie zostało jeszcze oficjalnie opublikowane, więc brak informacji odnośnie do randomizacji może wynikać nie z uchybień w metodyce badania, a raczej z braku wyczerpującego opisu metodyki badania.

Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji w większości analizowanych badań uznano za niskie. W każdej z analizowanych prób założono co prawda, że ocena skuteczności klinicznej będzie prowadzona wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia, jednak w praktyce albo wszyscy chorzy (*Keating 2018, VX18-445-109*), albo znaczna większość (> 95%) pacjentów biorących udział w badaniu otrzymała leczenie. Jedynie w próbie *Donaldson 2018* ryzyko to uznano za wysokie, co wynikało z faktu, że w badaniu tym (z uwagi na małą liczebność grup) dość znaczny odsetek pacjentów poddanych randomizacji nie otrzymał zaplanowanego leczenia (7,7% chorych w grupie placebo, ale 4,6% chorych ogółem).

Znaczna większość chorych ($\geq 93\%$) ukończyła również pełny zaplanowany okres leczenia i nie obserwowano, by wyniki prezentowano dla mniejszej niż zadeklarowana liczby osób (dla wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych), więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla danego punktu końcowego również uznano za niskie. Punkty końcowe oceniane w badaniu były w większości przypadków oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych biorących udział w badaniu, więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie – dotyczyło to również subiektywnego punktu końcowego, jakim była ocena jakości życia wykonana przy pomocy kwestionariusza CFQ-R: ocenę przeprowadzono w liczbowo takiej samej populacji jak w przypadku pozostałych punktów końcowych, a zaślepienie stosowane w każdym z badań zmniejszało ryzyko pojawienia się błędu systematycznego. Podobnie, dla każdego z rozpatrywanych punktów końcowych uznano za niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego wynikające z wybiórczego prezentowania wyników – zaplanowane w badaniach punkty końcowe były raportowane i nie zmieniano planu analizy w zależności od uzyskanych wyników, a wyniki prezentowano w sposób spójny, z założonego okresu obserwacji.

Na wykresie poniżej dodatkowo wizualnie podsumowano wynik oceny ryzyka powstania błędu systematycznego ogólnie dla wszystkich badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

Wykres 10. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

| Badanie | Kryterium |
|------------------------------------|--|
| Kryteria włączenia | |
| Jednostka chorobowa | |
| <i>Heijerman 2019</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza ▪ Homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> - w przypadku braku wyniku oceny na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem właściwego leczenia w ramach badania, można było wykorzystać wcześniejsze wyniki oceny statusu tego genu. Pacjenci włączeni do badania bez późniejszego potwierdzenia statusu F/F byli wykluczani z próby |
| <i>Keating 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ustabilizowana mukowiscydoza ▪ Homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> lub układ heterozygotyczny (F/MF^Δ) |
| <i>VX18-445-109</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza ▪ Homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> - w przypadku braku wyniku oceny na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem właściwego leczenia w ramach badania, można było wykorzystać wcześniejsze wyniki oceny statusu tego genu. Pacjenci włączeni do badania bez późniejszego potwierdzenia statusu F/F byli wykluczani z próby |
| <i>EVOLVE</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza ▪ Homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i>, potwierdzony w trakcie skryningu |
| <i>Donaldson 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (stężenie chlorków w pocie > 60 mmol/l lub obecność przynajmniej dwóch mutacji charakterystycznych dla mukowiscydozy^Δ, objawy ze strony układu oddechowego lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe/zaburzenia odżywiania) |
| <i>Schwarz 2020</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ustabilizowana (w ocenie badaczy) mukowiscydoza ▪ Homozygoty względem delecji F508del w obu allelach genu <i>CFTR</i> (populacja F/F), potwierdzony w dokumentacji medycznej lub badaniem genetycznym w trakcie skryningu (w przypadku braku wyników przed końcem okresu skryningu chory mógł zostać poddany randomizacji, ale w przypadku braku potwierdzenia statusu homozygoty był wykluczany z oceny) |
| Czynność układu oddechowego | |
| <i>Heijerman 2019</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość należna FEV1 ≥40% do ≤90%, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta według metod GLFI (ang. <i>Global Lung Function Initiative</i>); pomiary spirometryczne musiały spełniać wytyczne ATS/ERS (ang. <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

| Badanie | Kryterium |
|--|---|
| <i>Keating 2018</i> | ▪ Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ |
| <i>VX18-445-109</i> | ▪ Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta według metod GLFI (ang. <i>Global Lung Function Initiative</i>); pomiary spirometryczne musiały spełniać wytyczne ATS/ERS (ang. <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>) |
| <i>EVOLVE</i> | ▪ Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta |
| <i>Donaldson 2018</i> | ▪ FEV1 w zakresie 40-90% wartości należnej dla wieku, płci, rasy oraz wzrostu |
| <i>Schwarz 2020</i> | ▪ FEV1 w zakresie od $\geq 25\%$ do $\leq 90\%$ wartości należnej dla danego wieku, płci oraz wzrostu (w momencie skryningu); pomiar spirometryczny musiał spełniać wymagania towarzystw <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i> odnośnie do wiarygodności/powtarzalności |
| Wymogi odnośnie do wcześniejszego leczenia | |
| <i>Heijerman 2019</i> | ▪ Nie precyzowano |
| <i>Keating 2018</i> | ▪ Nie precyzowano |
| <i>VX18-445-109</i> | ▪ Nie precyzowano |
| <i>EVOLVE</i> | ▪ Nie precyzowano |
| <i>Donaldson 2018</i> | ▪ Nie precyzowano |
| <i>Schwarz 2020</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie terapią skojarzoną lumakaftr/iwakaftr, z ≥ 1 objawem ze strony układu oddechowego uznanym za związany z tą terapią, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej • Duszność • Trudności w oddychaniu (uczucie ucisku w obrębie klatki piersiowej) • Astma • Nadwrażliwość oskrzeli • Skurcze oskrzeli • Świsty oddechowe • Bezobjawowe zmniejszenie ppFEV1 o $> 12\%$ w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu terapii lumakafotrem/iwakafotrem ▪ Ustąpienie kwalifikujących objawów po wcześniejszej terapii w ciągu > 28 dni przed skyrningiem |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftr/tezakaftr/iwakaftr + iwakaftr)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Kryterium |
|-------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia lumakafotrem/iwakaftorem musiało nastąpić w ciągu około 12 tygodni od pierwszej dawki tego skojarzenia (lub, w przypadku wznowienia terapii, od momentu otrzymania pierwszej dawki w ramach wznowienia) |
| Pozostałe kryteria włączenia | |
| <i>Heijerman 2019</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej ▪ Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w terapii mukowiscydozy – zdefiniowana jako utrzymanie aktualnie stosowanego (≥ 28 dni przed fazą wstępną TEZ/IVA) leczenia aż do zakończenia udziału w badaniu ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur |
| <i>Keating 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 18 lat lub więcej ▪ Masa ciała ≥ 35 kg ▪ Gotowość pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur |
| <i>VX18-445-109</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej ▪ Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy do zakończenia badania ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur |
| <i>EVOLVE</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej ▪ Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy przez 24 tygodnie badania (lub do końca wizyty w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, o ile pacjent nie brał następnie udziału w fazie wydłużonej badania) ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur |
| <i>Donaldson 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat (analiza w populacji homozygot F/F) lub ≥ 12 lat (analiza w populacji heterozygot F/MF) ▪ Masa ciała ≥ 40 kg ▪ BMI $\geq 18,5$ kg/m² |
| <i>Schwarz 2020</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osoby płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 12 lat ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ Możliwość i chęć przestrzegania procedur i wymogów określonych protokołem badania ▪ Gotowość do utrzymania stabilnego leczenia mukowiscydozy od fazy skryningu po końcową ocenę bezpieczeństwa |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Kryterium |
|---|---|
| Kryteria wykluczenia | |
| Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne | |
| <p><i>Heijerman 2019</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyły wrotnej • Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny • Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów • Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry, oraz raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat) ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej ▪ Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> • Brak dodatniego wyniku testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu • Przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezbyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakakftor/iwakakftor + iwakakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Kryterium |
|--------------|---|
| Keating 2018 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenia dróg oddechowych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania ▪ Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) ▪ Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta ▪ Klinicznie istotna marskość wątroby w wywiadzie ▪ Hemoliza w wywiadzie ▪ Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie ▪ Obecne czynniki ryzyka wystąpienia choroby <i>Torsade de Pointes</i> ▪ Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej ▪ Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniu ▪ Odstęp QTc > 450 ms w momencie skryningu |
| VX18-445-109 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyły wrotnej • Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny • Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów • Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry, oraz raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat) ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej ▪ Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> • Brak dodatniego wyniku testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu • Przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezbyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej |
| EVOLVE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Kryterium |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką ocenianych w ramach badania terapii ▪ Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> • Przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ QTc > 450 ms w momencie skryningu – w przypadku, gdy wynik EKG wskazywał na QTc > 450 ms, pomiar powinien zostać powtórzony jeszcze 2-krotnie w ciągu skryningu i średnia wartość z 3 pomiarów powinna zostać użyta do określenia możliwości udziału pacjenta w badaniu ▪ Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie ▪ Katarakta (w wywiadzie lub aktywna), zmętnienie soczewki, uwidocznienie szwu soczewki „Y”, zmiany warstwowe w oku (ang. <i>lamellar rings</i>), uznane za klinicznie istotne przez okulistę w trakcie skryningu (badanie nie musiało być powtarzane w trakcie skryningu, jeśli był dostępny wynik takiego badania nie starszy niż 3 miesiące) |
| <i>Donaldson 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono |
| <i>Schwarz 2020</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schorzenia współistniejące które w ocenie lekarza mogły zaburzyć wyniki badania, lub stanowić zagrożenie dla pacjenta ▪ Niedawne gwałtowne lub progresujące pogorszenie czynności układu oddechowego ▪ Niedawne stosowanie aparatu tlenowego z przepływem tlenu > 2 l/min ▪ Stopień czynności wątroby B lub C według klasyfikacji Child-Pugh ▪ Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA ▪ Przeszczep płuc w czasie od ostatniego rozpoczęcia leczenia terapią lumakaftorem/iwakaftorem |
| Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu | |
| <i>Heijerman 2019</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkowany przez firmę Vertex, w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) ▪ Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA stosowanych w ramach terapii wstępnej |
| <i>Keating 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leku innego niż modulatory CFTR, w ciągu ostatnich 28 dni |
| <i>VX18-445-109</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkowany przez firmę Vertex, w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Kryterium |
|------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA stosowanych w ramach terapii wstępnej |
| <i>EVOLVE</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym inne modulatory białka CFTR (w tym VX-661 lub iwakaftor) w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych ▪ Stosowanie zabronionych terapii lub pokarmów (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA |
| <i>Donaldson 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono |
| <i>Schwarz 2020</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym inne modulatory białka CFTR (w tym lumakaftor/iwakaftor) w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych ▪ Stosowanie zabronionych terapii lub pokarmów (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA, lub przewidywana konieczność użycia takich środków po otrzymaniu pierwszej dawki TEZ/IVA |
| Wyniki badań laboratoryjnych | |
| <i>Heijerman 2019</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN • Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN • Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat |
| <i>Keating 2018</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN • Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN • Wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² |
| <i>VX18-445-109</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Kryterium |
|---------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN • Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat |
| EVOLVE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez ≥ 2 wyniki z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN – aktywność ALT, AST, GGTP, ALP $\geq 3 \times$ GGN • Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN • Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat |
| Donaldson 2018 | Nie przedstawiono |
| Schwarz 2020 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez ≥ 2 wyniki z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN – aktywność ALT, AST, GGTP, ALP $\geq 3 \times$ GGN • Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN • Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat |
| Pozostałe kryteria wykluczenia | |
| Heijerman 2019 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cięża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczu) ▪ W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania • Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania |
| Keating 2018 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Kryterium |
|----------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża lub karmienie piersią |
| VX18-445-109 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczu) ▪ W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania • Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania |
| EVOLVE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym użycie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów ▪ Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu ▪ Brak zgody na stosowanie określonych protokołem metod antykoncepcyjnych w przypadku osób aktywnych seksualnie ▪ W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania • Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania |
| Donaldson 2018 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono |
| Schwarz 2020 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadużywanie alkoholu i stosowanie narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym stosownie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów ▪ Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA ▪ W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania • Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania |

[^] w porównaniu pośrednim uwzględniono jedynie wyniki dla populacji F/F.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Kryteria włączenia do poszczególnych badań w dużej mierze były zgodne (a w przypadku prób *Heijerman 2019* oraz *VX18-445-109* zastosowano w zasadzie ten sam zestaw kryteriów włączenia/wykluczenia) – w każdym uwzględniono pacjentów ze stabilną mukowiscydozą. W badaniach *Heijerman 2019*, *VX18-445-109*, *EVOLVE* oraz *Schwarz 2020* wymagano, by chorzy byli homozygotami względem delekcji F508del w genie CFTR (populacja F/F) – z kolei w próbach *Keating 2018* oraz *Donaldson 2018* uwzględniano pacjentów zarówno ze statusem homozygoty, jak i heterozygoty (populacja F/MF), więc tutaj nie precyzowano tego kryterium. Ocena w populacji F/MF nie była rozpatrywana w porównaniu pośrednim, ale w badaniach tych przedstawiono osobno wyniki dla populacji F/F i to one zostały wykorzystane w ramach prowadzonych obliczeń. W większości analizowanych badań wymagano, by wartość natężonej objętości wydechowej należnej dla płci, wieku, oraz wzrostu (ppFEV1) mieściła się w zakresie od $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ - wyjątek stanowiło tutaj badanie *Schwarz 2020*, gdzie dopuszczono udział pacjentów z niższą wartością ppFEV1 – od $\geq 25\%$ do $\leq 90\%$.

W większości odnalezionych badań nie wprowadzono kryteriów odnośnie do wcześniejszej terapii – wyjątek stanowiło badanie *Schwarz 2020*, gdzie uczestniczący chorzy musieli otrzymywać wcześniej terapię skojarzoną lumakaftor/iwakaftor. Wymagano, by podczas takiej terapii wystąpił przynajmniej jeden z wyszczególnionych objawów związanych z takim leczeniem, i objawy te musiały ustąpić na > 28 dni przed skryningiem w ramach badania. Ogółem, zakończenie leczenia lumakaftorem/iwakaftorem musiało nastąpić w ciągu 12 tygodni od pierwszej dawki tego skojarzenia.

W badaniach *Keating 2018* oraz *Donaldson 2018* (w populacji homozygot F/F) uwzględniono jedynie dorosłych pacjentów – w wieku 18 lat lub więcej. W pozostałych badaniach (oraz w części badania *Donaldson 2018* oceniającej populację F/MF) uwzględniono pacjentów w wieku 12 lat lub więcej. W każdym z badań uwzględniono zarówno mężczyzn, jak i kobiety.

Kryteria wykluczenia przedstawiono w większości ocenianych badań (nie podano ich jedynie w próbie *Donaldson 2018*) i generalnie również były zgodne pomiędzy analizowanymi próbami. Wykluczano chorych z chorobami współistniejącymi, lub stanami klinicznymi które, w ocenie badaczy, mogły zaburzyć wyniki uzyskane w ramach badania lub narażać pacjenta na istotne ryzyko zagrożenia zdrowia lub życia. Pacjenci nie mogli uczestniczyć jednocześnie w innych badaniach klinicznych oceniających modulatory CFTR, a w przypadku udziału w takim badaniu wymagano określonego okresu wymywania (do 30 dni lub 5 okresów półtrwania otrzymywanego leku, którekolwiek było dłuższe). W badaniach wymagano również prawidłowej czynności wątroby oraz nerek, co wyrażało się w wymogu uzyskania odpowiednich

wartości parametrów laboratoryjnych wskazujących na czynność tych narządów. W analizowanych badaniach wykluczano również kobiety ciężarne lub karmiące piersią.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze charakterystyki wyjściowe, oraz wyjściowe wartości parametrów rozpatrywanych jako punkty końcowe oceny skuteczności klinicznej, w ramionach badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.

Tabela 34. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

| Badanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | TEZ/IVA+SoC | PBO+SoC |
|------------------------------------|---------------------|--|--|
| Liczba ocenianych pacjentów | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 55 | 52 | - |
| <i>Keating 2018</i> | 21 | 7 | - |
| <i>VX18-445-109</i> | 87 | 88 | - |
| <i>EVOLVE</i> | - | 248 | 256 |
| <i>Donaldson 2018</i> | - | 17 | Grupa 1 [^] : 24 Grupa 2 [^] : 14 |
| <i>Schwarz 2020</i> | - | 50 | 47 |
| Średni wiek (SD) [lata] | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 28,8 (11,5) | 27,9 (10,8) | - |
| <i>Keating 2018</i> | 29,9 (7,6) | 27,9 (8,0) | - |
| <i>VX18-445-109</i> | 27,9 (11,8) | 27,8 (11,0) | - |
| <i>EVOLVE</i> | - | 26,9 (11,2) | 25,7 (9,5) |
| <i>Donaldson 2018</i> | - | 31,0 (9,3) | Grupa 1 [^] : 30,2 (7,8) Grupa 2 [^] : 31,4 (9,1) |
| <i>Schwarz 2020</i> | - | 34,3 (8,7) Wiek ≥ 18 lat: 50 (100%) | 33,3 (10,0) Wiek ≥ 18 lat: 46 (97,9%) |
| Płeć męska, n (%) | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 24 (44%) | 24 (46%) | - |
| <i>Keating 2018</i> | 12 (57%) | 6 (86%) | - |
| <i>VX18-445-109</i> | 44 (50,6%) | 43 (48,9%) | - |
| <i>EVOLVE</i> | - | 127 (51,2%) | 131 (51,2%) |
| <i>Donaldson 2018</i> | - | 6 (35,3%) | Grupa 1 [^] : 16 (66,7%) Grupa 2 [^] : 8 (57,1%) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | TEZ/IVA+SoC | PBO+SoC |
|--|---------------------|--------------|--|
| <i>Schwarz 2020</i> | - | 19 (38,0%) | 17 (36,2%) |
| Wyjściowa wartość należnej FEV1, średnia (SD) [%] | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 61,6 (15,4) | 60,2 (14,4) | - |
| <i>Keating 2018</i> | 60,0 (15,1) | 62,8 (13,2) | - |
| <i>VX18-445-109</i> | 63,0 (16,7) | 64,2 (15,1) | - |
| <i>EVOLVE</i> | - | 59,6 (14,7) | 60,4 (15,7) |
| <i>Donaldson 2018</i> | - | 58,7 (16,0) | Grupa 1 [^] : 57,8 (15,3) Grupa 2 [^] : 58,7 (14,8) |
| <i>Schwarz 2020</i> | - | 44,6 (16,1) | 48,0 (18,1) |
| Wyjściowe stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l] | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 91,4 (11,0) | 90,0 (12,3) | - |
| <i>Keating 2018</i> | 92,7 (11,1) | 99,5 (9,0) | - |
| <i>VX18-445-109</i> | 89,0 (12,2) | 89,8 (11,7) | - |
| <i>EVOLVE</i> | - | 101,3 (10,9) | 100,5 (10,2) |
| <i>Donaldson 2018</i> | - | 103,3 (6,0) | Grupa 1 [^] : 102,3 (8,2) Grupa 2 [^] : 92,5 (16,9) |
| <i>Schwarz 2020</i> | - | bd. | bd. |
| Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R, średnia (SD) [punkty] | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 70,6 (16,2) | 72,6 (17,9) | - |
| <i>Keating 2018</i> | 71,2 (17,3) | 73,0 (22,3) | - |
| <i>VX18-445-109</i> | 71,2 (19,6) | 73,1 (17,6) | - |
| <i>EVOLVE</i> | - | 70,1 (16,8) | 69,9 (16,6) |
| <i>Donaldson 2018</i> | - | bd. | bd. |
| <i>Schwarz 2020</i> | - | bd. | bd. |

[^] w ramach charakterystyk wyjściowych przedstawiono dane dla dwóch grup placebo – jednej obecnej w ramach porównania eskalacji dawki (Grupa 1, n = 24), drugiej – w ramach porównania różnych schematów podawania (Grupa 2, n = 14). Ramię TEZ/IVA z odpowiednim dawkowaniem było obecne zarówno w analizie eskalacji dawki, jak i w ramach porównania różnych schematów podawania – ale w obu przypadkach była to ta sama grupa chorych. Skuteczność porównywano względem grupy placebo uwzględnionej w ramach oceny eskalacji dawki, natomiast bezpieczeństwo – względem połączonych grup placebo z obu analiz (n = 33 – z uwagi na obecność 5 pacjentów jednocześnie w obu grupach, populacja ta nie liczyła 38 pacjentów, jakby wynikało z sumy liczebności obu grup), nie przedstawiono jednak charakterystyk wyjściowych dla połączonej grupy placebo – dlatego przedstawiono charakterystyki osobno dla każdej z tych grup

Wiek pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach był w większości zbliżony, wynosząc średnio od około 25 do 34 lat – najwyższa średnia wieku była obserwowana w badaniu *Schwarz 2020*, natomiast najniższa – w próbie *EVOLVE*. W badaniach *Keating 2018* oraz *Donaldson 2018* uwzględniono jedynie dorosłych chorych (w pozostałych próbach uwzględniano pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat), ale średnie wieku w tych badaniach nie odbiegały zbyt od pozostałych prób, choć średni wiek chorych w drugiej z tych prób był nieco wyższy (około 31 vs 29 lat). W próbie *Schwarz 2020*, w której

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

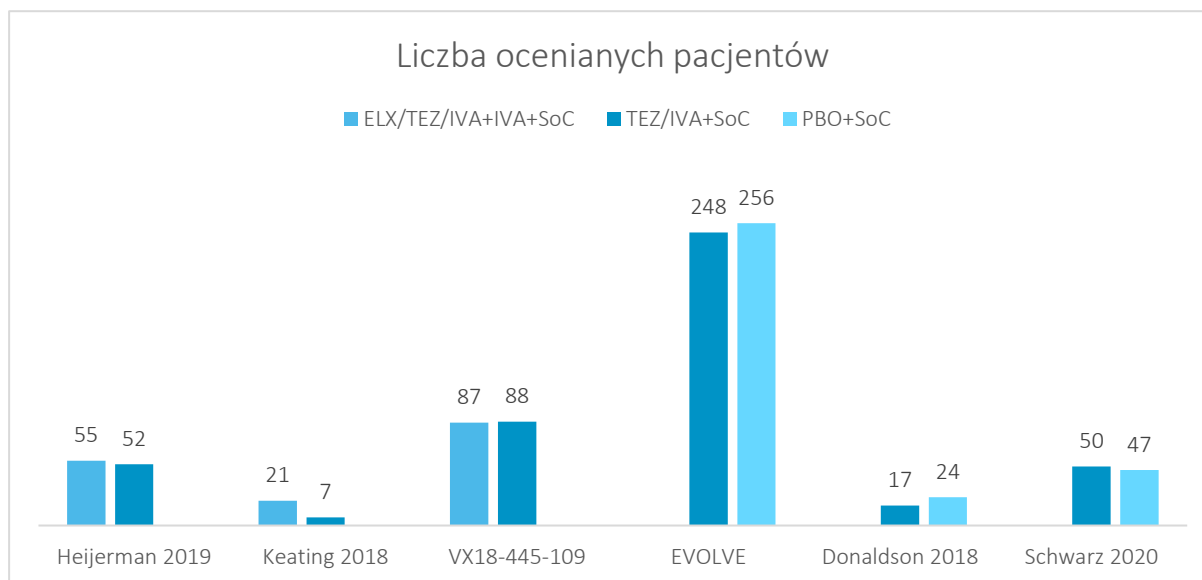
odnotowano najwyższe średnie wieku zadeklarowano co prawda, że będą uwzględniani chorzy w wieku 12 lat lub więcej, jednak w praktyce uwzględniono jedynie dorosłych (> 97%) Nie wydaje się, by niewielkie różnice w średnim wieku ocenianych chorych, obserwowane w ramach poszczególnych ramion istotnie wpływały na wyniki porównania pośredniego, tym bardziej że w obrębie poszczególnych badań porównywane ramiona były dobrze zbalansowane.

Również rozkład płci w poszczególnych badaniach był dość zróżnicowany. W badaniach *VX18-445-109* oraz *EVOLVE* uwzględniono mniej więcej tyle samo kobiet co mężczyzn, natomiast w większości pozostałych badań odsetek mężczyzn uwzględnionych w ocenie był niższy niż kobiet (od około 35% do 46%). W badaniu *Keating 2018* uwzględniono jednak więcej mężczyzn – 57% w grupie ELX/TEZ/IVA oraz aż 86% w bardzo mało licznej grupie TEZ/IVA (6/7 pacjentów). Również w grupie kontrolnej badania *Donaldson 2018*, przeciwie do ramienia TEZ/IVA, gdzie odsetek mężczyzn wynosił 35%, obserwowano wyższy odsetek chorych płci męskiej w grupie PBO (57-67%), choć autorzy badania zaznaczyli, że grupy były dobrze zbalansowane i nie było istotnych różnic pomiędzy nimi w charakterystykach wyjściowych pacjentów.

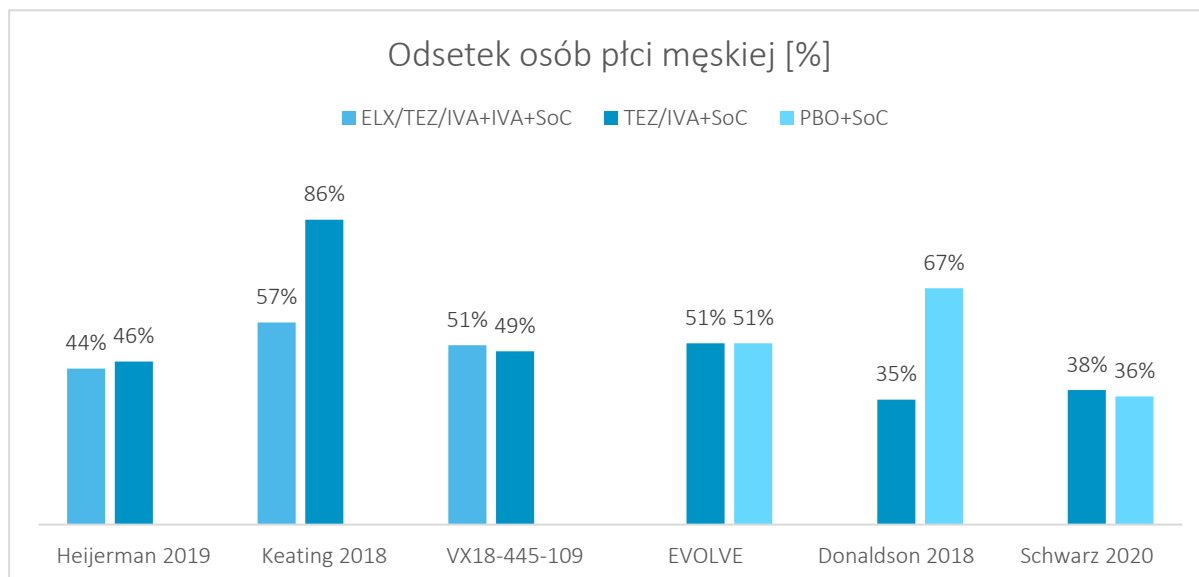
Wyjściowa wartość należna FEV1 była za to bardzo zbliżona w analizowanych badaniach i ocenianych ramionach, wynosząc od około 58% do około 64% w większości prób. Wyjątek stanowiło badanie *Schwarz 2020*, gdzie wartość wyjściowa należnej FEV1 była niższa niż w pozostałych badaniach i wyniosła od około 45% w grupie TEZ/IVA do 48% w grupie PBO. Różnica ta mogła być bezpośrednią konsekwencją kryteriów włączenia w tym badaniu – jako jedyne dopuszczało udział pacjentów z ppFEV1 w zakresie od $\geq 25\%$ do $\leq 90\%$, podczas gdy w pozostałych próbach uwzględniono chorych z wartością tego parametru w zakresie od $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$. Należy zaznaczyć, że z uwagi na wykorzystanie innych niż w pozostałych badaniach metod statystycznych w badaniu *Schwarz 2020* (użycie metod statystyki bayesowskiej), nie można było uwzględnić zmiany ppFEV1 w obliczeniach porównania pośredniego, więc ograniczenie to nie miało wpływu na wynik oceny ppFEV1 – nie jest jednak pewne w jaki sposób uwzględnienie pacjentów z większym upośledzeniem czynności oddechowych mogło wpłynąć na wyniki pozostałych parametrów ocenianych w ramach porównania pośredniego. Wyjściowe stężenie chlorków w pocie było zbliżone pomiędzy badaniami, wynosząc od 89 mmol/l do około 103 mmol/l. Podobnie, wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych kwestionariusza CFQ-R był zbliżony w analizowanych badaniach, wynosząc od około 70 punktów do 73 punktów.

Zestawienie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej (w przypadku badania *Donaldson 2018*, w grupie kontrolnej przedstawiono wyniki dla grupy stanowiącej kontrolę w ocenie skuteczności klinicznej, n = 24).

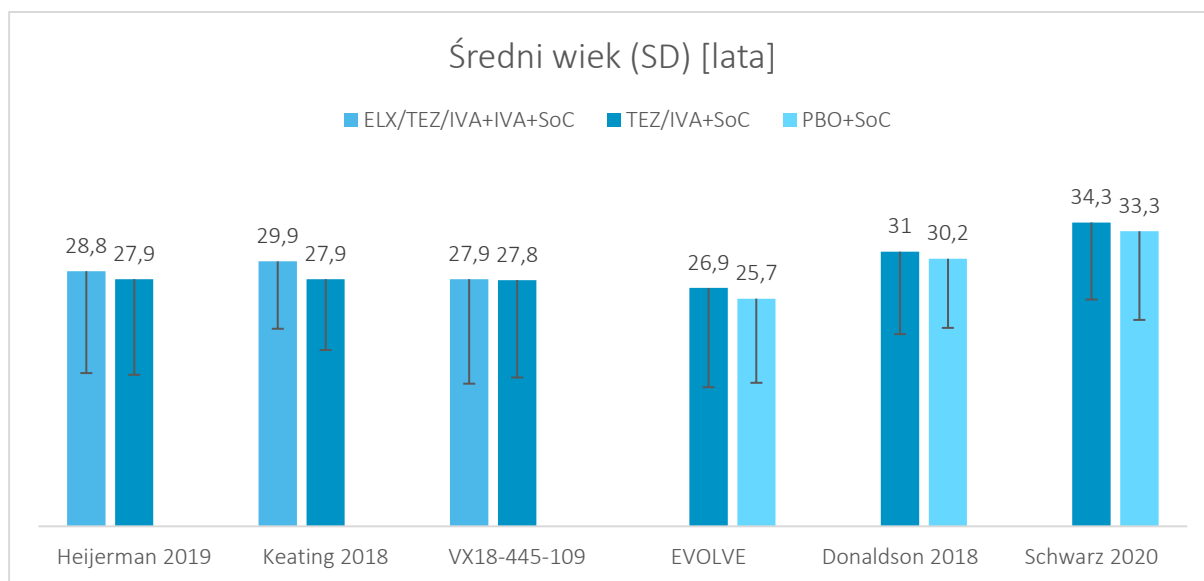
Wykres 11. Liczba ocenianych pacjentów w analizowanych badaniach.



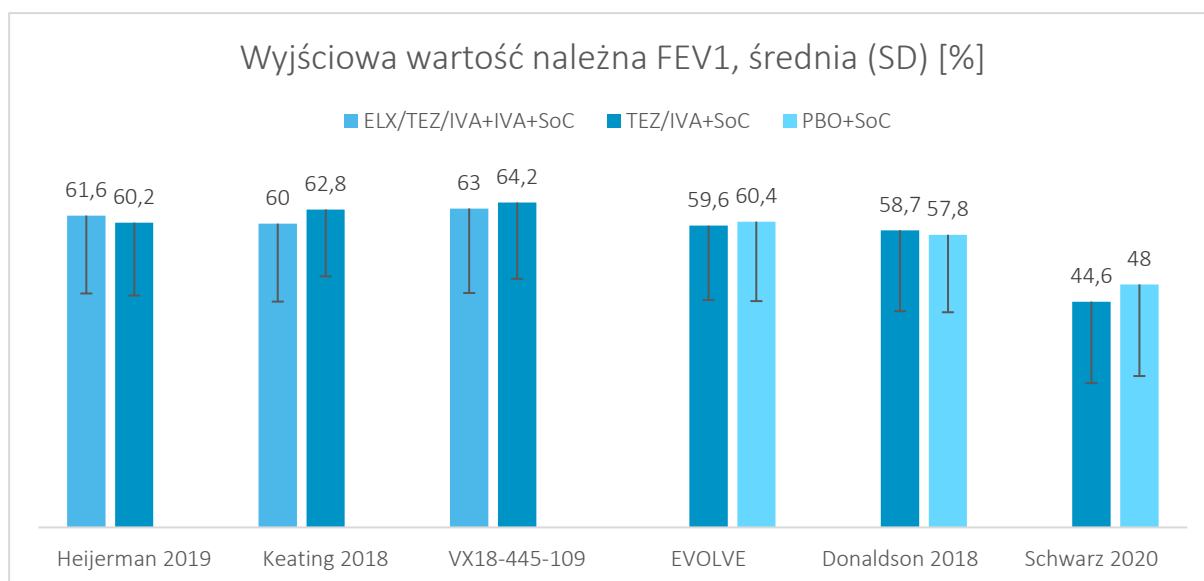
Wykres 12. Odsetek mężczyzn w analizowanych badaniach.



Wykres 13. Średni wiek osób uwzględnionych w analizowanych badaniach.



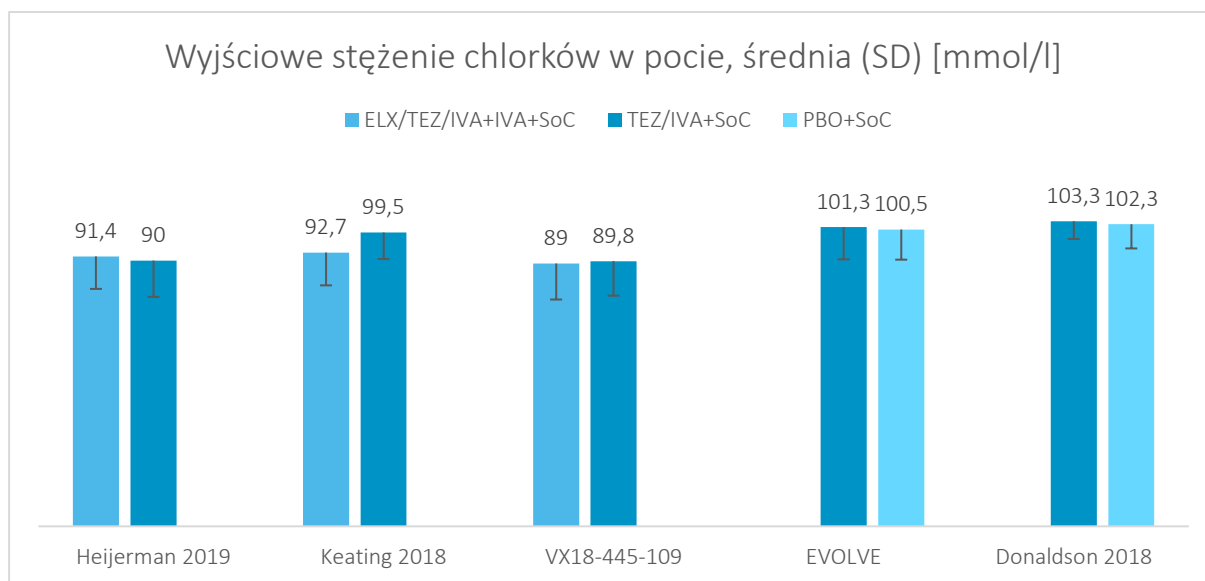
Wykres 14. Wyjściowa wartość należna FEV1 w analizowanych badaniach.



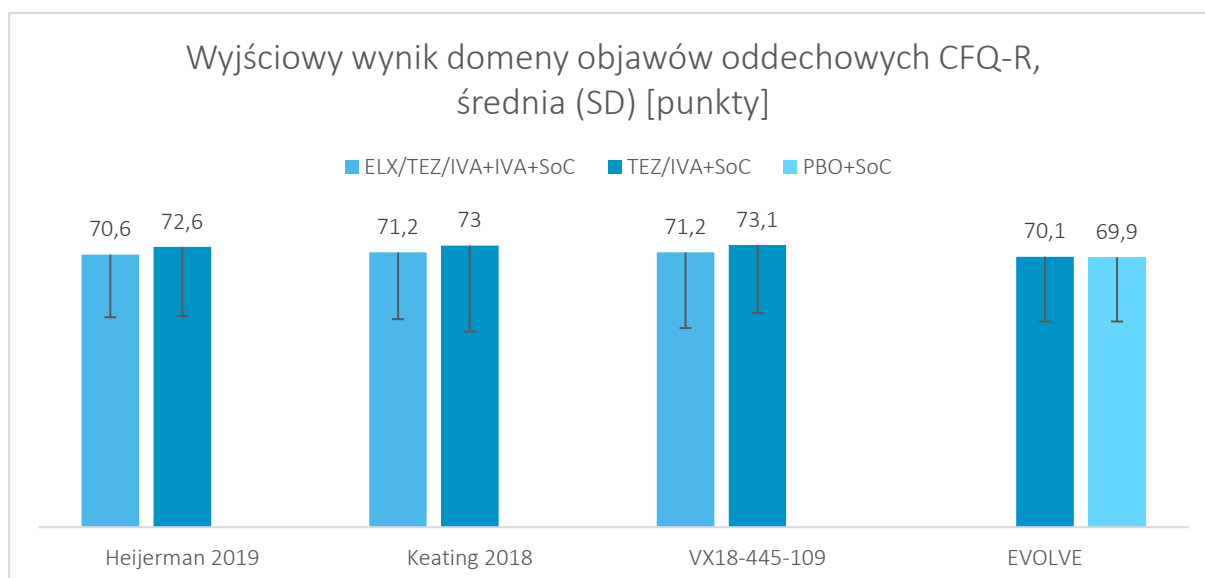
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wykres 15. Wyjściowe stężenie chlorków w pocie w analizowanych badaniach.



Wykres 16. Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych kwestionariusza CFQ-R u pacjentów w analizowanych badaniach.



6.2.3 Wiarygodność zewnętrzna prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione we włączonych badaniach klinicznych (*Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109, EVOLVE, Donaldson 2018, Schwarz 2020*), w celu określenia wiarygodności

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

zewnętrznej badań. Z uwagi na niemal identyczne kryteria włączenia i wkluczenia w badaniach *Heijerman 2019* oraz *VX18-445-109*, nie duplikowano tych danych a badania rozpatrywano łącznie.

Tabela 35. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – Heijerman 2019, VX18-445-109, Keating 2018, EVOLVE (Taylor-Cousar 2017), Donaldson 2018, Schwarz 2020.

| Program lekowy [^] | Heijerman 2019/VX18-445-109 | Keating 2018 | EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) | Donaldson 2018 | Schwarz 2020 | Komentarz |
|-----------------------------|--|---|---|---|---|-----------|
| Kryteria włączenia | | | | | | |
| Jednostka chorobowa | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza homozygoty względem delekcji F508del (populacja F/F) w genie CFTR - w przypadku braku wyniku oceny na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem właściwego leczenia w ramach badania, można było wykorzystać wcześniejsze wyniki oceny statusu tego genu. Pacjenci włączeni do badania bez późniejszego potwierdzenia statusu F/F byli wykluczani z próby | <ul style="list-style-type: none"> ustabilizowana mukowiscydoza homozygoty względem delekcji F508del (populacja F/F) w genie CFTR lub układ heterozygotyczny (F/MF) | <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza homozygoty względem delekcji F508del (populacja F/F) w genie CFTR, potwierdzony w trakcie skryningu | <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (stężenie chlorków w pocie > 60 mmol/l lub obecność przynajmniej dwóch mutacji charakterystycznych dla mukowiscydozy, objawy ze strony układu oddechowego lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe/zaburzenia odżywiania) | <ul style="list-style-type: none"> ustabilizowana (w ocenie badaczy) mukowiscydoza status homozygoty względem delekcji F508del w obu allelach genu CFTR (populacja F/F), potwierdzony w dokumentacji medycznej lub badaniem genetycznym w trakcie skryningu (w przypadku braku wyników przed końcem okresu skryningu chory mógł zostać poddany randomizacji, ale w przypadku braku potwierdzenia statusu homozygoty był wykluczany z oceny) | |
| Wiek | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni lub kobiety w wieku 18 lat lub więcej | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej | <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat (analiza w populacji homozygot F/F) lub ≥ 12 lat (analiza w populacji heterozygot F/MF) | <ul style="list-style-type: none"> osoby płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 12 lat | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Program lekowy [^] | Heijerman 2019/VX18-445-109 | Keating 2018 | EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) | Donaldson 2018 | Schwarz 2020 | Komentarz |
|-----------------------------|--|---|---|---|--|------------|
| Wyniki spirometrii | | | | | | |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta według metod GLFI pomiary spirometryczne musiały spełniać wytyczne ATS/ERS | <ul style="list-style-type: none"> wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ | <ul style="list-style-type: none"> wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta | <ul style="list-style-type: none"> FEV1 w zakresie 40-90% wartości należnej dla wieku, płci, rasy oraz wzrostu | <ul style="list-style-type: none"> FEV1 w zakresie od $\geq 25\%$ do $\leq 90\%$ wartości należnej dla danego wieku, płci oraz wzrostu (w momencie skryningu); pomiar spirometryczny musiał spełniać wymagania towarzystw ATS/ERS odnośnie wiarygodności/powtarzalności | [REDACTED] |
| Inne | | | | | | |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia w terapii mukowiscydozy | <ul style="list-style-type: none"> masa ciała ≥ 35 kg gotowość pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia | <ul style="list-style-type: none"> gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia w leczeniu mukowiscydozy przez 24 | <ul style="list-style-type: none"> masa ciała ≥ 40 kg BMI $\geq 18,5$ kg/m² | <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie terapią skojarzoną lumakafktor/iwakaftor, z ≥ 1 objawem ze strony układu | [REDACTED] |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Program lekowy [^] | Heijerman 2019/VX18-445-109 | Keating 2018 | EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) | Donaldson 2018 | Schwarz 2020 | Komentarz |
|---|---|--|---|-------------------|--|------------|
| [REDACTED] | <p>zdefiniowana jako utrzymanie aktualnie stosowanego (≥ 28 dni przed fazą wstępną TEZ/IVA) leczenia aż do zakończenia udziału w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełnienia postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur | <p>stosowanego w leczeniu mukowiscydozy</p> <ul style="list-style-type: none"> wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełnienia postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur | <p>tygodnie badania (lub do końca wizyty w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, o ile pacjent nie brał następnego udziału w fazie wydłużonej badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełnienia postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur | | <p>oddechowego uznanym za związany z tą terapią, w tym: akty lumakafotrem/iwakaftorem</p> <ul style="list-style-type: none"> ustąpienie kwalifikujących objawów po wcześniejszej terapii w ciągu > 28 dni przed skyrningiem zakończenie leczenia lumakafotrem/iwakaftorem musiało nastąpić w ciągu około 12 tygodni od pierwszej dawki tego skojarzenia (lub, w przypadku wznowienia terapii, od momentu otrzymania pierwszej dawki w ramach wznowienia) pisemna zgoda na udział w badaniu możliwość i chęć przestrzegania procedur i wymogów określonych protokołem badania gotowość do utrzymania stabilnego leczenia mukowiscydozy od fazy skyrningu po końcową ocenę bezpieczeństwa | [REDACTED] |
| Kryteria wyłączenia | | | | | | |
| Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne | | | | | | |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie | <ul style="list-style-type: none"> zakażenia dróg oddechowych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok w | <ul style="list-style-type: none"> choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie | nie przedstawiono | <ul style="list-style-type: none"> schorzenia współistniejące które w ocenie lekarza mogły zaburzyć wyniki | [REDACTED] |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakakftor/iwakakftor + iwakakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Program lekowy [^] | Heijerman 2019/VX18-445-109 | Keating 2018 | EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) | Donaldson 2018 | Schwarz 2020 | Komentarz |
|-----------------------------|--|--|--|----------------|--|-----------|
| | <p>lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, w tym: klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłe wrotnej; przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny; nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów; obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnkomórkowego skóry, oraz raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia</i> | <p>ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania</p> <ul style="list-style-type: none"> zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta klinicznie istotna marskość wątroby w wywiadzie hemoliza w wywiadzie przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie obecne czynniki ryzyka wystąpienia choroby <i>Torsade de Pointes</i> niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniu odstęp QTc > 450 ms w momencie skryningu | <p>lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką ocenianych w ramach badania terapii zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> Przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu QTc > 450 ms w momencie skryningu – w przypadku, gdy wynik EKG wskazywał | | <p>badania, lub stanowić zagrożenie dla pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> niedawne gwałtowne lub progresujące pogorszenie czynności układu oddechowego niedawne stosowanie aparatu tlenowego z przepływem tlenu > 2 l/min stopień czynności wątroby B lub C według klasyfikacji Child-Pugh ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA przeszczep płuc w czasie od ostatniego rozpoczęcia leczenia terapią lumakafotrem/iwakaftorem | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Program lekowy [^] | <i>Heijerman 2019/VX18-445-109</i> | <i>Keating 2018</i> | <i>EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)</i> | <i>Donaldson 2018</i> | <i>Schwarz 2020</i> | Komentarz |
|---|---|---|--|-----------------------|---|-----------|
| | <p><i>ceenocepacia, B. dolosa, Mycobacterium abscessus</i>) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia: brak dodatniego wyniku testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. nieżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej | | <p>na QTc > 450 ms, pomiar powinien zostać powtórzony jeszcze 2-krotnie w ciągu skryningu i średnia wartość z 3 pomiarów powinna zostać użyta do określenia możliwości udziału pacjenta w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie katarakta (w wywiadzie lub aktywna), zmętnienie soczewki „Y”, zmiany warstwowe w oku (ang. lamellar rings), uznane za klinicznie istotne przez okulistę w trakcie skryningu (badanie nie musiało być powtarzane w trakcie skryningu, jeśli był dostępny wynik takiego badania nie starszy niż 3 miesiące) | | | |
| Stosowanie dodatkowego leczenia/udział w innym badaniu | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkowany przez firmę Vertex, w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek) | <ul style="list-style-type: none"> wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leku innego niż modulatory CFTR, w ciągu ostatnich 28 dni | <ul style="list-style-type: none"> udział w innym badaniu klinicznym oceniającym inne modulatory białka CFTR (w tym VX-661 lub iwakaftor) w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) | nie przedstawiono | <ul style="list-style-type: none"> udział w innym badaniu klinicznym oceniającym inne modulatory białka CFTR (w tym lumakaftor/iwakaftor) w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Program lekowy [^] | Heijerman 2019/VX18-445-109 | Keating 2018 | EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) | Donaldson 2018 | Schwarz 2020 | Komentarz |
|-----------------------------|---|--------------|--|----------------|--|-----------|
| | <p>dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA stosowanych w ramach terapii wstępnej | | <p>przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie zabronionych terapii lub pokarmów (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA | | <p>przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie zabronionych terapii lub pokarmów (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA, lub przewidywana konieczność użycia takich środków po otrzymaniu pierwszej dawki TEZ/IVA | |

Wyniki badań laboratoryjnych

| | | | | |
|--|--|---|-------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: Hemoglobina < 10 g/dl; Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN; Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN; Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat | <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: Hemoglobina < 10 g/dl; Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN; Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN; Wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² | <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez ≥ 2 wyniki z poniższych: całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN; aktywność ALT, AST, GGTP, ALP $\geq 3 \times$ GGN; zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN; zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u | nie przedstawiono | <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez ≥ 2 wyniki z poniższych: całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN; aktywność ALT, AST, GGTP, ALP $\geq 3 \times$ GGN; Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN; Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² |
|--|--|---|-------------------|---|

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Program lekowy [^] | <i>Heijerman 2019/VX18-445-109</i> | <i>Keating 2018</i> | <i>EVOLVE (Taylor-Cousar 2017)</i> | <i>Donaldson 2018</i> | <i>Schwarz 2020</i> | Komentarz |
|-----------------------------|---|---|---|-----------------------|---|-----------|
| | | | chorych w wieku 12 do 17 lat | | u chorych w wieku 12 do 17 lat | |
| Pozostałe kryteria | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczu) ▪ w badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami: osoba | <ul style="list-style-type: none"> ▪ nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków ▪ ciąża lub karmienie piersią | <ul style="list-style-type: none"> ▪ nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym użycie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów ▪ ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu ▪ brak zgody na stosowanie określonych protokołem metod antykoncepcyjnych w przypadku osób aktywnych seksualnie ▪ w badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie | nie przedstawiono | <ul style="list-style-type: none"> ▪ nadużywanie alkoholu i stosowanie narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym stosownie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów ▪ ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA ▪ w badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Program lekowy [^] | Heijerman 2019/VX18-445-109 | Keating 2018 | EVOLVE (Taylor-Cousar 2017) | Donaldson 2018 | Schwarz 2020 | Komentarz |
|-----------------------------|--|--------------|--|----------------|---|-----------|
| | ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania; osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania | | <p>funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania | | pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami: osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania; osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania | |

CFTR – gen mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (z ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); **GLFI** – z ang. *Global Lung Function Initiative*; **ATS/ERS** – z ang. *American Thoracic Society/European Respiratory Society*;

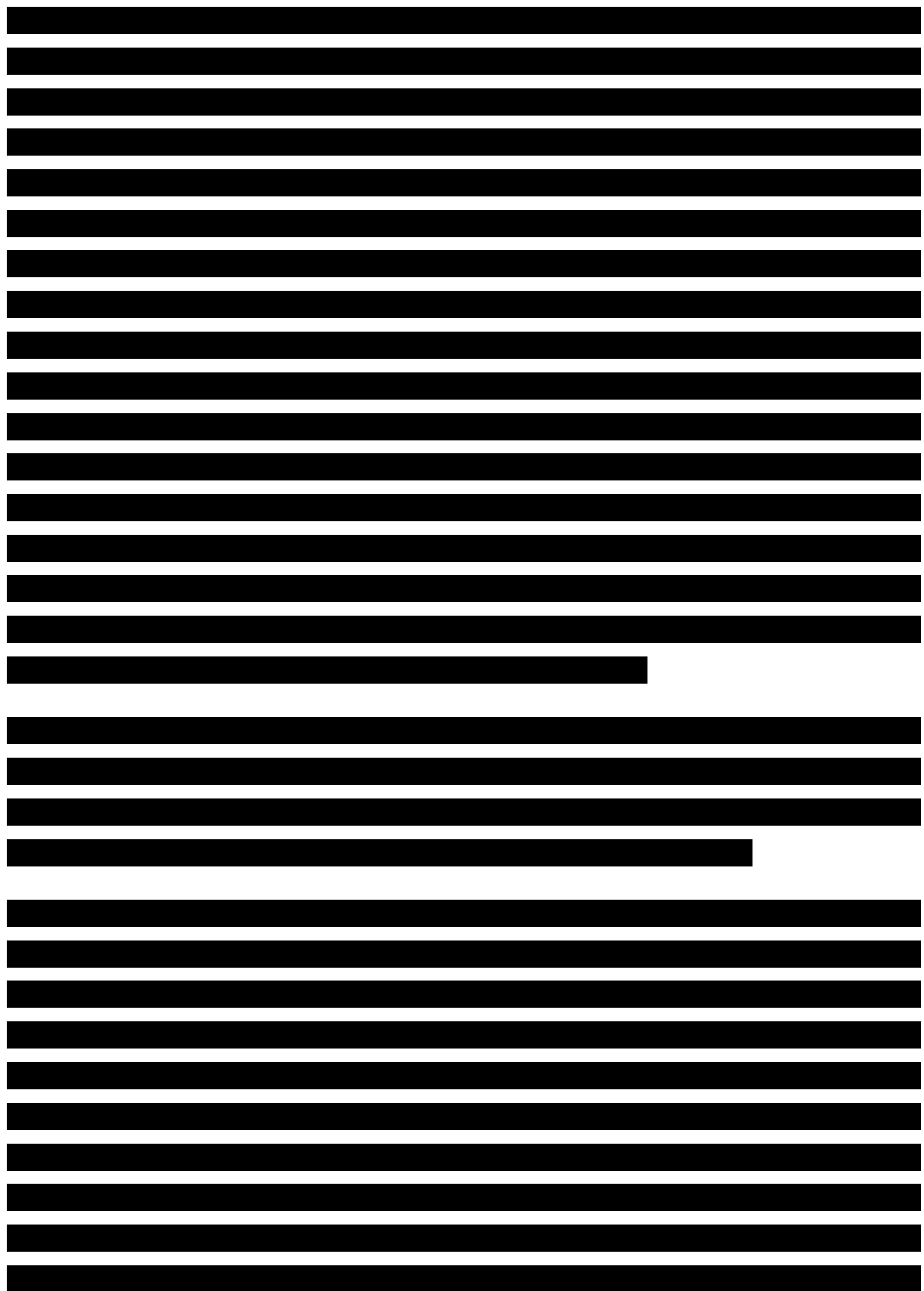
[^] do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni terapią skojarzoną iwakافتor/tezakافتor/eleksakافتor z iwakافتorem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

W celu oceny zgodności populacji badań włączonych do porównania pośredniego (*Heijerman 2019/ VX18-445-109, Keating 2018, EVOLVE, Donaldson 2018, Schwarz 2020*) z proponowanym programem lekowym porównano kryteria włączenia w poszczególnych próbach z wnioskowanym programem lekowym.

[Redacted content]



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W ramach porównania pośredniego uwzględniono trzy badania po stronie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC: *Heijerman 2019*, *Keating 2018* oraz *VX18-445-109*. W obu porównano terapię ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z terapią PBO+TEZ/IVA+SoC, u pacjentów z populacji F/F. W ramach badania *Keating 2018* przeprowadzono również analizę, gdzie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównano z placebo w ramach oceny populacji F/MF – dane te nie były wykorzystane w porównaniu pośrednim, ale zostały przedstawione w osobnym rozdziale niniejszej analizy poświęconym takiemu porównaniu. Po stronie porównania terapii dwulekowej TEZ/IVA+SoC z PBO+ SoC wykorzystano również 3 badania: *EVOLVE*, *Donaldson 2018* oraz *Schwarz 2020*. Szczegóły odnośnie do interwencji zastosowanych w każdym z tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

| Badanie | Interwencja | Kontrola | Dodatkowe informacje |
|-----------------------|---|--|--|
| <i>Heijerman 2019</i> | <p>Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor + standardowe postępowanie (ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eleksakaftor 100 mg + tezakaftor 50 mg + iwakaftor 75 mg (trzy-składnikowa tabletkowa) podawane jako 2 tabletki raz dziennie, rano ▪ Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem ▪ Placebo (w celu utrzymania zaślepienia) | <p>Tezakaftor/iwakaftor + standardowe postępowanie (PBO + TEZ/IVA + SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tezakaftor 100 mg + iwakaftor 150 mg (tabletkowa dwuskładnikowa) podawane jako 1 tabletkę raz dziennie, rano ▪ Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem ▪ Placebo (w celu utrzymania zaślepienia) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie prowadzono przez 4 tygodnie ▪ W celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w badaniu chorzy otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie (poprzedzając 4-tygodniowy okres skryningu) |
| <i>Keating 2018</i> | <p>Część pierwsza – ocena w populacji F/MF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC: eleksakaftor 50, 100 lub 200 mg (trzy osobne ramiona badania) podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie, oraz z | <p>Część pierwsza – ocena w populacji F/MF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PBO + SoC: potrójne placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie interwencji <p>Część druga – ocena w populacji F/F</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie prowadzono przez 4 tygodnie ▪ Z uwagi na fakt, że obecnie zalecanym dawkowaniem dla eleksakaftoru jest 200 mg, tylko to ramię zostało przedstawione w analizie, natomiast wyników dla pozostałych dwóch ramion nie przedstawiano ▪ W celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Kontrola | Dodatkowe informacje |
|----------------|---|---|--|
| | izakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. Część druga – ocena w populacji F/F ▪ ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC: eleksakaftor 200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie, oraz z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. | ▪ PBO + TEZ/IVA + SoC: tezakaftor 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin, placebo dopasowane do eleksakaftoru stosowanego w ramieniu interwencji | badaniu chorzy z populacji F/F otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu) ▪ W badaniu każdy ze składników terapii podawano w postaci osobnych tabletek |
| VX18-445-109 | Eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor + standardowe postępowanie (ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC) ▪ Eleksakaftor 100 mg + tezakaftor 50 mg + iwakaftor 75 mg (trzy-składnikowa tabletkowa) podawane jako 2 tabletki raz dziennie, rano ▪ Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem ▪ Placebo (w celu utrzymania zaślepienia) | Tezakaftor/iwakaftor (PBO + TEZ/IVA + SoC) ▪ Tezakaftor 100 mg + iwakaftor 150 mg (tabletkowa dwuskładnikowa) podawane jako 1 tabletki raz dziennie, rano ▪ Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem ▪ Placebo (w celu utrzymania zaślepienia) | ▪ W obu ramionach leczenie prowadzono przez 24 tygodnie. ▪ W celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w badaniu chorzy otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA (w schemacie identycznym jak w ramieniu TEZ/IVA w dalszej części badania) przez 4 tygodnie (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu) ▪ W dostępnych obecnie materiałach dotyczących badania nie podano szczegółów odnośnie do terapii składającej się na standardową opiekę medyczną stosowaną w ramionach badania. |
| EVOLVE | TEZ/IVA + SoC Tezakaftor 100 mg w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg (jedna tabletkowa zawierająca oba składniki podawana rano) + 150 mg iwakaftoru podawanego wieczorem | PBO + SoC Placebo dopasowane do grupy interwencji | ▪ Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie |
| Donaldson 2018 | TEZ/IVA + SoC Tezakaftor 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin | PBO + SoC Placebo dopasowane do stosowanych schematów leczenia | ▪ Leczenie prowadzono przez 4 tygodnie ▪ W badaniu uwzględniono łącznie 14 ramion, oceniając różne stężenia podawanych substancji oraz różne częstotliwości podawania leków – w niniejszej analizie wykorzystano jedynie wyniki dla obecnie zalecanego dawkowania, które stosowane było również w pozostałych badaniach oceniających ramię tezakaftor/iwakaftor, uwzględnionych w porównaniu pośrednim. |
| Schwarz 2020 | TEZ/IVA + SoC Tezakaftor 100 mg w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg (jedna tabletkowa zawierająca oba składniki podawana rano) + 150 mg iwakaftoru podawanego wieczorem | PBO + SoC Placebo dopasowane do grupy interwencji | ▪ Leczenie prowadzono przez 8 tygodni |

W ramach porównania pośredniego zaplanowano porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC (trójskładnikowa tabletkowa + dodatkowa tabletkowa + standardowe

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

postępowanie), w porównaniu do standardowego postępowania (SoC), przez wspólny komparator TEZ/IVA + SoC (tabletki dwuskładnikowa + standardowe postępowanie). Interwencje stosowane w ramieniu ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC, obecnym w badaniach *Heijerman 2019*, *Keating 2018* oraz *VX18-445-109* były zgodne pod względem sumarycznej dawki terapii trójlekowej – w badaniach pacjenci otrzymali eleksaftor w dawce 200 mg raz dziennie, w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg również podawanym raz dziennie, oraz iwakaftorem w dawce 150 mg podawanym co 12 godzin. W próbach *Heijerman 2019* oraz *VX18-445-109* zastosowano tabletkę trójskładnikową ELX/TEZ/IVA, podczas gdy w próbie *Keating 2018* schemat trójlekowy uzyskano przy pomocy osobnych tabletek – różnice te powinny nie mieć wpływu na wyniki tych badań, gdyż w każdym z badań lek podawano w takiej samej postaci (tabletki doustne) i w takiej samej sumarycznej dziennej dawce poszczególnych składników (forma podania mogła mieć jedynie znaczenie praktyczne). Leczenie w badaniach *Heijerman 2019* oraz *Keating 2018* trwało 4 tygodnie, natomiast w próbie *VX18-445-109* było znacznie dłuższe – 24 tygodnie. W każdym z badań zastosowano w odpowiedni sposób placebo, w celu utrzymania zaślepienia.

Badanie *Keating 2018* było próbą mającą na celu ustalenie optymalnego dawkowania skojarzenia ELX/TEZ/IVA, więc w badaniu obecne były jeszcze ramiona ELX/TEZ/IVA z innym dawkowaniem eleksaftoru (50 oraz 100 mg), przeprowadzono też porównanie z placebo w ramach oceny efektywności terapii w populacji chorych heterozygotycznych względem mutacji genu *CFTR* (populacja F/MF) – w ramach porównania pośredniego uwzględniono jednak tylko porównanie ELX/TEZ/IVA z terapią dwulekową TEZ/IVA, w populacji chorych homozygotycznych względem delekcji w genie *CFTR* (populacja F/F). Komparator dla tego skojarzenia, wykorzystany w porównaniu pośrednim, w obu tych badaniach stanowiło ramię TEZ/IVA, w ramach którego chorzy otrzymywali tezakaftor w dawce 100 mg raz dziennie, w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. Leczenie podawano co 4 tygodnie. W obu badaniach, pacjenci uwzględnieni w porównaniu ELX/TEZ/IVA z TEZ/IVA otrzymywali przez 4 tygodnie terapię wstępną, na którą składało się leczenie dwuskładnikowe TEZ/IVA.

Terapia TEZ/IVA + SoC stanowiła element łączący w porównaniu pośrednim, pozwalający porównać ramię ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC z leczeniem standardowym (SoC) które było komparatorem dla ocenianego skojarzenia w populacji F/F. W każdym z trzech badań oceniających porównanie TEZ/IVA + SoC z placebo dodanym do terapii SoC (PBO + SoC) zastosowano ogólnie taki sam schemat dawkowania terapii dwulekowej, jak w badaniach oceniających ELX/TEZ/IVA + IVA + SoC: chorzy otrzymywali tezakaftor w dawce 100 mg raz dziennie, w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin (w badaniu *EVOLVE* oraz *Schwarz 2020* zaznaczono, że była to jedna tabletki skojarzona tezakaftor/iwakaftor 100/150 mg

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

podawana rano i jedna tabletki iwakaftoru 150 mg). Należy zaznaczyć, że w badaniu *Donaldson 2018* autorzy oceniali łącznie 14 różnych ramion interwencji, różniących się dawkowaniem i częstością podawania poszczególnych leków, a ocenę wykonano zarówno w populacji F/F, jak i F/MF – w ramach porównania pośredniego wykorzystano jednak jedynie wyniki porównania ramienia TEZ/IVA o dawkowaniu zgodnym z pozostałymi próbami, w porównaniu do placebo w populacji chorych F/F.

Badania różniły się jednak czasem prowadzonego leczenia – jedynie w próbie *Donaldson 2018* leczenie prowadzono przez 4 tygodnie, jak w badaniach *Heijerman 2019* oraz *Keating 2018* po stronie terapii ELX/TEZ/IVA. Leczenie w badaniu *Schwarz 2020* trwało 8 tygodni, natomiast najdłuższy okres leczenia zastosowano w badaniach *VX18-445-109* oraz *EVOLVE*, gdzie pacjenci otrzymywali leczenie przez 24 tygodnie. Różne okresy obserwacji mogły wpływać na wyniki porównania pośredniego, jednak trudno jest przewidzieć kierunek oraz wielkość takiego efektu, należy więc mieć na uwadze te różnice przy interpretacji wyników.

W badaniach dopuszczono standardowe leczenie (SoC) stosowane w ramach terapii mukowiscydozy, które było kontynuowane w trakcie terapii. W badaniach *Heijerman 2019*, *Keating 2018* oraz *EVOLVE* sprecyzowano dokładniej wymogi odnośnie do wcześniejszego leczenia: pacjenci musieli mieć ustabilizowane schematy dodatkowych leków (lub suplementów) od dnia 28 przed pierwszą wizytą w ramach badania, do ostatniej wizyty związanej z oceną bezpieczeństwa. Przez ustabilizowany schemat leczenia rozumiano leczenie bez zmian w ciągu 28 dni przed pierwszą wizytą w ramach badania. Chorzy nie mogli rozpoczynać nowego, długoterminowego leczenia w okresie od 28 dni przed pierwszą wizytą w ramach badania do ostatniej wizyty związanej z oceną bezpieczeństwa, chyba że uzyskali zgodę badaczy na rozpoczęcie takiej terapii. Stosowano następujące wytyczne odnośnie do dodatkowego leczenia:

- Chorzy stosujący codziennie wziewną tobramycynę lub inne, stosowane przewlekle, wziewne antybiotyki, powinni pozostać na ustalonym dawkowaniu tych leków w trakcie badania
- Chorzy stosujący wziewne antybiotyki w cyklach leczenia powinni pozostać na ustalonym wcześniejszym schemacie, przy czym czas podania pierwszej dawki ocenianego w ramach badania leczenia powinien być jak najbliższy pierwszemu dniu cyklu podawania antybiotyków (różnica nie większa niż ± 3 dni)
- Chorzy stosujący naprzemiennie 2 różne wziewne antybiotyki również powinni kontynuować ten schemat leczenia i czas podania pierwszej dawki leku ocenianego w ramach badania powinien wypadać jak najbliżej pierwszego dnia jednego z cykli tych antybiotyków (± 3 dni)

- Chorzy mogli otrzymywać prednizon do 10 mg/dzień (lub równoważnego dawkowania) prze-wlekle, lub prednizon 60 mg raz dziennie do 5 dni, bez konieczności uzyskania wcześniejszej zgody osoby monitorującej badanie
- Użycie leków rozszerzających oskrzela powinno być dokumentowane w trakcie badania, a cho-rzy stosujący takie leczenie powinni mieć wykonywane badania spirometryczne według odpo-wiednich zaleceń

W przypadku pozostałych badań nie odnaleziono tak szczegółowych informacji, co może wynikać z braku dostępności protokołów dla poszczególnych prób – niemniej jednak, biorąc pod uwagę fakt, że wszystkie badania były sponsorowane przez ten sam podmiot, a w kryteriach włączenia większości zamieszczono informację o konieczności wyrażenia gotowości na kontynuowanie ustabilizowanego leczenia mukowi-scydozy w trakcie badania, należy przypuszczać że standardowa praktyka kliniczna była podobna rów-nież w pozostałych uwzględnionych próbach.

6.4 Zakres analiz porównania pośredniego

Z uwagi na obecność jedynie dwóch porównywanych interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz PBO+SoC), a także obecność tylko jednego wspólnego komparatora (TEZ/IVA+SoC), obliczenia porównania pośred-niego postanowiono przeprowadzić prostą metodą Buchera. Szczegóły odnośnie do tej metody przed-stawiono w rozdziale poświęconym opisowi metod statystycznych wykorzystanych w niniejszym rapor-cie.

W ocenie skuteczności klinicznej wybrano punkty końcowe najczęściej oceniane w badaniach populacji z mukowiscydozą: wydolność płuc – zmiany należnej wartości FEV1 (ppFEV1), stężenie jonów chlorko-wych w pocie oraz ocenę jakości życia za pomocą domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Oce-niono również zmiany wartości FEV1, częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych, w tym ciężkich, a także wartość współczynnika BMI.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych w analizowanych badaniach, które wy-korzystano w ocenie skuteczności w ramach porównania pośredniego, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE.

Tabela 37. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego.

| Punkt końcowy | Definicja | Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID) | Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2021) |
|--|--|--|--|
| Jakość życia- domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R | Zmiana wyniku punktowego domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R w okresie leczenia Szczegółowe informacje odnośnie do skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy | Zmiana wyniku o ≥ 4 punkty (Quittner 2009) | AOTMIT: <u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do jakości życia GRADE: Krytyczny Uzasadnienie: Mukowiscydoza jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych |
| Czynność płuc - zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1) | Zmiana w punktach procentowych wartości FEV1 należnej dla danej płci, wieku i wzrostu, w okresie leczenia Oceniano zarówno bezwzględną, jak i względną zmianę | Nie ustalono‡ | AOTMIT: <u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego GRADE: Krytyczny Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. przewlekłych, postępujących zmian w układzie oddechowym; niewydolność oddechowa stanowi główną przyczynę zgonu chorych na mukowiscydozę • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej) • parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej • punkt końcowy rekomendowany jako „istotny klinicznie” w wytycznych EMA • punkt końcowy wskazywany jako właściwy wskaźnik skuteczności w zakresie stanu układu oddechowego przez konsultantów krajowych, ekspertów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i stowarzyszenia chorych • <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością</u>†† • wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen† |
| Czynność płuc - zmiana wartości FEV1 | Zmiana wartości FEV1 (w litrach) w okresie leczenia Oceniano zarówno bezwzględną, jak i względną zmianę | Nie ustalono | |
| Częstość występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych | Częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych definiowanych według kryteriów MedDRA jako zaostrzenie objawów ze strony płuc z | Nie dotyczy | AOTMIT: <u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej GRADE: Krytyczny |

| Punkt końcowy | Definicja | Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID) | Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2021) |
|---|--|--|---|
| | powodu zakażenia w przebiegu mukowiscydozy | | <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby (pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru odkrztuszanej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności; możliwe krwiopłucie, utrata łąknienia) • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (profilaktyka i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej) • <u>wykazany, dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/ przeżywalnością**</u> • wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie większości domen† |
| Częstość występowania ciężkich zaostrzeń płucnych | Częstość występowania zaostrzeń płucnych kwalifikowanych jako ciężkie (ang. <i>serious</i>) | Nie dotyczy | <p>AOTMiT: <u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego</u></p> <p>GRADE: Ważny</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. niedożywienia powodowanego niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia (zapobieganie niedożywieniu) • parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej • <u>wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/ przeżywalnością^</u> • wykazany, istotny związek z jakością życia w zakresie wybranych domen† |
| Wartość współczynnika BMI | Zmiana wyniku oceny wskaźnika masy ciała BMI w trakcie leczenia (w kg/m ²) | Zmiana wyniku o $\geq 0,3$ kg/m ² (AWA <i>Orkambi 2019</i>) | <p>AOTMiT: Punkt końcowy odzwierciedlający istotne aspekty problemu zdrowotnego, skorelowany z istotnym predyktorem śmiertelności (ppFEV1)</p> <p>GRADE: Ważny</p> <p>Uzasadnienie:</p> |
| Stężenie jonów chlorokowych w pocie | Zmiany wartości stężenia jonów chlorokowych w pocie (w mmol/l) | Nie ustalono | <p>AOTMiT: Punkt końcowy odzwierciedlający istotne aspekty problemu zdrowotnego, skorelowany z istotnym predyktorem śmiertelności (ppFEV1)</p> <p>GRADE: Ważny</p> <p>Uzasadnienie:</p> |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Punkt końcowy | Definicja | Minimalna różnica istotna klinicznie wyniku danego punktu końcowego (MCID) | Kategoria wg wytycznych i uzasadnienie (APD Kaftrio 2021) |
|---------------|-----------|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • punkt końcowy odnoszący się do mechanizmu przyczynowego choroby, tj. dysfunkcji białek CFTR transportujących jony chloru przez błonę komórkową; obecność dwóch mutacji z klasy I-III (w tym F508del i MF) prowadzi do całkowitej utraty funkcji kanału chlorkowego • podwyższone stężenie chlorków w pocie stanowi jedno z kluczowych kryteriów rozpoznania mukowiscydozy (≥ 60 mmol/l) • punkt końcowy umożliwiający ocenę aktywności białka CFTR (jako transportera jonów chlorkowych), a zatem stanowiący bezpośrednią miarę siły przyczynowego działania wnioskowanej terapii • parametr poddany walidacji jako punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających skuteczność modulatora CFTR, poprzez istotną korelację z poprawą ppFEV1^{^^} |

- * z uwagi na czas trwania choroby (przeżycia kilkunastoletnie i dłuższe) wymagany okres obserwacji przekracza możliwy horyzont badań klinicznych (i obserwacyjnych - dla leku zarejestrowanego w 2019 r.) – punkt końcowy uwzględniono jednak wśród poszukiwanych wyników ze względu na zalecenia AOTMiT dotyczące wyboru punktów końcowych do analizy klinicznej (AOTMiT 2016);
- ** zaostrzenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2021);
- † zgodnie z wynikami opublikowanego przeglądu systematycznego Habib 2015 (APD Kaftrio 2021);
- †† wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (16/16) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2021);
- ^ wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 11 na 16 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (APD Kaftrio 2021);
- ^^ duże badania rejestrowe brały pod uwagę wyłącznie wynik pomiarów stężenia chlorków w pocie dokonanych w ramach rozpoznania mukowiscydozy, wobec czego wyniki przeglądu walidacyjnego nie umożliwiają oceny związku tego punktu końcowego ze śmiertelnością/przeżywalnością; niemniej w metaanalizie badań klinicznych (Fidler 2016) wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1;
- ‡ wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2021).

Zmiany należnej wartości FEV1 wynoszące przynajmniej 10 punktów procentowych uznano za wysoce istotne klinicznie; wartość MCID nie została dla tego parametru określona, niemniej za sukces terapeutyczny uznawane jest już zahamowanie spadku FEV1 lub stabilizacja (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019; APD Kaftrio 2021). Dodatkowo ustalono, że zmiana domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R o ≥ 4 punkty, oraz zmiana wyniku BMI o $\geq 0,3$ kg/m² są istotnymi klinicznie zmianami – w przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie udało się wyznaczyć progów MCID, choć zaznaczyć należy, że w przypadku oceny stężenia jonów chlorkowych w pocie duże znaczenie może mieć

poprawa wyniku do poziomu < 60 mmol/l (progu uznawanego za graniczny dla diagnozy mukowiscydozy) (APD Kaftrio 2021).

W analizie wykorzystano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, który wynosił 4 tygodnie lub 24 tygodnie. Był to czas wystarczający na wykazanie istotnych statystycznie i klinicznie efektów terapii trójlekowej, ponieważ zgodnie z przedstawionymi w niniejszym raporcie danymi literaturowymi są one osiągnięte, zwłaszcza poprawa czynności oddechowej i jakości życia, już w 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia (badania *Heijerman 2019* i *Keating 2018*). Rezultaty te utrzymują się (a w przypadku BMI wykazują coraz większą poprawę) w dalszym okresie obserwacji (24 lub 36 tygodni), na co wskazują wyniki fazy wydłużonej dotyczące oceny do badania *Heijerman 2019*, jak i wyniki badania *VX18-445-109*, które trwało 24 tygodnie. Podobnie w przypadku badań porównujących terapię dwulekową z leczeniem objawowym (TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC), efekty terapii widoczne są już w początkowym okresie leczenia i utrzymują się wraz z czasem jego trwania – widoczne to jest w badaniu *EVOLVE*, dla którego okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Z tego względu można przyjąć, że różne maksymalne okresy obserwacji metaanalizowane w badaniach (4 lub 24 tygodnie) nie stanowią ograniczenia analizy.

W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii skojarzonej eleksakaftorem/iwakaftorem/tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z placebo (SoC+PBO) uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, dla których odnaleziono dane w ocenianych próbach klinicznych (*Heijerman 2019*, *Keating 2018* po stronie ocenianej interwencji; *Schwarz 2020*, *EVOLVE*, *Donaldson 2018* po stronie komparatora): AEs ogółem (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem (ang. *TEAEs related or possibly related to study drug*), ciężkie (ang. *serious*) TEAEs, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia (*leading to treatment discontinuation*), TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia (*leading to treatment interruption*), TEAEs o łagodnym nasileniu, TEAEs o umiarkowanym nasileniu oraz TEAEs o poważnym nasileniu (*severe*). Zaplanowano także przeprowadzenie porównania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych – w porównaniu uwzględniono wszystkie AEs, dla których odnaleziono informacje na temat częstości ich występowania w analizowanych badaniach: utrudnione oddychanie (*respiration abnormal*), ciężkie zaostrzenia płucne (*serious pulmonary exacerbations*), kaszel, infekcyjne zaostrzenia płucne (*infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis*), ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zwiększenie ilości plwociny, gorączka, krwioplucie, ból jamy ustnej i gardła, zmęczenie, nudności, nieżyt nosa, wysypka. Przeprowadzono również porównanie pośrednie dotyczące częstości występowania podwyższonego ALT, AST oraz bilirubiny całkowitej określonej wielkości.

W obliczeniach porównania pośredniego dla danych ciągłych liczone różnicę średnich (MD) pomiędzy analizowanymi interwencjami, wraz z jej 95% przedziałem ufności (95% CI). W celu wykonania obliczeń, dla każdego punktu końcowego reprezentowanego przez ciągłą wartość, ekstrahowano liczbę ocenianych chorych, wartość średnią ocenianego parametru oraz odchylenie standardowe (SD). W przypadku gdy SD nie było bezpośrednio raportowane, obliczano je w pierwszej kolejności z błędu standardowego (SE), a w dalszej – z przedziałów ufności. Dla analizy dychotomicznych punktów końcowych, ekstrahowano z badań liczbę ocenianych chorych oraz liczbę chorych z danym zdarzeniem, a w porównaniu pośrednim liczone ryzyko względne (RR) oraz różnicę ryzyka (RD) pomiędzy ocenianymi grupami. W przypadku uzyskania istotności tych parametrów, przedstawiono również wskaźniki NNT/NNH. Gdy dane dla danego punktu końcowego były dostępne z więcej niż 1 badania, przed wykonaniem obliczeń porównania pośredniego były one metaanalizowane.

6.1 Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie skuteczności terapii skojarzonej eleksakaftorem/iwakaftorem/tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) ze standardową terapią objawową (PBO+SoC) wykonano dla wszystkich punktów końcowych, dla których dane dostępne były po obu stronach porównania.

6.1.1 Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej. W tabeli zamieszczono wartości zmiany wewnątrz grup i różnice między grupami z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wynik porównania pośredniego terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. Zwiększenie wyniku w ocenie kwestionariusza CFQ-R w domenie oddechowej oznacza mniejszy wpływ objawów na jakość życia chorych, czyli poprawę jakości życia. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC uwzględniono wynik metaanalizy badań Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109, a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania EVOLVE.

Tabela 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej [punkty]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p |
|---|------------------|-------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|--|
| | | N | Średnia zmiana (95% CI) SD: 14,43* | N | Średnia zmiana (95% CI) SD: 14,37* | |
| Porównanie bezpośrednie- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 4 tyg. | 55 | 16,0 (12,1; 19,9); SD: 14,43* | 52 | -1,4 (-5,4; 2,6); SD: 14,37* | 17,4 (11,8; 23,0), p < 0,0001[^]@ |
| <i>Keating 2018</i> | 4 tyg. | 21 | 20,7 (12,5; 29,0), SD: 18,33* | 7 | 5,2 (-9,5; 19,9), SD: 18,78* | 15,50 (-0,47; 31,47), p = 0,0572 ^{*@} |
| <i>VX18-445-109</i> | 24 tyg. | 87 | 17,1 (14,1; 20,1), SE: 13,99* | 88 | 1,2 (-1,7; 4,2), SE: 14,07* | 15,9 (11,7; 20,1), p < 0,0001[^]@ |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 24 tyg. | 256 | -0,1 (-1,6; 1,4); SD: 12,25* | 248 | 5,0 (3,5; 6,5); SD: 12,05* | -5,1 (-7,0; -3,2)†, IS[@] |
| Porównanie pośrednie | | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | | | | 16,40 (13,11; 19,69); IS[@] |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | | | | -5,1 (-7,0; -3,2); IS[@] |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | | | | 21,50 (17,70; 25,30); IS[@] |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji;

† w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 5,1 (95% CI: 3,2; 7,0), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC;

@ dla danego punktu końcowego MCID = 4 pkt.; próg MCID został przekroczony.

W porównaniu bezpośrednim wykazano zwiększenie wartości punktacji w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R w trakcie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, w badaniu *Heijerman 2019* i *VX18-445-109* wyniki były istotne statystycznie, odpowiednio MD = 17,4 pkt. (95% CI: 11,8; 23,0), p < 0,0001 i MD = 15,9 pkt. (95% CI: 11,7; 20,1), p < 0,0001, a w badaniu *Keating 2018* nieistotny statystycznie (p = 0,0572). Natomiast w badaniu *EVOLVE* dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami, na niekorzyść SoC: MD = -5,1 pkt. (95% CI: -7,0; -3,2).

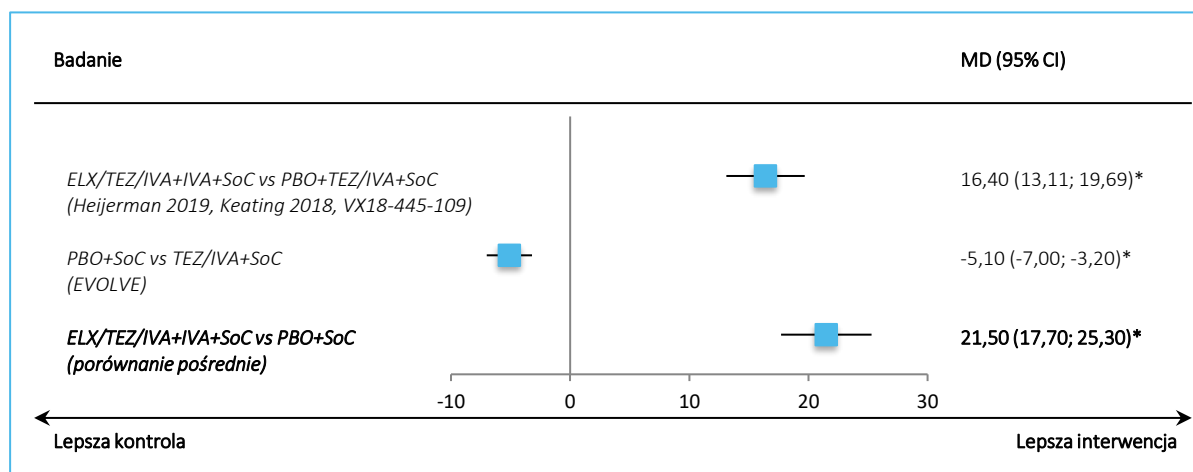
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC wyniosła 16,40 punktów (95% CI: 13,11; 19,69), wskazując na istotną statystycznie korzyść dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Natomiast dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC również uzyskano istotny statystycznie wynik, jednak na niekorzyść SoC: MD = -5,1 pkt. (95% CI: -7,0; -3,2). W porównaniu pośrednim wykazano, że

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

stosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, MD = 21,50 pkt. (95% CI: 17,70; 25,30). Widoczna poprawa jest również istotna klinicznie, a jej wielkość 5-krotnie przekracza próg MCID wynoszący 4.

Wykres 17. Ocena bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej (jakość życia); porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



* różnica istotna klinicznie.

6.1.2 Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]

6.1.2.1 Bezwzględna zmiana

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) względem wartości wyjściowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Tabela zawiera dane dotyczące średnich zmian wewnątrz grup oraz średnią różnicę między grupami wyrażoną w punktach procentowych. Przedstawiono w niej również wyniki porównania pośredniego w postaci różnicy bezwzględnych zmian ppFEV1 w czasie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC względem SoC. W porównaniu pośrednim po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy badań *Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109*, natomiast po stronie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wynik metaanalizy badań *EVOLVE i Donaldson 2018*.

Tabela 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p [p.p.] |
|---|------------------|-------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|---|
| | | N | Średnia zmiana (95% CI) [p.p.] | N | Średnia zmiana (95% CI) [p.p.] | |
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 4 tyg. | 55 | 10,4 (8,6; 12,2); SD: 6,66* | 52 | 0,4 (-1,4; 2,3); SD: 6,65* | 10,0 (7,4; 12,6), p < 0,0001[^]@ |
| <i>Keating 2018</i> | 4 tyg. | 21 | 11,0 (7,9; 14,0), SD: 6,87* | 7 | 0,4 (-5,4; 6,2), SD: 7,41* | 10,60 (4,37; 16,83); p = 0,0008*[@] |
| <i>VX18-445-109</i> | 24 tyg. | 87 | 11,2 (9,8; 12,6), SD: 6,53* | 88 | 1,0 (-0,4; 2,4), SD: 6,57* | 10,2 (8,2; 12,1), p < 0,0001[^]@ |
| Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 24 tyg. | 256 | -0,6 (-1,3; 0,0); SD: 5,31* | 248 | 3,4 (2,7; 4,0); SD: 5,22* | -4,0 (-4,8; -3,1), p < 0,001[†] |
| <i>Donaldson 2018</i> | 4 tyg. | 24 | -0,14 | 17 | 3,75 | -3,89 (-6,83; -0,94), p = 0,0101[‡] |
| Porównanie pośrednie | | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | | | | 10,16 (8,64; 11,67); IS[@] |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | | | | -3,99 (-4,81; -3,17); IS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | | | | <u>14,15 (12,43; 15,87); IS[@]</u> |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji;[†] w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 4,0 (95% CI: 3,1; 4,8), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;[‡] w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 3,89 (95% CI: 0,94; 6,83), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;[@] wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności (zmiana o 10 p.p. i powyżej) i wartość ta została osiągnięta.

Porównanie bezpośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC we wszystkich trzech analizowanych badaniach wykazało istotne statystycznie i istotne klinicznie zwiększenie bezwzględnych zmian ppFEV1 o ok. 10 punktów procentowych, *Heijerman 2019*: MD = 10,0 p.p. (95% CI: 7,4; 12,6), p < 0,0001, *Keating 2018*: MD = 10,60 p.p. (95% CI: 4,37; 16,83); p = 0,0008, *VX18-445-109*: MD = 10,2 95% CI: (8,2; 12,1), p < 0,0001. Z kolei porównanie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC wykazało również istotną statystycznie różnicę między grupami, na niekorzyść SoC: *EVOLVE*: MD = -4,0 p.p. (95% CI: -4,8; -3,1), p < 0,001, *Donaldson 2018*: -3,89 p.p. (95% CI: -6,83; -0,94), p = 0,0101.

Terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do zastosowania PBO+TEZ/IVA+SoC wpływała na istotne statystycznie zwiększenie bezwzględnej zmiany ppFEV1 o 10,16 punktu procentowego (95% CI: 8,64;

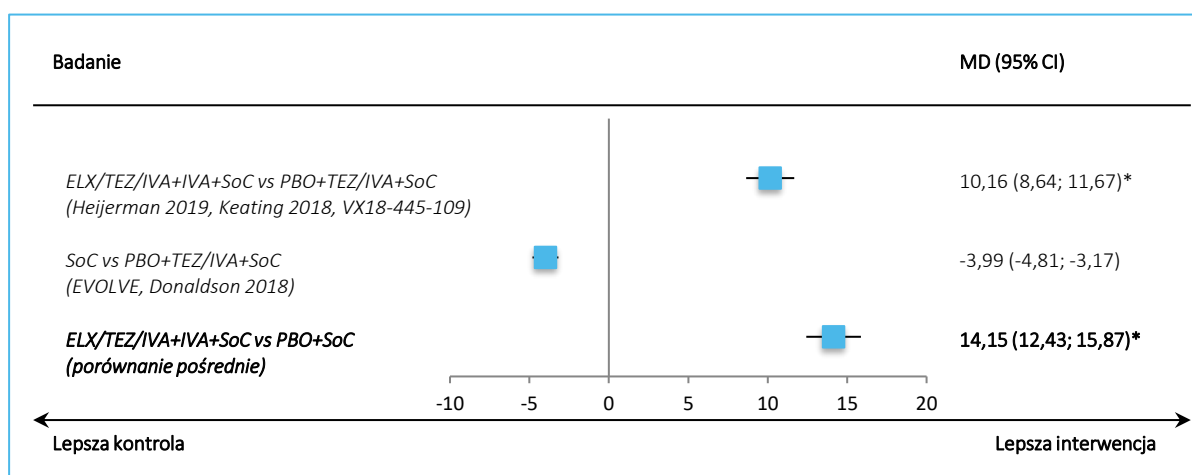
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

11,67), natomiast porównanie SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC wskazywało na znamienne zmniejszenie wartości tego punktu końcowego, MD = -3,99 (95% CI: -4,81; -3,17). W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu z SoC powodowało statystycznie istotną poprawę bezwzględnej zmiany ppFEV1 o 14,15 punktów procentowych (95% CI: 12,43; 15,87), była to również różnica wysoce istotna klinicznie.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



* różnica istotna klinicznie.

6.1.2.2 Względna zmiana [%]

Tabela poniżej zawiera informacje na temat względnych (procentowych) zmian odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) względem wartości wyjściowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W tabeli przedstawiono dane dotyczące średnich zmian ppFEV1 względem wartości wyjściowych wewnątrz grup oraz średnią różnicę zmian procentowych między grupami, wyrażoną w punktach procentowych. Zaprezentowano w niej również wynik porównania pośredniego w postaci różnicy względnych zmian ppFEV1 w czasie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu z SoC. W porównaniu pośrednim po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC wykorzystano wynik badania *Keating 2018*, natomiast po stronie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wynik metaanalizy badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p [p.p.] |
|---|------------------|-------------|----------------------------------|------------|---------------------------------|---|
| | | N | Średnia zmiana (95% CI) [%] | N | Średnia zmiana (95% CI) [%] | |
| Porównanie bezpośrednie- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 4 tyg. | 21 | 19,2 (13,7; 24,7), SD: 12,37* | 7 | 1,4 (-9,0; 11,8), SD: 13,23* | 17,80 (6,66; 28,94), p = 0,0017*[Ⓜ] |
| Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 24 tyg. | 256 | -0,5 (-1,7; 0,6); SD: 9,39* | 248 | 6,3 (5,1; 7,4); SD: 9,24* | -6,8 (-8,3; -5,3), p < 0,001† |
| <i>Donaldson 2018</i> | 4 tyg. | 24 | bd. | 17 | bd. | -7,04 (-12,31; -1,77), p = 0,0093‡ |
| Porównanie pośrednie | | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | | | | 17,80 (6,66; 28,94); IS[Ⓜ] |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | | | | -6,82 (-8,26; -5,38); IS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | | | | 24,62 (13,39; 35,85); IS[Ⓜ] |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji;

† w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 6,8 (95% CI: 5,3; 8,3), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

‡ w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = 7,04 (95% CI: 1,77; 12,31), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

Ⓜ wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności (zmiana o 10 p.p. i powyżej) i wartość ta została osiągnięta.

W badaniu *Keating 2018*, w porównaniu bezpośrednim, względna zmiana wartości ppFEV1 w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC była istotnie, o ok. 17,80 punktów procentowych większa (95% CI: 6,66; 28,94) niż w grupie PBO+TEZ/IVA+SoC; p = 0,0017. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na niekorzyść SoC) wykazano również w przypadku porównania SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, *EVOLVE*: MD = -6,8 p.p. (95% CI: -8,3; -5,3), p < 0,001; *Donaldson 2018*: MD = -7,04 p.p. (95% CI: -12,31; -1,77), p = 0,0093.

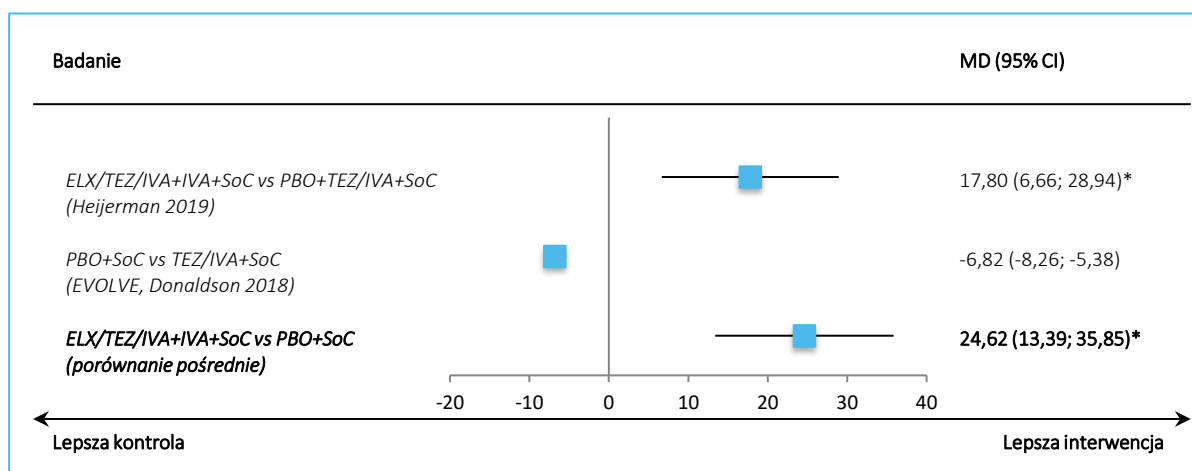
Metaanaliza względnych zmian ppFEV1 w badaniach *EVOLVE* i *Donaldson 2018* wskazywała na znamienne pogorszenie wartości ppFEV1 w grupach SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC, MD = -6,82 p.p. (95% CI: -8,26; -5,38). W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu z SoC powodowało statystycznie istotne zwiększenie względnej poprawy wartości ppFEV1 o 24,62 punktu procentowego (95% CI: 13,39; 35,85).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wykres 19. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



* różnica istotna klinicznie.

6.1.3 Wydolność płuc – wartość bezwzględna FEV1 [litry]

6.1.3.1 Bezwzględna zmiana

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat bezwzględnych zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), mierzonej w litrach, względem wartości wyjściowych w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego. W tabeli zamieszczono wartości bezwzględnych zmian wewnątrz grup i różnice między grupami z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wynik porównania pośredniego terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, w postaci różnicy bezwzględnych zmian FEV1. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC uwzględniono wyniki badania *Keating 2018*, a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p [litry] |
|---|------------------|-------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|---|
| | | N | Średnia zmiana (SD) [litry] | N | Średnia zmiana (SD) [litry] | |
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 4 tyg. | 21 | 0,45 (0,32) | 7 | -0,01 (0,20) | 0,46 (0,26; 0,66); p < 0,0001* |
| Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 24 tyg. | 256 | -0,02 (0,16) | 248 | 0,12 (0,19) | -0,14 (-0,17; -0,11); p < 0,0001* |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p [litry] |
|---|------------------|-------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|---|
| | | N | Średnia zmiana (SD) [litry] | N | Średnia zmiana (SD) [litry] | |
| Porównanie pośrednie | | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | | | | 0,46 (0,26; 0,66); IS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | | | | -0,14 (-0,17; -0,11); IS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | | | | <u>0,60 (0,40; 0,80); IS</u> |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

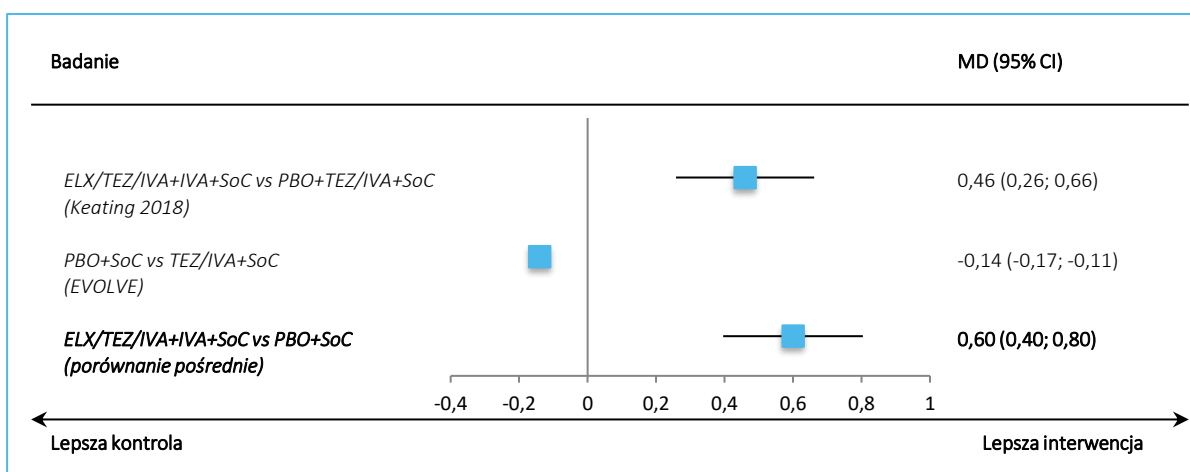
^ dane z publikacji.

Porównanie bezpośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC wykazało istotną statystycznie różnicę bezwzględnych zmian wartości FEV₁, na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, o 0,46 litra (95% CI: 0,26; 0,66); p < 0,0001 (wynik badania *Keating 2018*). Natomiast porównanie bezpośrednie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC wskazywało na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PBO+SoC, o 0,14 litra; MD = -0,14 (95% CI: -0,17; -0,11); p < 0,0001 (wynik badania *EVOLVE*).

W porównaniu pośrednim oszacowano, że terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC powodowała statystycznie istotną poprawę bezwzględnej zmiany wartości FEV₁, o 0,60 litra (95% CI: 0,40; 0,80), w porównaniu do standardowej terapii objawowej.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 20. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV₁ [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

6.1.3.2 Względna zmiana [%]

Tabela poniżej zawiera informacje na temat względnych (procentowych) zmian wartości FEV1 (wyrażonej w litrach) względem wartości wyjściowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W tabeli zamieszczono wartości średnich zmian wewnątrz grup i różnice między grupami z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wynik porównania pośredniego terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, w postaci różnicy średnich zmian procentowych FEV1. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC uwzględniono wyniki badania *Keating 2018*, a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p [p.p.] |
|---|------------------|-------------|-------------------------|------------|-------------------------|--|
| | | N | Średnia zmiana (SD) [%] | N | Średnia zmiana (SD) [%] | |
| Porównanie bezpośrednie- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 4 tyg. | 21 | 20,55 (14,39) | 7 | 1,86 (11,03) | 18,69 (8,46; 28,92); p = 0,0003* |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 24 tyg. | 256 | -0,25 (8,05) | 248 | 6,39 (9,72) | -6,64 (-8,20;-5,08); p < 0,0001* |
| Porównanie pośrednie | | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | | | | 18,69 (8,46; 28,92); IS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | | | | -6,64 (-8,20;-5,08); IS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | | | | 25,33 (14,98; 35,68); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Keating 2018* prezentującym wynik bezpośredniego porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC wykazano istotne statystycznie zwiększenie względnej zmiany wartości FEV1 u chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, o 18,69 punktu procentowego (95% CI: 8,46; 28,92); p = 0,0003. Natomiast w badaniu *EVOLVE* wykazano statystycznie znamienne zmniejszenie tej wartości w przypadku stosowania SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC, MD = -6,64 p.p. (95% CI: -8,20; -5,08); p < 0,0001.

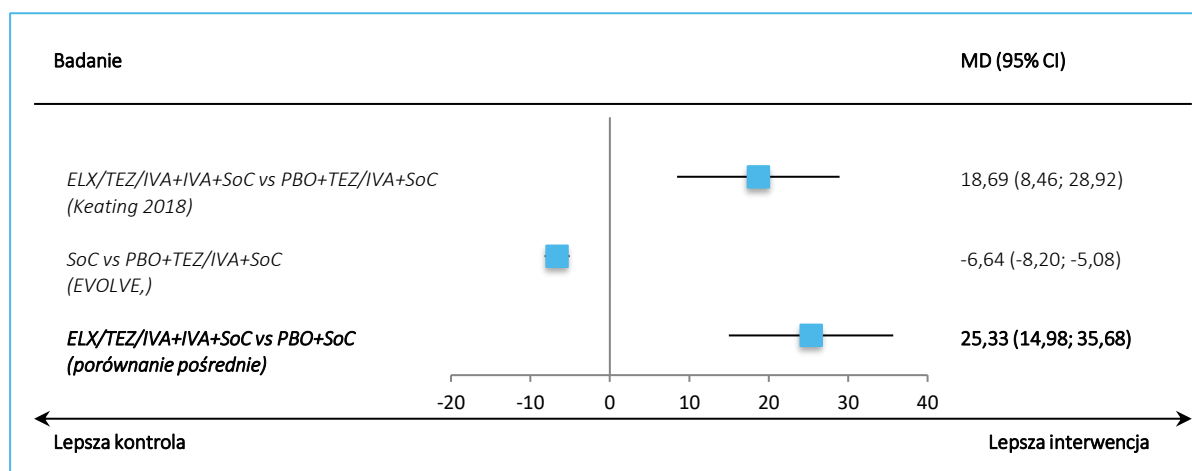
Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie zwiększenie względnej poprawy wartości FEV1 w wyniku stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do SoC, o 25,33 punktu procentowego (95% CI: 14,98; 35,68).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 21. Ocena względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.1.1 Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych oraz ryzyka względnego dla takich AEs w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z badania *Heijerman 2019*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018* (w badaniach tych podano, że były to zaostrzenia infekcyjne).

Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 1/55 (1,8%) | 1/52 (1,9%) | 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681 | 0,00 (-0,05; 0,05); p = 0,9681 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 7/47 (14,9%) | 3/50 (6,0%) | 2,48 (0,68; 9,04); p = 0,1680 | 0,09 (-0,03; 0,21); p = 0,1504 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

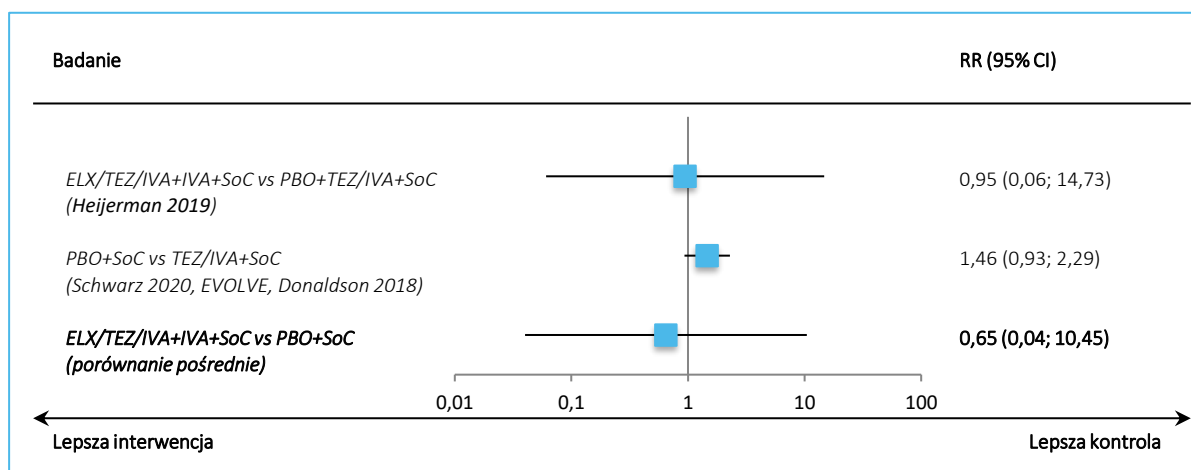
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|----------------|---------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| <i>EVOLVE</i> | 32/258 (12,4%) | 23/251 (9,2%) | 1,35 (0,82; 2,25); p = 0,2417 | 0,03 (-0,02; 0,09); p = 0,2377 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 5/33 (15,2%) | 2/17 (11,8%) | 1,29 (0,28; 5,96); p = 0,7462 | 0,03 (-0,16; 0,23); p = 0,7349 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Heijerman 2019</i>) | | | 0,95 (0,06; 14,73); NS | 0,00 (-0,05; 0,05); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 1,46 (0,93; 2,29); NS | 0,04 (-0,01; 0,09); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,65 (0,04; 10,45); NS</u> | <u>-0,04 (-0,11; 0,03); NS</u> |

Zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC, nie stwierdzano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zaostrzeń płucnych. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również nie wykazało istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa: RR = 0,65 (95% CI: 0,04; 10,45).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 22. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.1.2 Infekcyjne zaostrzenia płucne

Dane dotyczące częstości występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych oraz ryzyka względnego dla takich AEs w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

poniżej. Zamieszczono w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

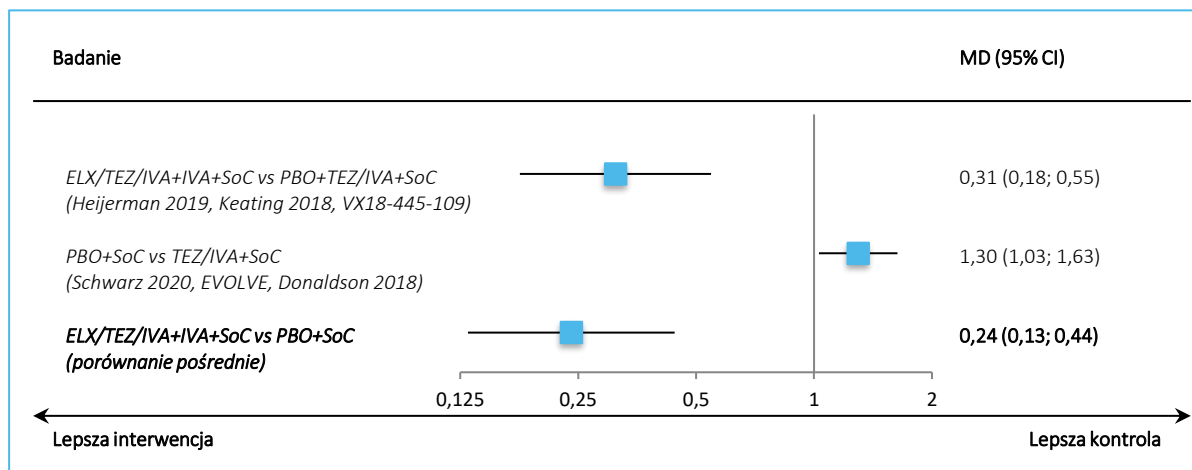
| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|---|---|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 1/55 (1,8%) | 6/52 (11,5%) | 0,16 (0,02; 1,26); p = 0,0821 | -0,10 (-0,19; 0,00); p = 0,0421 |
| <i>Keating 2018</i> | 5/21 (23,8%) | 1/7 (14,3%) | 1,67 (0,23; 11,94); p = 0,6112 | 0,10 (-0,22; 0,41); p = 0,5558 |
| <i>VX18-445-109</i> | 10/87 (11,5%) | 36/88 (40,9%) | 0,28 (0,15; 0,53) p = 0,0001 | -0,29 (-0,42;-0,17) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 13/47 (27,7%) | 7/50 (14,0%) | 1,98 (0,86; 4,52); p = 0,1070 | 0,14 (-0,02; 0,30); p = 0,0943 |
| <i>EVOLVE</i> | 96/258 (37,2%) | 75/251 (29,9%) | 1,25 (0,97; 1,59); p = 0,0818 | 0,07 (-0,01; 0,16); p = 0,0790 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 9/33 (27,3%) | 4/17 (23,5%) | 1,16 (0,42; 3,22); p = 0,7771 | 0,04 (-0,22; 0,29); p = 0,7714 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>VX18-445-109</i>) | | | <u>0,31 (0,18; 0,55); IS</u> | -0,20 (-0,28;-0,12); IS; NNT = 6 (4; 9) |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020</i> , <i>EVOLVE</i> , <i>Donaldson 2018</i>) | | | 1,30 (1,03; 1,63); IS | 0,08 (0,01; 0,15); IS; NNH = 13 (7; 102) |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,24 (0,13; 0,44); IS</u> | <u>-0,28 (-0,39;-0,17); IS; NNT = 4 (3; 6)</u> |

W przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych, RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55), NNH = 6 (95% CI: 4; 9). Natomiast porównanie leczenia standardowego (objawowego) z terapią PBO+TEZ/IVA+SoC wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia takich zaostrzeń, RR = 1,30 (95% CI: 1,03; 1,63), NNH = 13 (95% CI: 7; 102). Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC wskazywało na istotnie mniejsze ryzyko

wystąpienia takich zdarzeń w przypadku terapii trójskładnikowej: RR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,44), NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 23. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.1.3 Wskaźnik BMI

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmiany wartości wyniku współczynnika BMI w trakcie leczenia. W tabeli zamieszczono wartości zmian wewnątrz grup i różnice między grupami z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wynik porównania pośredniego terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *Heijerman 2019*, a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m²]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p |
|---|------------------|-------------|--|------------|--|---|
| | | N | Średnia zmiana (95% CI) [kg/m ²] | N | Średnia zmiana (95% CI) [kg/m ²] | |
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 4 tyg. | 55 | bd. | 52 | bd. | 0,60 (0,41; 0,79), p < 0,0001 [@] |
| Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p |
|---|------------------|-------------|--|------------|--|--|
| | | N | Średnia zmiana (95% CI) [kg/m ²] | N | Średnia zmiana (95% CI) [kg/m ²] | |
| <i>EVOLVE</i> | 24 tyg. | 256 | 0,12 (0,03; 0,22) | 248 | 0,18 (0,08; 0,28) | -0,06 (-0,19; 0,08); NS [†] |
| Porównanie pośrednie | | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | | | | 0,60 (0,41; 0,79), IS[®] |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE</i>) | | | | | | -0,06 (-0,19; 0,08); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | | | | 0,66 (0,43; 0,89); IS[®] |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji;

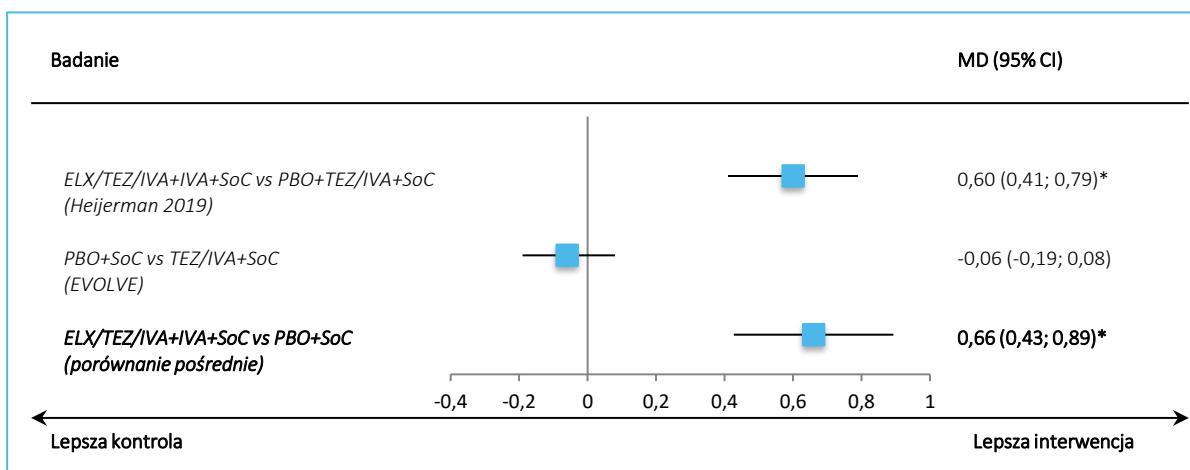
† w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = -0,06 (95% CI: -0,08; 0,19), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

® dla danego punktu końcowego MCID = 0,3; próg MCID został przekroczony.

W badaniu *Heijerman 2019* wykazano istotne statystycznie zwiększenie wartości współczynnika BMI w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC o 0,60 punktu (95% CI: 0,41; 0,79), $p < 0,0001$. Natomiast dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (badanie *EVOLVE*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic: MD = -0,06 (95% CI: -0,19; 0,08).

Wynik porównania pośredniego ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC wskazuje na istotne statystycznie zwiększenie wartości współczynnika BMI o 0,66 punktu (95% CI: 0,43; 0,89). Zmiana jest również istotna klinicznie (próg MCID = 0,3).

Wykres 24. Zmiana wskaźnika BMI; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



* różnica istotna klinicznie.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

6.1.4 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

Tabela poniżej zawiera informacje na temat średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W tabeli przedstawiono dane dotyczące średnich zmian wewnątrz grup oraz średnią różnicę między grupami w mmol/l. Zaprezentowano w niej również wynik porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w czasie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz SoC. W porównaniu pośrednim po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy badań *Heijerman 2019* i *Keating 2018*, natomiast po stronie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC – wynik metaanalizy badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | Różnica między grupami MD (95% CI), p |
|---|------------------|-------------|--|------------|---------------------------------|---|
| | | N | Średnia zmiana (95% CI) | N | Średnia zmiana (95% CI) | |
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 4 tyg. | 55 | -43,4 (-46,9;-40,0); SD: 12,76* | 52 | 1,7 (-1,9; 5,3); SD: 12,93* | -45,1 (-50,1;-40,1), p < 0,0001 |
| <i>Keating 2018</i> | 4 tyg. | 21 | -39,6 (-45,3;-33,8), 2,8 SD: 12,83* | 7 | 0,8 (-9,3; 11,0), SD: 12,96* | -40,40 (-51,46;-29,34), p < 0,0001* |
| Porównanie bezpośrednie - SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 24 tyg. | 256 | 0,2 (-0,8; 1,2); SD: 8,21* | 248 | -9,9 (-10,9;-8,9); SD: 8,08* | 10,1 (8,8; 11,4); IS† |
| <i>Donaldson 2018</i> | 4 tyg. | 24 | -0,86; bd. | 17 | -6,04; bd. | 5,19 (1,21; 9,16), p=0,0110‡ |
| Porównanie pośrednie | | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019</i> , <i>Keating 2018</i>) | | | | | | -44,30 (-48,86;-39,75); IS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE</i> , <i>Donaldson 2018</i>) | | | | | | 8,02 (3,26; 12,77); IS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | | | | -52,32 (-58,91;-45,74); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji;

† w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = -10,1 (95% CI: -11,4; -8,8), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC;

‡ w publikacji oceniano porównanie TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC MD = -5,19 (95% CI: -9,16; -1,21), na potrzeby niniejszego porównania przedstawiono wynik dla PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.

Porównanie bezpośrednie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC w obydwu analizowanych badaniach wykazało istotne statystycznie zmniejszenie średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

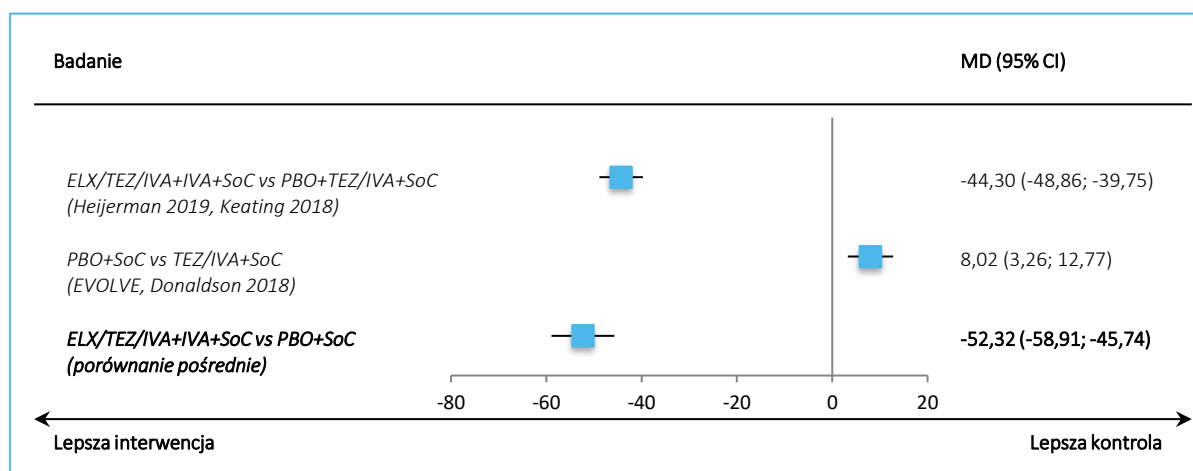
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

pocie o ponad 40 mmol/l, *Heijerman 2019*: MD = -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1), $p < 0,0001$, *Keating 2018*: MD = -40,40 mmol/l (95% CI: -51,46; -29,34), $p < 0,0001$. Również porównanie PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami, na niekorzyść SoC: *EVOLVE*: MD = 10,1 mmol/l (95% CI: 8,8; 11,4), *Donaldson 2018*: MD = 5,19 mmol/l (95% CI: 1,21; 9,16), $p = 0,0110$.

Terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do zastosowania PBO+TEZ/IVA+SoC wpływała na istotne statystycznie zmniejszenie bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie o 44,30 mmol/l (95% CI: -48,86; -39,75), natomiast porównanie SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC wskazywało na znamienne zwiększenie wartości tego punktu końcowego, MD = 8,02 mmol/l (95% CI: 3,26; 12,77). W porównaniu pośrednim wykazano, że leczenie z zastosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu z SoC powodowało statystycznie istotną poprawę bezwzględnej wartości stężenia jonów chlorkowych w pocie o -52,32 mmol/l (95% CI: -58,91; -45,74).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 25. Ocena średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2 Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii skojarzonej eleksakaftorem/iwakaftorem/tezakaftorem + iwakaftorem dodanym do standardowej terapii objawowej (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) ze standardową terapią objawową (PBO+SoC) wykonano dla wszystkich zdarzeń niepożądanych, dla których dane dostępne były po obu stronach porównania, tj. dla ocenianej interwencji (dane z badań *Heijerman 2019*,

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Keating 2018, VX18-445-109) oraz komparatora (dane z badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*). Obliczenia wykonano metodą Buchera.

6.2.1 AEs ogółem

Poniższa tabela prezentuje wyjściowe dane z badań na temat częstości zdarzeń niepożądanych odnotowanych w poszczególnych badaniach (AEs) oraz wyniki ryzyka ich wystąpienia w poszczególnych badaniach. Przedstawiono w niej również wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, które zaistniały w czasie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz PBO+SoC (TEAEs). Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano metaanalizę danych z badań *Heijerman 2019, Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020, EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|--|---|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 32/55 (58,2%) | 33/52 (63,5%) | 0,92 (0,68; 1,24); p = 0,5761 | -0,05 (-0,24; 0,13); p = 0,5754 |
| <i>Keating 2018</i> | 19/21 (90,5%) | 5/7 (71,4%) | 1,27 (0,78; 2,06); p = 0,3430 | 0,19 (-0,17; 0,55); p = 0,2963 |
| <i>VX18-445-109</i> | 77/87 (88,5%) | 81/88 (92,0%) | 0,96 (0,87; 1,06) p = 0,4305 | -0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,4288 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 39/47 (83,0%) | 37/50 (74,0%) | 1,12 (0,91; 1,38); p = 0,2833 | 0,09 (-0,07; 0,25); p = 0,2781 |
| <i>EVOLVE</i> | 245/258 (95,0%) | 227/251 (90,4%) | 1,05 (1,00; 1,10); p = 0,0513 | 0,05 (0,00; 0,09); p = 0,0494; NNH = 23 (12; 9177) |
| <i>Donaldson 2018</i> | 30/33 (90,9%) | 10/17 (58,8%) | 1,55 (1,02; 2,33); p = 0,0384 | 0,32 (0,07; 0,57); p = 0,0132; NNH = 4 (2; 15) |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | 0,97 (0,87; 1,08); NS | -0,03 (-0,11; 0,06); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 1,08 (1,03; 1,14); IS | 0,07 (0,02; 0,12); IS; NNH = 15 (9; 41) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

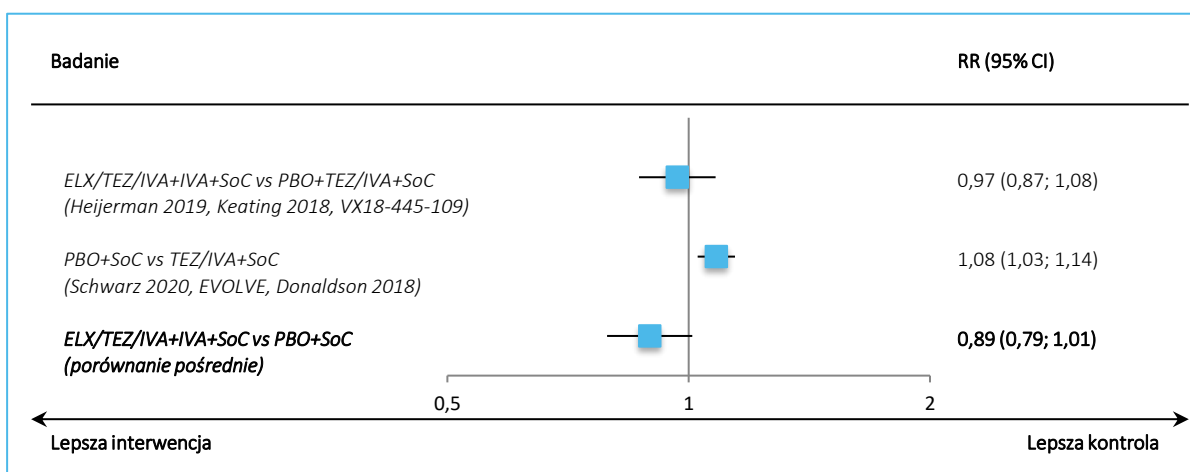
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | 0,89 (0,79; 1,01); NS | -0,10 (-0,19; 0,00); NS |

W przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC nie stwierdzono znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, natomiast porównanie leczenia standardowego (objawowego) z terapią TEZ/IVA+SoC wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia AEs, RR = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), NNH = 15 (95% CI: 9; 41). Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,89 (95% CI: 0,79; 1,01).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.2 AEs związane z leczeniem (*related or possibly related*)

Poniższa tabela prezentuje wyjściowe dane z badań na temat częstości AEs związanych z leczeniem (*related or possibly related*) oraz wyniki ryzyka ich wystąpienia w poszczególnych badaniach. Przedstawiono w niej również wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z badania *Heijerman 2019*, a po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

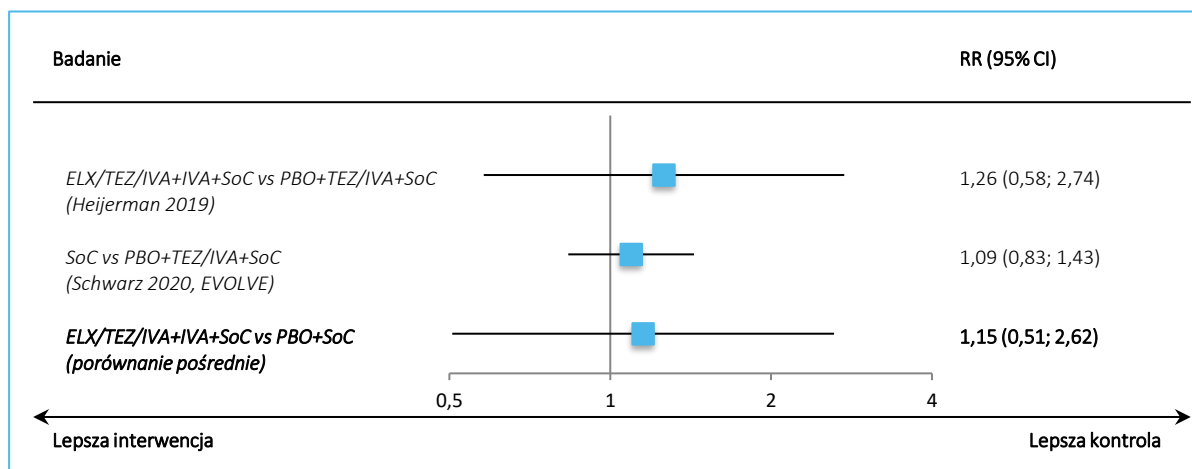
Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs związanych z leczeniem (*related or possibly related*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | Badanie |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 12/55 (21,8%) | 9/52 (17,3%) | 1,26 (0,58; 2,74); p = 0,5589 | 0,05 (-0,10; 0,20); p = 0,5555 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 16/47 (34,0%) | 10/50 (20,0%) | 1,70 (0,86; 3,37); p = 0,1266 | 0,14 (-0,03; 0,32); p = 0,1159 |
| <i>EVOLVE</i> | 66/258 (25,6%) | 64/251 (25,5%) | 1,00 (0,75; 1,35); p = 0,9828 | 0,00 (-0,07; 0,08); p = 0,9828 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Heijerman 2019</i>) | | | 1,26 (0,58; 2,74); NS | 0,05 (-0,10; 0,20); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE</i>) | | | 1,09 (0,83; 1,43); NS | 0,02 (-0,05; 0,09); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>1,15 (0,51; 2,62); NS</u> | <u>0,02 (-0,14; 0,19); NS</u> |

Zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC, nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia AEs związanych z leczeniem. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,15 (95% CI: 0,51; 2,62).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.3 Ciężkie (*serious*) AEs

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania ciężkich (*serious*) AEs w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wyniki oceny ryzyka wystąpienia takich AEs. Ponadto w tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń odnotowanych w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki metaanalizy danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie PBO+SoC – wynik metaanalizy danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich (*serious*) AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|---|---|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 2/55 (3,6%) | 1/52 (1,9%) | 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984 | 0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,5879 |
| <i>Keating 2018</i> | 0/21 (0,0%) | 1/7 (14,3%) | 0,12 (0,01; 2,68); p = 0,1817 | -0,14 (-0,42; 0,13); p = 0,3131 |
| <i>VX18-445-109</i> | 5*/87 (5,7%) | 14*/88 (15,9%) | 0,36 (0,14; 0,96) p = 0,0411 | -0,10 (-0,19; -0,01) NNT = 10 (6; 92) p = 0,0281 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

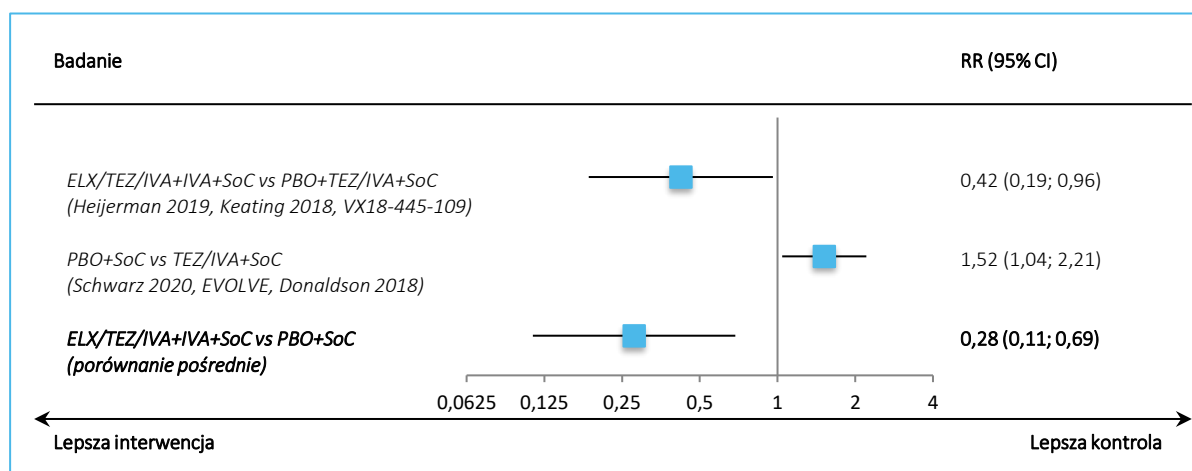
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|----------------|----------------|----------------------------------|---|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 9/47 (19,1%) | 5/50 (10,0%) | 1,91 (0,69; 5,30); p = 0,2111 | 0,09 (-0,05; 0,23); p = 0,1999 |
| <i>EVOLVE</i> | 47/258 (18,2%) | 31/251 (12,4%) | 1,47 (0,97; 2,24); p = 0,0690 | 0,06 (0,00; 0,12); p = 0,0647 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 5/33 (15,2%) | 2/17 (11,8%) | 1,29 (0,28; 5,96); p = 0,7462 | 0,03 (-0,16; 0,23); p = 0,7349 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | 0,42 (0,19; 0,96); IS | -0,06 (-0,12; 0,00); IS; NNT = 16 (9; 546) |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 1,52 (1,04; 2,21); IS | 0,06 (0,01; 0,12); IS; NNH = 17 (9; 140) |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | 0,28 (0,11; 0,69); IS | -0,12 (-0,21; -0,04); IS; NNT = 9 (5; 24) |

W przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich TEAEs, RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,96), NNT = 16 (95% CI: 9; 546). Natomiast porównanie SoC z terapią PBO+TEZ/IVA+SoC wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich AEs, RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,21), NNH = 17 (95% CI: 9; 140). Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC wskazywało na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich AEs w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do zastosowania PBO+SoC: RR = 0,28 (95% CI: 0,11; 0,69), NNT = 9 (95% CI: 5; 24).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.4 Ciężkie AEs związane z leczeniem

W tabeli poniżej podano wyniki częstości i ryzyka względnego występowania ciężkich AEs związanych z leczeniem w poszczególnych badaniach oraz podsumowano wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) AEs związanych z leczeniem podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wynik z badania *Heijerman*, a po stronie komparatora wynik z badania *Schwarz 2020*.

Tabela 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 1/55 (1,8%) | 0/52 (0,0%) | 2,84 (0,12; 68,17); p = 0,5199 | 0,02 (-0,03; 0,07); p = 0,4730 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 1/47 (2,1%) | 0/50 (0,0%) | 3,19 (0,13; 76,36); p = 0,4744 | 0,02 (-0,03; 0,08); p = 0,4578 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Heijerman 2019</i>) | | | 2,84 (0,12; 68,17); NS | 0,02 (-0,03; 0,07); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Schwarz 2020</i>) | | | 3,19 (0,13; 76,36); NS | 0,02 (-0,03; 0,08); NS |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

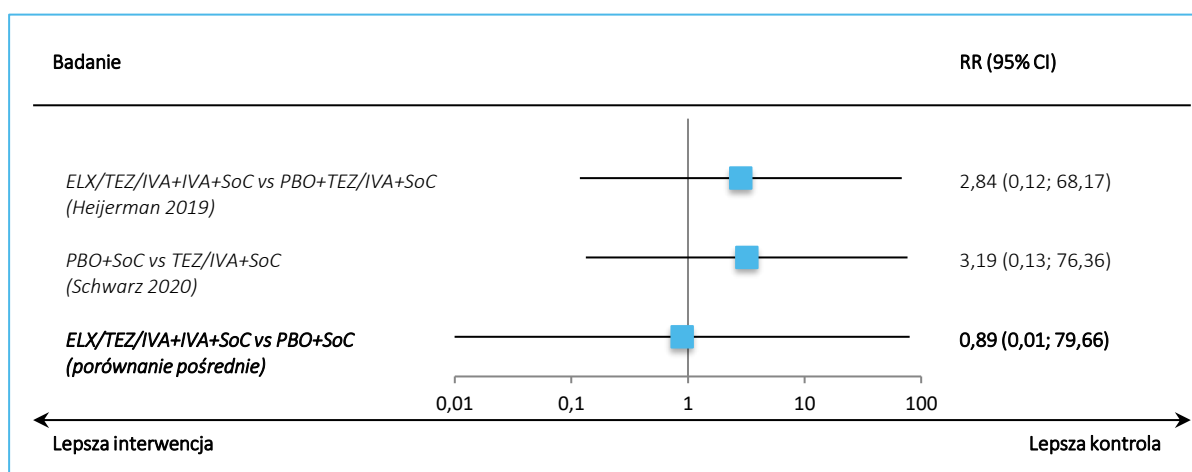
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | 0,89 (0,01; 79,66); NS | 0,00 (-0,08; 0,07); NS |

Nie stwierdzano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich AEs związanych z leczeniem zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,89 (95% CI: 0,01; 79,66).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.5 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (odsetki chorych ze zdarzeniem, ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego). Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy badań *Keating 2018* i *VX18-445-109*, natomiast po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

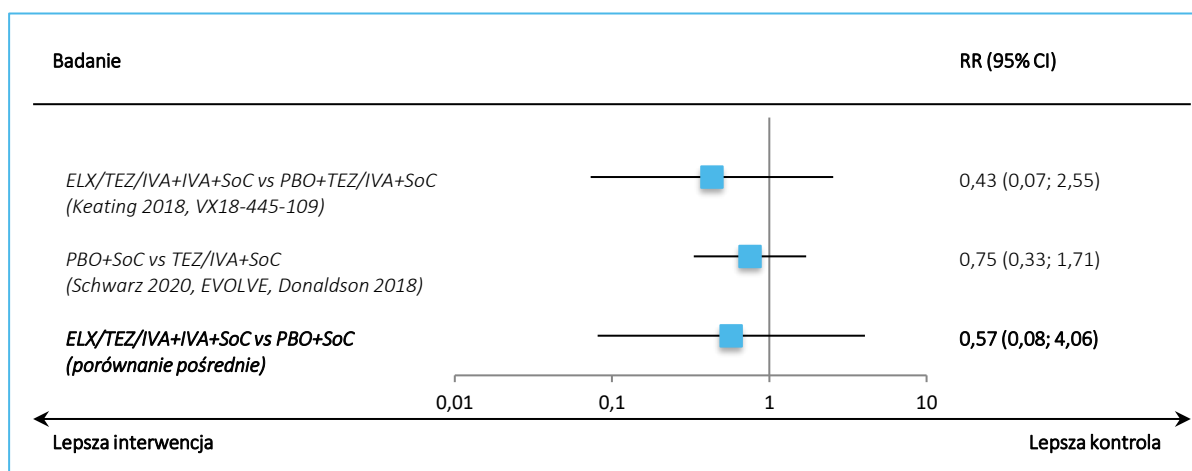
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 1/7 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969 |
| <i>VX18-445-109</i> | 1/87 (1,1%) | 2/88 (2,3%) | 0,51 (0,05; 5,48) p = 0,5749 | -0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5660 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 1/47 (2,1%) | 2/50 (4,0%) | 0,53 (0,05; 5,67); p = 0,6012 | -0,02 (-0,09; 0,05); p = 0,5906 |
| <i>EVOLVE</i> | 8/258 (3,1%) | 7/251 (2,8%) | 1,11 (0,41; 3,02); p = 0,8353 | 0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,8351 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 0/33 (0,0%) | 2/17 (11,8%) | 0,11 (0,01; 2,09); p = 0,1400 | -0,12 (-0,28; 0,05); p = 0,1618 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | 0,43 (0,07; 2,55); NS | -0,02 (-0,07; 0,02); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 0,75 (0,33; 1,71); NS | -0,01 (-0,04; 0,02); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,57 (0,08; 4,06); NS</u> | <u>-0,01 (-0,06; 0,04); NS</u> |

Zarówno w przypadku terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC jak i standardowego leczenia (objawowego), wyniki porównania z PBO+TEZ/IVA+SoC nie były statystycznie znamienne. Wynik uzyskany w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 0,57 (95% CI: 0,08; 4,06).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.6 AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat czasowego wstrzymania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (odsetki chorych ze zdarzeniem, ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego). Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z badania *Keating 2018*, natomiast po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 1/7 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 1/47 (2,1%) | 1/50 (2,0%) | 1,06 (0,07; 16,53); p = 0,9647 | 0,00 (-0,06; 0,06); p = 0,9648 |
| <i>EVOLVE</i> | 8/258 (3,1%) | 2/251 (0,8%) | 3,89 (0,83; 18,15); p = 0,0837 | 0,02 (0,00; 0,05); p = 0,0582 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 0,33 (0,02; 4,65); NS | -0,10 (-0,37; 0,18); NS |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

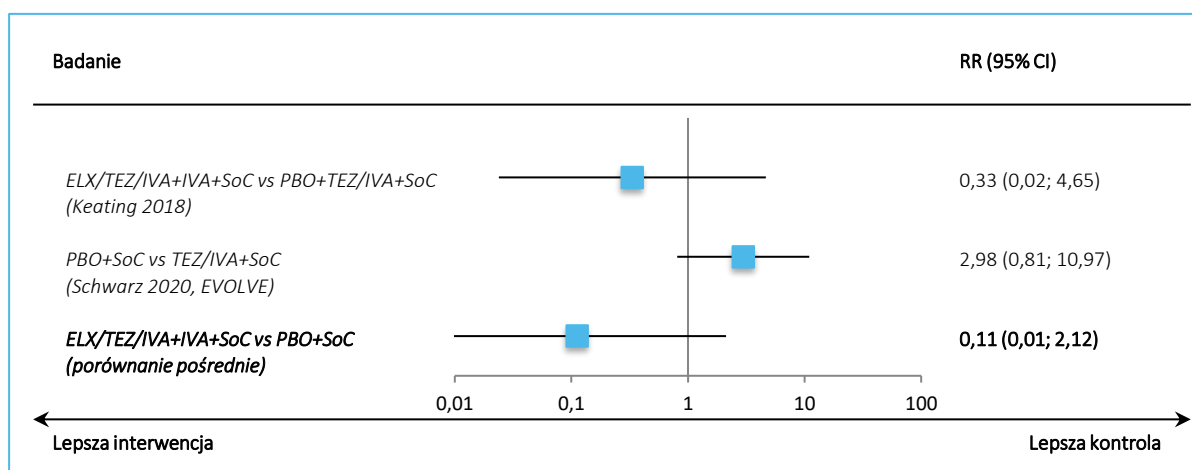
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---------|---|------------|------------------------------|--------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE</i>) | | 2,98 (0,81; 10,97); NS | 0,02 (0,00; 0,04); NS |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | <u>0,11 (0,01; 2,12); NS</u> | <u>-0,11 (-0,39; 0,16); NS</u> |

Zarówno w przypadku terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC jak i SoC, wyniki porównania z PBO+TEZ/IVA+SoC nie były istotne statystycznie. Wynik uzyskany w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 2,12).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 31. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.7 AEs o łagodnym nasileniu

Dane dotyczące częstości występowania AEs o łagodnym nasileniu oraz ryzyka wystąpienia takich AEs w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Znajdują się w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia łagodnych AEs podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki metaanalizy badań *Heijerman 2019* i *Keating 2018*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

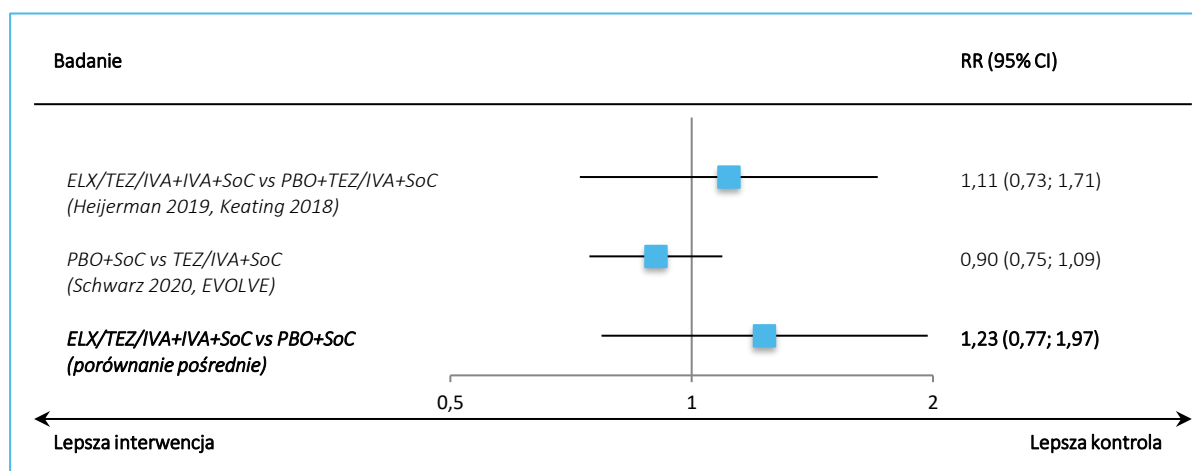
Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 23/55 (41,8%) | 21/52 (40,4%) | 1,04 (0,66; 1,63); p = 0,8803 | 0,01 (-0,17; 0,20); p = 0,8802 |
| <i>Keating 2018</i> | 10/21 (47,6%) | 2/7 (28,6%) | 1,67 (0,48; 5,84); p = 0,4247 | 0,19 (-0,21; 0,59); p = 0,3471 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 20/47 (42,6%) | 16/50 (32,0%) | 1,33 (0,79; 2,24); p = 0,2855 | 0,11 (-0,09; 0,30); p = 0,2803 |
| <i>EVOLVE</i> | 99/258 (38,4%) | 114/251 (45,4%) | 0,84 (0,69; 1,04); p = 0,1082 | -0,07 (-0,16; 0,02); p = 0,1064 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018</i>) | | | 1,11 (0,73; 1,71); NS | 0,04 (-0,13; 0,21); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE</i>) | | | 0,90 (0,75; 1,09); NS | -0,04 (-0,12; 0,04); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>1,23 (0,77; 1,97); NS</u> | <u>0,09 (-0,10; 0,27); NS</u> |

Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia AEs o łagodnym nasileniu zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,23 (95% CI: 0,77; 1,97).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.8 AEs o umiarkowanym nasileniu

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat AEs o umiarkowanym nasileniu (odsetki chorych ze zdarzeniem, ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego). Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy badań *Heijerman 2019* i *Keating 2018*, natomiast po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020* i *EVOLVE*.

Tabela 54. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 9/55 (16,4%) | 11/52 (21,2%) | 0,77 (0,35; 1,71); p = 0,5268 | -0,05 (-0,20; 0,10); p = 0,5256 |
| <i>Keating 2018</i> | 8/21 (38,1%) | 2/7 (28,6%) | 1,33 (0,37; 4,85); p = 0,6625 | 0,10 (-0,30; 0,49); p = 0,6356 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 16/47 (34,0%) | 18/50 (36,0%) | 0,95 (0,55; 1,63); p = 0,8401 | -0,02 (-0,21; 0,17); p = 0,8399 |
| <i>EVOLVE</i> | 117/258 (45,3%) | 91/251 (36,3%) | 1,25 (1,01; 1,55); p = 0,0383 | 0,09 (0,01; 0,18); p = 0,0360 |
| Porównanie pośrednie | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafaftor/iwakaftor + iwakaftor)

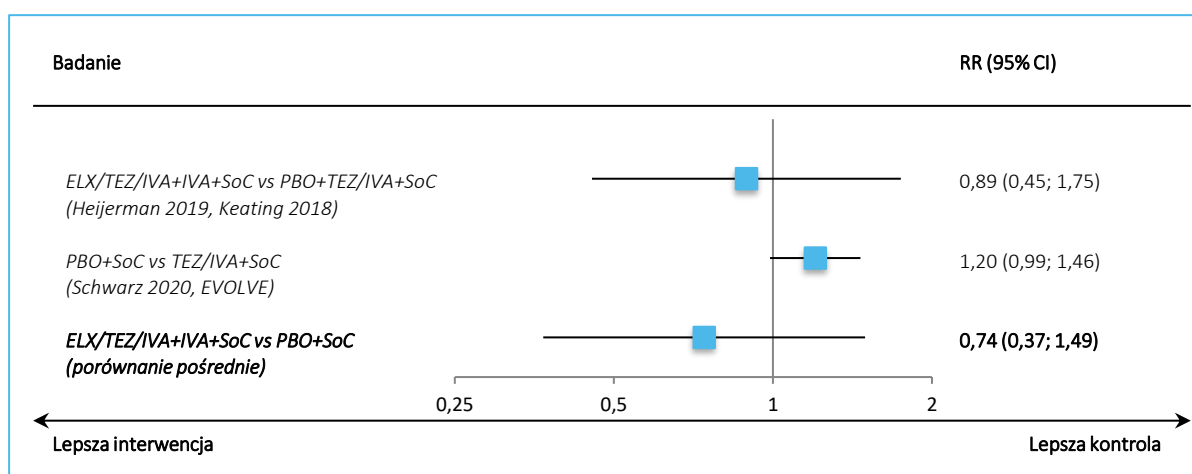
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---------|---|------------|------------------------------|--------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018</i>) | | 0,89 (0,45; 1,75); NS | -0,02 (-0,16; 0,12); NS |
| | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE</i>) | | 1,20 (0,99; 1,46); NS | 0,07 (0,00; 0,15); NS |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | <u>0,74 (0,37; 1,49); NS</u> | <u>-0,10 (-0,26; 0,06); NS</u> |

Nie stwierdzano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia AEs o umiarkowanym nasileniu zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,74 (95% CI: 0,37; 1,49).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.9 AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważne (*severe*)

Dane dotyczące częstości występowania AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważnych (*severe*) oraz ryzyku wystąpienia takich AEs w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Znajdują się w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki metaanalizy badań *Heijerman 2019, Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

i EVOLVE. W badaniach *Heijerman 2019*, *VX18-445-109*, *Schwarz 2020* i *EVOLVE* do oceny stopnia nasilenia AEs wykorzystano 4-stopniowe skale (łącznie z AEs zagrażającymi życiu jako 4 stopień), a w próbie *Keating 2018* 3-stopniową (autorzy dodatkowo zaznaczyli, że w badaniu żadne AEs nie zostało uznane za zagrażające życiu).

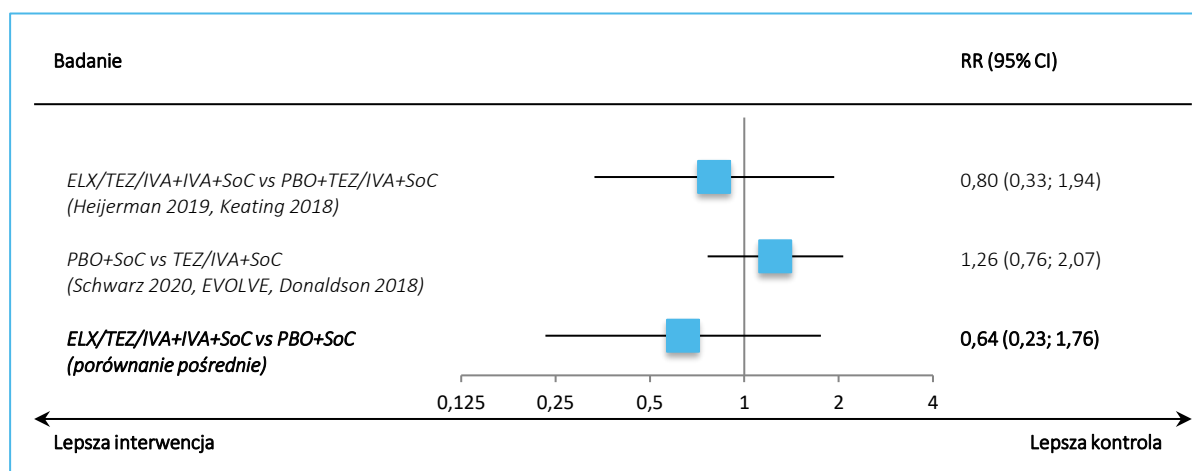
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważnych (*severe*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 0/55 (0,0%) | 1/52 (1,9%) | 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4768 | -0,02 (-0,07; 0,03); p = 0,4598 |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 1/7 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969 |
| <i>VX18-445-109</i> | 7/87 (8,0%) | 7/88 (8,0%) | 1,01 (0,37; 2,76) p = 0,9822 | 0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9822 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 3/47 (6,4%) | 3/50 (6%)* | 1,06 (0,23; 5,01) p = 0,9376 | 0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9377 |
| <i>EVOLVE</i> | 29/258 (11,2%) | 22/251 (8,8%) | 1,28 (0,76; 2,17) p = 0,3542 | 0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3513 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019</i> , <i>Keating 2018</i> i <i>VX18-445-109</i>) | | | 0,80 (0,33; 1,94); NS | -0,01 (-0,07; 0,04); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020</i> , <i>EVOLVE</i>) | | | 1,26 (0,76; 2,07); NS | 0,02 (-0,02; 0,07); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,64 (0,23; 1,76); NS</u> | <u>-0,03 (-0,11; 0,04); NS</u> |

Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia AEs o poważnym nasileniu zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,64 (95% CI: 0,23; 1,76).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o poważnym nasileniu (*severe*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.10 Utrudnione oddychanie (*respiration abnormal*)

Dane dotyczące częstości występowania utrudnionego oddychania oraz ryzyka względnego dla takich AEs w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia utrudnionego oddychania podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z badania *Keating 2018*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań Schwarz 2020 i EVOLVE.

Tabela 56. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania (*respiration abnormal*); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 2/21 (9,5%) | 0/7 (0,0%) | 1,82 (0,10; 33,93); p = 0,6889 | 0,10 (-0,12; 0,31); p = 0,3827 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 1/47 (2,1%) | 3/50 (6,0%) | 0,35 (0,04; 3,29); p = 0,3617 | -0,04 (-0,12; 0,04); p = 0,3286 |
| <i>EVOLVE</i> | 11/258 (4,3%) | 11/251 (4,4%) | 0,97 (0,43; 2,20); p = 0,9474 | 0,00 (-0,04; 0,03); p = 0,9474 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 1,82 (0,10; 33,93); NS | 0,10 (-0,14; 0,33); NS |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

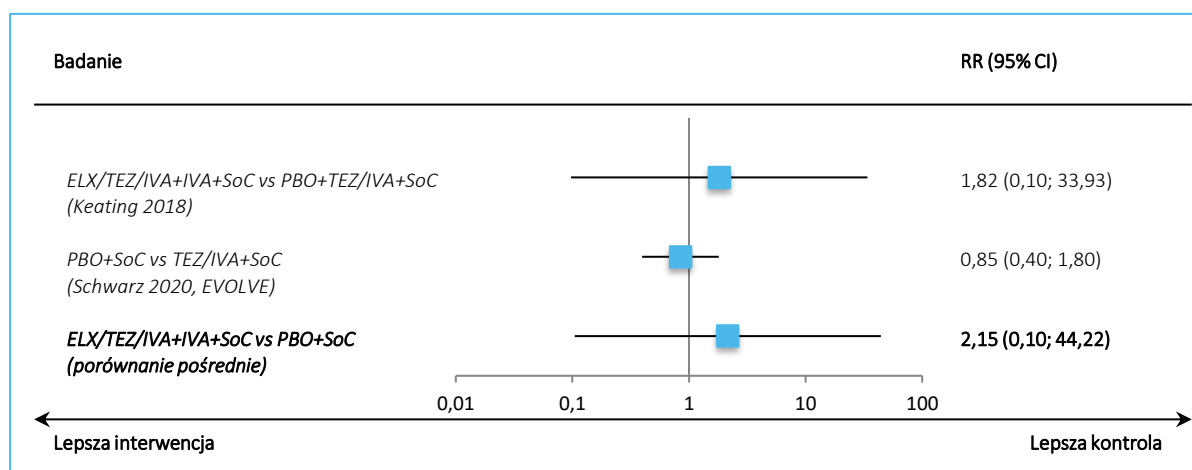
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---------|---|------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE</i>) | | 0,85 (0,40; 1,80); NS | -0,01 (-0,04; 0,02); NS |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | <u>2,15 (0,10; 44,22); NS</u> | <u>0,10 (-0,14; 0,34); NS</u> |

Zarówno w przypadku porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC, nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia AE w postaci utrudnionego oddychania. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 2,15 (95% CI: 0,10; 44,22).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.11 Kaszel

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące częstości występowania kaszlu oraz ryzyka jego wystąpienia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Zaprezentowano w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia kaszlu w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, a także wyniki metaanalizy badań *Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109* – ocena ryzyka wystąpienia tego AE dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, i wyniki metaanalizy badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018* – ocena ryzyka dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakafktor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|--|--|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 8/55 (14,5%) | 4/52 (7,7%) | 1,89 (0,61; 5,91); p = 0,2729 | 0,07 (-0,05; 0,19); p = 0,2550 |
| <i>Keating 2018</i> | 7/21 (33,3%) | 1/7 (14,3%) | 2,33 (0,34; 15,80); p = 0,3853 | 0,19 (-0,14; 0,52); p = 0,2556 |
| <i>VX18-445-109</i> | 11/87 (12,6%) | 23/88 (26,1%) | 0,48 (0,25; 0,93) p = 0,0297 | -0,13 (-0,25; -0,02) NNT = 8 (4; 52) p = 0,0219 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 8/47 (17,0%) | 9/50 (18,0%) | 0,95 (0,40; 2,25); p = 0,8992 | -0,01 (-0,16; 0,14); p = 0,8991 |
| <i>EVOLVE</i> | 84/258 (32,6%) | 66/251 (26,3%) | 1,24 (0,94; 1,62); p = 0,1231 | 0,06 (-0,02; 0,14); p = 0,1200 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 6/33 (18,2%) | 2/17 (11,8%) | 1,55 (0,35; 6,85); p = 0,5668 | 0,06 (-0,14; 0,27); p = 0,5334 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | 1,07 (0,35; 3,25); NS | 0,00 (-0,15; 0,15); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 1,22 (0,94; 1,57); NS | 0,05 (-0,02; 0,12); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,88 (0,28; 2,75); NS</u> | <u>-0,05 (-0,22; 0,12); NS</u> |

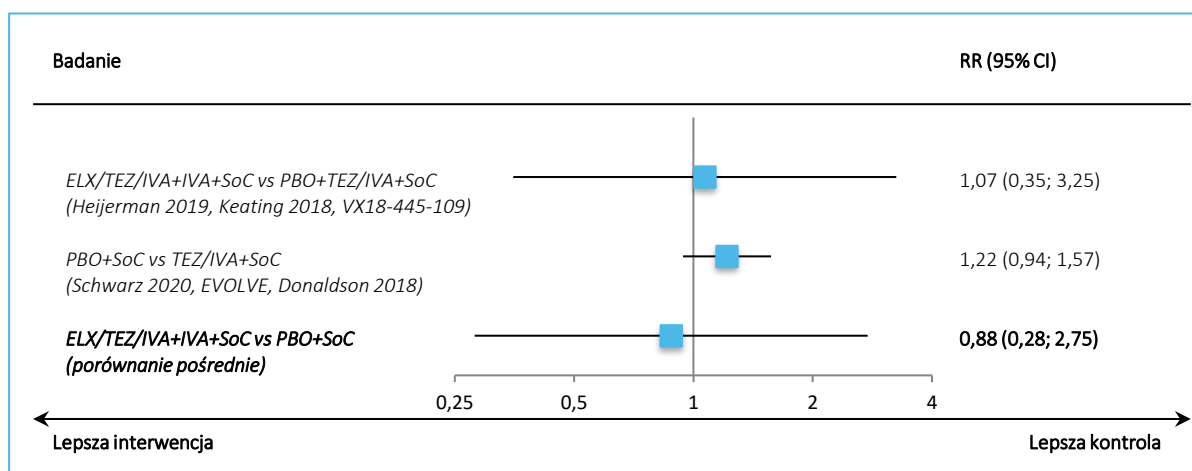
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia kaszlu w trakcie terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs dwulekowa PBO+TEZ/IVA+SoC, ani dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC. Również porównanie pośrednie wykazało brak istotnych różnic pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a standardowym leczeniem objawowym dla ryzyka wystąpienia kaszlu w trakcie terapii: RR = 0,88 (95% CI: 0,28; 2,75).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.12 Ból głowy

W tabeli poniżej podano wyniki częstości i ryzyka względnego występowania bólu głowy w poszczególnych badaniach oraz podsumowano wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia bólu głowy podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy badań *Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020, EVOLVE i Donaldson 2018*.

Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 3/55 (5,5%) | 4/52 (7,7%) | 0,71 (0,17; 3,02); p = 0,6417 | -0,02 (-0,12; 0,07); p = 0,6410 |
| <i>Keating 2018</i> | 0/21 (0,0%) | 1/7 (14,3%) | 0,12 (0,01; 2,68); p = 0,1817 | -0,14 (-0,42; 0,13); p = 0,3131 |
| <i>VX18-445-109</i> | 25/87 (28,7%) | 18/88 (20,5%) | 1,40 (0,83; 2,38) p = 0,2074 | 0,08 (-0,04; 0,21) p = 0,2015 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 7/47 (14,9%) | 6/50 (12,0%) | 1,24 (0,45; 3,43); p = 0,6766 | 0,03 (-0,11; 0,16); p = 0,6765 |
| <i>EVOLVE</i> | 37/258 (14,3%) | 44/251 (17,5%) | 0,82 (0,55; 1,22); p = 0,3266 | -0,03 (-0,10; 0,03); p = 0,3256 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

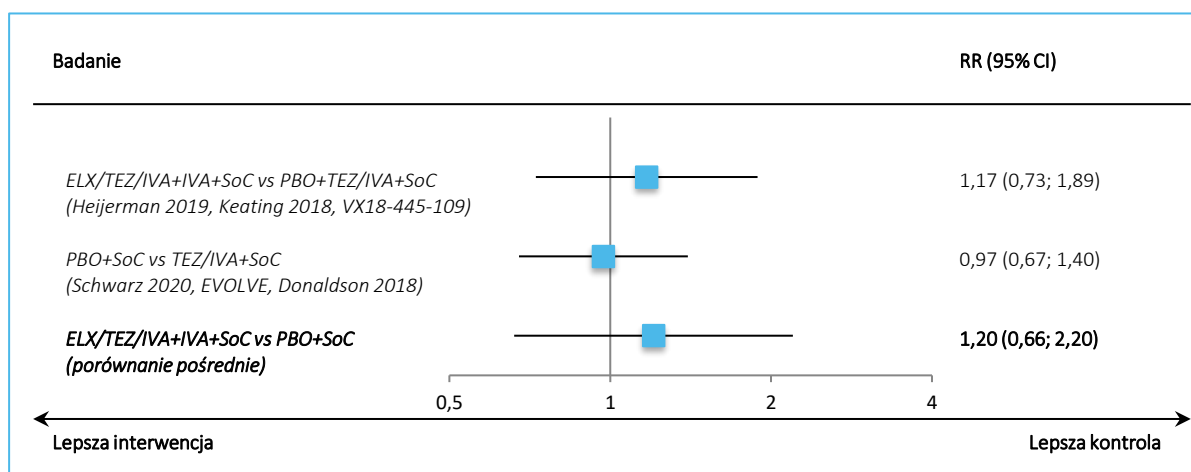
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|--------------|-------------|------------------------------------|--|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| <i>Donaldson 2018</i> | 8/33 (24,2%) | 0/17 (0,0%) | 9,00 (0,55; 147,17); p = 0,1233 | 0,24 (0,08; 0,41); p = 0,0038 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | 1,17 (0,73; 1,89); NS | 0,03 (-0,05; 0,11); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 0,97 (0,67; 1,40); NS | 0,00 (-0,06; 0,05); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>1,20 (0,66; 2,20); NS</u> | <u>0,03 (-0,07; 0,13); NS</u> |

Nie stwierdzano znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia bólu głowy zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,20 (95% CI: 0,66; 2,20).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.13 Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Dane dotyczące częstości występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła oraz ryzyka względnego dla takich AEs w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

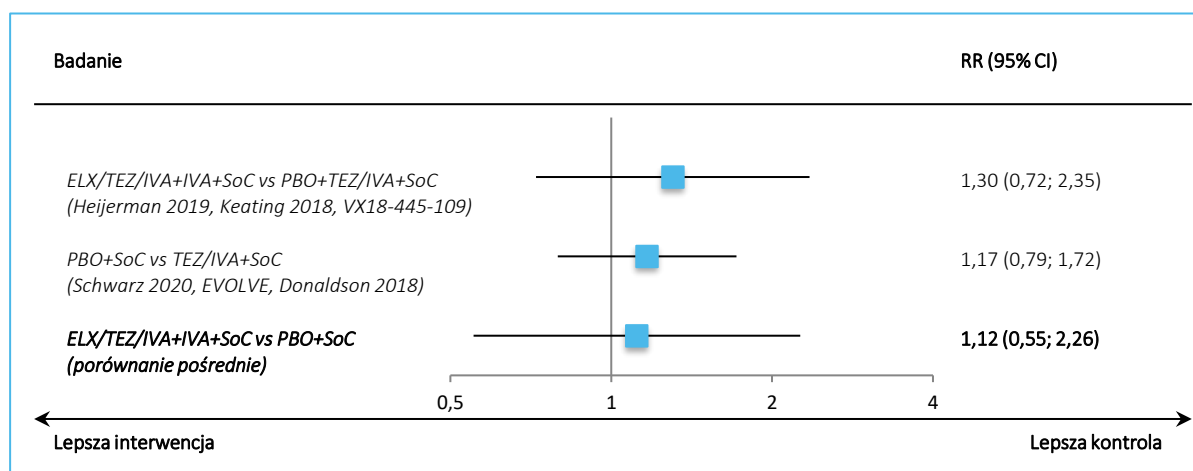
zapalenia błony śluzowej nosa i gardła podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z metaanalizy badań *Heijerman 2019, Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020, EVOLVE* i *Donaldson 2018* (w badaniach tych podano, że były to zaostrzenia infekcyjne).

Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 4/55 (7,3%) | 2/52 (3,8%) | 1,89 (0,36; 9,89); p = 0,4504 | 0,03 (-0,05; 0,12); p = 0,4363 |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 1/7 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969 |
| <i>VX18-445-109</i> | 17/87 (19,5%) | 13/88 (14,8%) | 1,32 (0,68; 2,56) p = 0,4052 | 0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,4021 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 5/47 (10,6%) | 2/50 (4,0%) | 2,66 (0,54; 13,05); p = 0,2281 | 0,07 (-0,04; 0,17); p = 0,2089 |
| <i>EVOLVE</i> | 42/258 (16,3%) | 36/251 (14,3%) | 1,14 (0,75; 1,71); p = 0,5448 | 0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,5438 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 2/33 (6,1%) | 2/17 (11,8%) | 0,52 (0,08; 3,34); p = 0,4871 | -0,06 (-0,23; 0,12); p = 0,5192 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | 1,30 (0,72; 2,35); NS | 0,03 (-0,04; 0,11); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 1,17 (0,79; 1,72); NS | 0,02 (-0,03; 0,07); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>1,12 (0,55; 2,26); NS</u> | <u>0,01 (-0,08; 0,10); NS</u> |

Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+TEZ/IVA+SoC oraz terapii PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC nie wykazało istotnych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła. Również porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,12 (95% CI: 0,55; 2,26).

Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.14 Zwiększenie ilości plwociny

W tabeli poniżej podano wyniki częstości i ryzyka względnego występowania zwiększonej ilości plwociny w poszczególnych badaniach oraz podsumowano wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia zwiększonej ilości plwociny podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z metaanalizy badań *Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 60. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości plwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 8/21 (38,1%) | 0/7 (0,0%) | 6,18 (0,40; 95,26); p = 0,1917 | 0,38 (0,12; 0,64); p = 0,0046 |
| <i>VX18-445-109</i> | 10/87 (11,5%) | 16/88 (18,2%) | 0,63 (0,30; 1,32) p = 0,2198 | -0,07 (-0,17; 0,04) p = 0,2111 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Schwarz 2020</i> | 5/47 (10,6%) | 2/50 (4,0%) | 2,66 (0,54; 13,05); p = 0,2281 | 0,07 (-0,04; 0,17); p = 0,2089 |
| <i>EVOLVE</i> | 42/258 (16,3%) | 36/251 (14,3%) | 1,14 (0,75; 1,71); p = 0,5448 | 0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,5438 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 2/33 (6,1%) | 2/17 (11,8%) | 0,52 (0,08; 3,34); p = 0,4871 | -0,06 (-0,23; 0,12); p = 0,5192 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

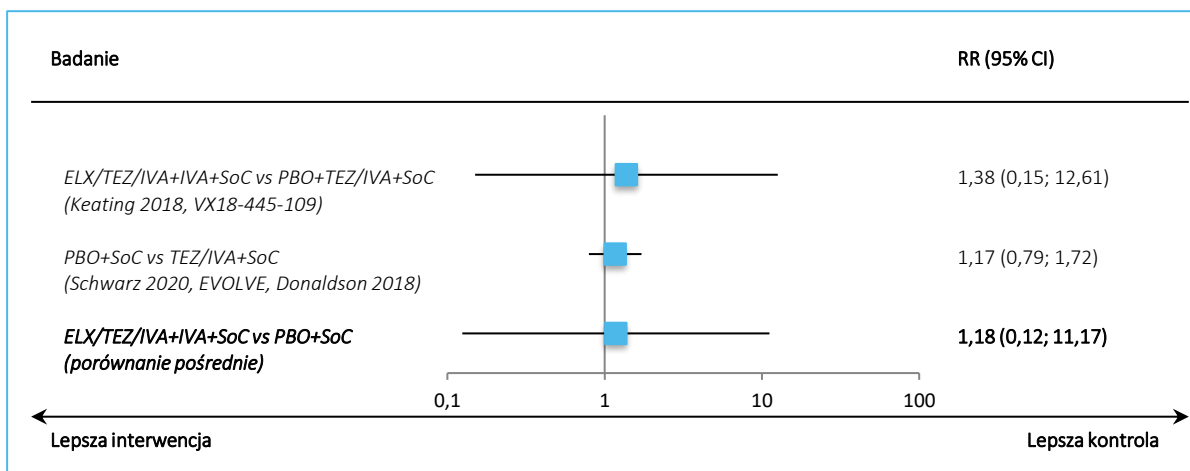
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|-----------------------------|---|------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | 1,38 (0,15; 12,61); NS | 0,08 (-0,15; 0,30); NS |
| | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | 1,17 (0,79; 1,72); NS | 0,02 (-0,03; 0,07); NS |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | <u>1,18 (0,12; 11,17); NS</u> | <u>0,06 (-0,18; 0,29); NS</u> |

Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zwiększonej ilości plwociny zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 1,18 (95% CI: 0,12; 11,17).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości plwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.15 Gorączka

Dane dotyczące częstości występowania gorączki oraz ryzyka wystąpienia takich AEs w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Znajdują się w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia gorączki podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *Keating 2018*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

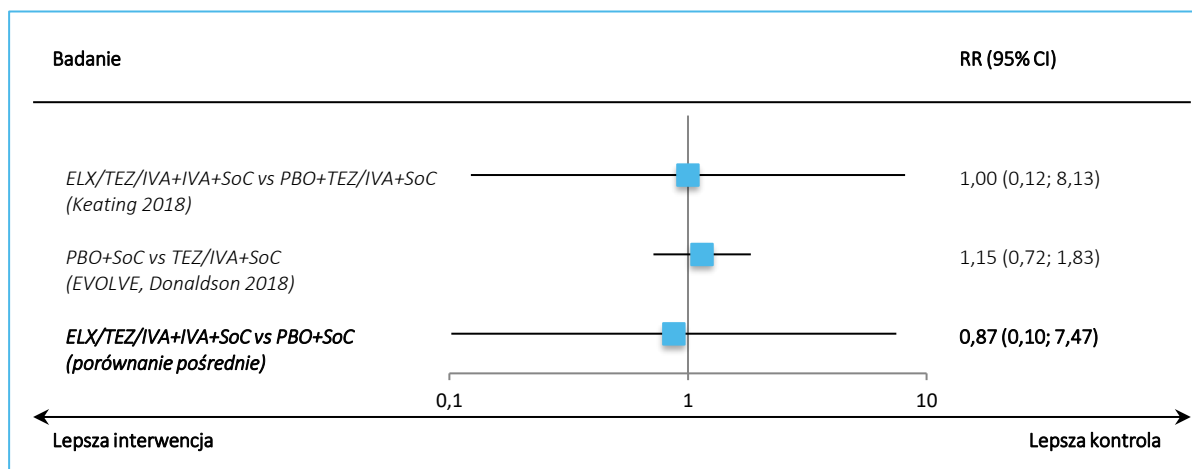
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 3/21 (14,3%) | 1/7 (14,3%) | 1,00 (0,12; 8,13); p = 1,0000 | 0,00 (-0,30; 0,30); p = 1,0000 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 32/258 (12,4%) | 28/251 (11,2%) | 1,11 (0,69; 1,79); p = 0,6628 | 0,01 (-0,04; 0,07); p = 0,6623 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 2/33 (6,1%) | 0/17 (0,0%) | 2,65 (0,13; 52,23); p = 0,5223 | 0,06 (-0,06; 0,18); p = 0,3059 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 1,00 (0,12; 8,13); NS | 0,00 (-0,30; 0,30); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 1,15 (0,72; 1,83); NS | 0,02 (-0,04; 0,07); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,87 (0,10; 7,47); NS</u> | <u>-0,02 (-0,32; 0,29); NS</u> |

Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia gorączki zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,87 (95% CI: 0,10; 7,47).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.16 Krwioplucie

Dane dotyczące częstości występowania krwioplucia oraz ryzyka względnego dla takich AEs w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia krwioplucia podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wynik metaanalizy danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*, a po stronie komparatora metaanalizę danych z badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwioplucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 2/55 (3,6%) | 5/52 (9,6%) | 0,38 (0,08; 1,86); p = 0,2323 | -0,06 (-0,15; 0,03); p = 0,2133 |
| <i>Keating 2018</i> | 3/21 (14,3%) | 0/7 (0,0%) | 2,55 (0,15; 44,03); p = 0,5206 | 0,14 (-0,08; 0,37); p = 0,2173 |
| <i>VX18-445-109</i> | 3/87 (3,4%) | 6/88 (6,8%) | 0,51 (0,13; 1,96) p = 0,3237 | -0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,3106 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 35/258 (13,6%) | 26/251 (10,4%) | 1,31 (0,81; 2,11); p = 0,2675 | 0,03 (-0,02; 0,09); p = 0,2640 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

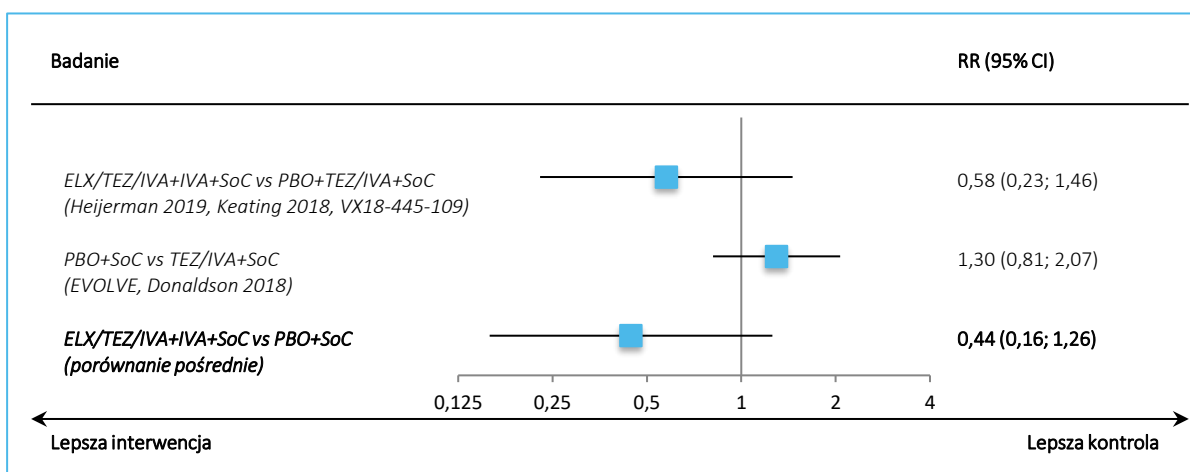
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|-------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| <i>Donaldson 2018</i> | 2/33 (6,1%) | 1/17 (5,9%) | 1,03 (0,10; 10,57); p = 0,9799 | 0,00 (-0,14; 0,14); p = 0,9799 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109</i>) | | | 0,58 (0,23; 1,46); NS | -0,03 (-0,08; 0,02); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 1,30 (0,81; 2,07); NS | 0,03 (-0,02; 0,08); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,44 (0,16; 1,26); NS</u> | <u>-0,06 (-0,14; 0,01); NS</u> |

W przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC oraz terapii PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia krwiotłucia. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,44 (95% CI: 0,16; 1,26).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwiotłucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.17 Ból jamy ustnej i gardła

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące częstości występowania bólu jamy ustnej i gardła oraz ryzyka jego wystąpienia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Zaprezentowano w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia bólu jamy ustnej i gardła

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, a także wyniki metaanalizy badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109* – ocena ryzyka wystąpienia tego AE dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, a dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *EVOLVE*.

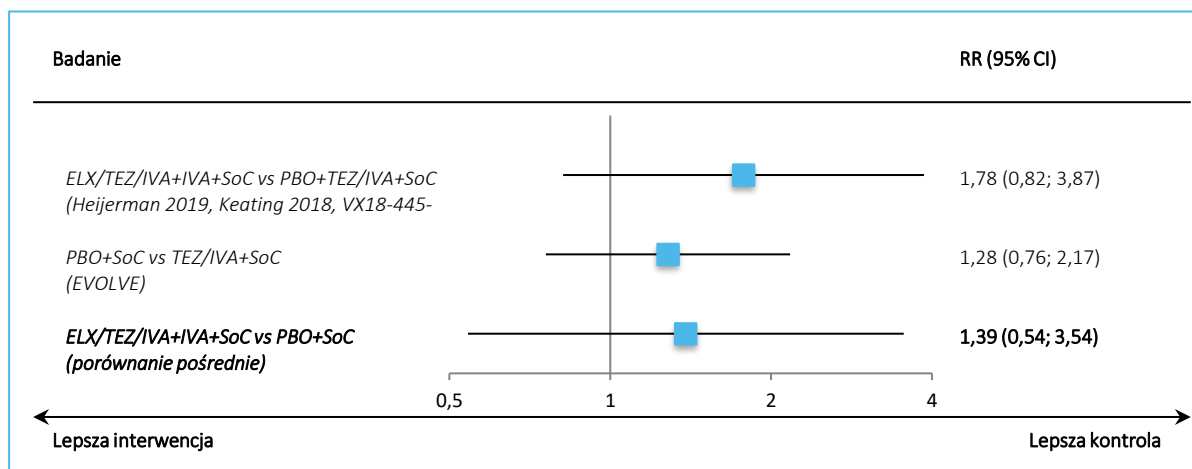
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|----------------|---------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 4/55 (7,3%) | 0/52 (0,0%) | 8,52 (0,47; 154,42); p = 0,1473 | 0,07 (0,00; 0,15); p = 0,0601 |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 1/7 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969 |
| <i>VX18-445-109</i> | 11/87 (12,6%) | 7/88 (8,0%) | 1,59 (0,65; 3,91) p = 0,3129 | 0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,3064 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 29/258 (11,2%) | 22/251 (8,8%) | 1,28 (0,76; 2,17); p = 0,3542 | 0,02 (-0,03; 0,08); p = 0,3513 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019</i> , <i>Keating 2018</i> , <i>VX18-445-109</i>) | | | 1,78 (0,82; 3,87); NS | 0,05 (-0,02; 0,11); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | 1,28 (0,76; 2,17); NS | 0,02 (-0,03; 0,08); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>1,39 (0,54; 3,54); NS</u> | <u>0,02 (-0,06; 0,10); NS</u> |

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia bólu jamy ustnej i gardła w trakcie terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs dwulekowa PBO+TEZ/IVA+SoC, ani dla porównania PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC. Również porównanie pośrednie wykazało brak istotnych różnic pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a standardowym leczeniem objawowym dla ryzyka wystąpienia bólu jamy ustnej i gardła w trakcie terapii: RR = 1,39 (95% CI: 0,54; 3,54).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.18 Zmęczenie

Poniższa tabela prezentuje wyjściowe dane z badań na temat częstości występowania zmęczenia oraz wyniki ryzyka jego wystąpienia w poszczególnych badaniach. Przedstawiono w niej również wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zmęczenia. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z badania *Keating 2018*, a po stronie PBO+SoC metaanalizę danych z badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|---|--|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 4/21 (19,0%) | 0/7 (0,0%) | 3,27 (0,20; 54,22); p = 0,4078 | 0,19 (-0,05; 0,43); p = 0,1164 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 31/258 (12,0%) | 16/251 (6,4%) | 1,88 (1,06; 3,36); p = 0,0315 | 0,06 (0,01; 0,11); p = 0,0266; NNH = 18 (10; 154) |
| <i>Donaldson 2018</i> | 3/33 (9,1%) | 0/17 (0,0%) | 3,71 (0,20; 67,86); p = 0,3772 | 0,09 (-0,04; 0,22); p = 0,1615 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wyniki badania <i>Keating 2018</i>) | | | 3,27 (0,20; 54,22); NS | 0,19 (-0,08; 0,46); NS |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

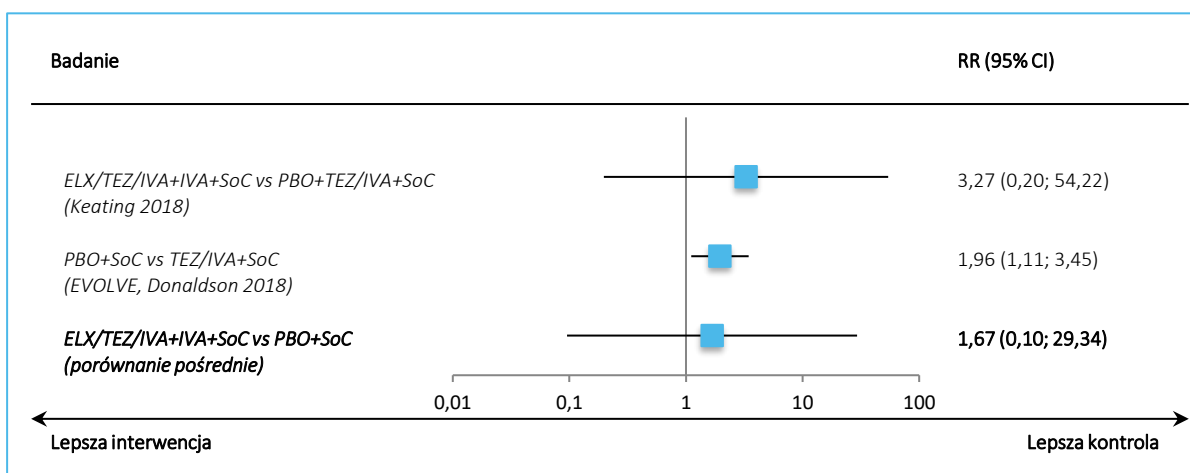
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---------|--|------------|------------------------|---|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE</i> , <i>Donaldson 2018</i>) | | 1,96 (1,11; 3,45); IS | 0,06 (0,01; 0,11); IS; NNH = 17 (10; 83) |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | 1,67 (0,10; 29,34); NS | 0,13 (-0,14; 0,40); NS |

W przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zmęczenia, natomiast porównanie PBO+SoC z terapią TEZ/IVA+SoC wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zmęczenia, RR = 1,96 (95% CI: 1,11; 3,45), NNH = 17 (95% CI: 10; 83). Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa obu terapii: RR = 1,67 (95% CI: 0,10; 29,34).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.19 Nudności

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania nudności w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wyniki oceny ryzyka wystąpienia takich AEs. Ponadto w tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia nudności odnotowanych w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano badania *Keating 2018*, a po stronie PBO+SoC – wynik metaanalizy danych z badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

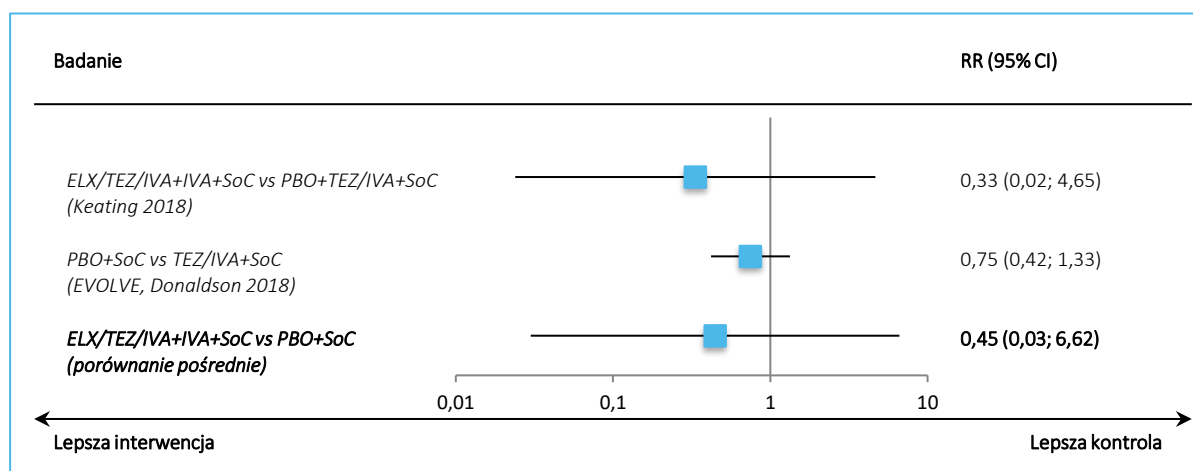
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 1/7 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 18/258 (7,0%) | 23/251 (9,2%) | 0,76 (0,42; 1,38); p = 0,3666 | -0,02 (-0,07; 0,03); p = 0,3652 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 1/33 (3,0%) | 1/17 (5,9%) | 0,52 (0,03; 7,74); p = 0,6313 | -0,03 (-0,15; 0,10); p = 0,6579 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 0,33 (0,02; 4,65); NS | -0,10 (-0,37; 0,18); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | | 0,75 (0,42; 1,33); NS | -0,02 (-0,07; 0,02); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,45 (0,03; 6,62); NS</u> | <u>-0,07 (-0,35; 0,21); NS</u> |

Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia nudności zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,45 (95% CI: 0,03; 6,62).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.20 Biegunka

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania biegunki w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wyniki oceny ryzyka wystąpienia takich AEs. Ponadto w tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia biegunki odnotowanych w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wynik badania *VX18-445-109*, a po stronie PBO+SoC – wynik metaanalizy danych z badań *EVOLVE* i *Donaldson 2018*.

Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>VX18-445-109</i> | 8/87 (9,2%) | 7/88 (8,0%) | 1,16 (0,44; 3,05) p = 0,7696 | 0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,7694 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 23/258 (8,9%) | 17/251 (6,8%) | 1,32 (0,72; 2,40) p = 0,3713 | 0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,3681 |
| <i>Donaldson 2018</i> | 2/33 (6,1%) | 0/17 (0,0%) | 2,65 (0,13; 52,23) p = 0,5223 | 0,06 (-0,06; 0,18) p = 0,3059 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>VX18-445-109</i>) | | | 1,16 (0,44; 3,05); NS | 0,01 (-0,07; 0,10); NS |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

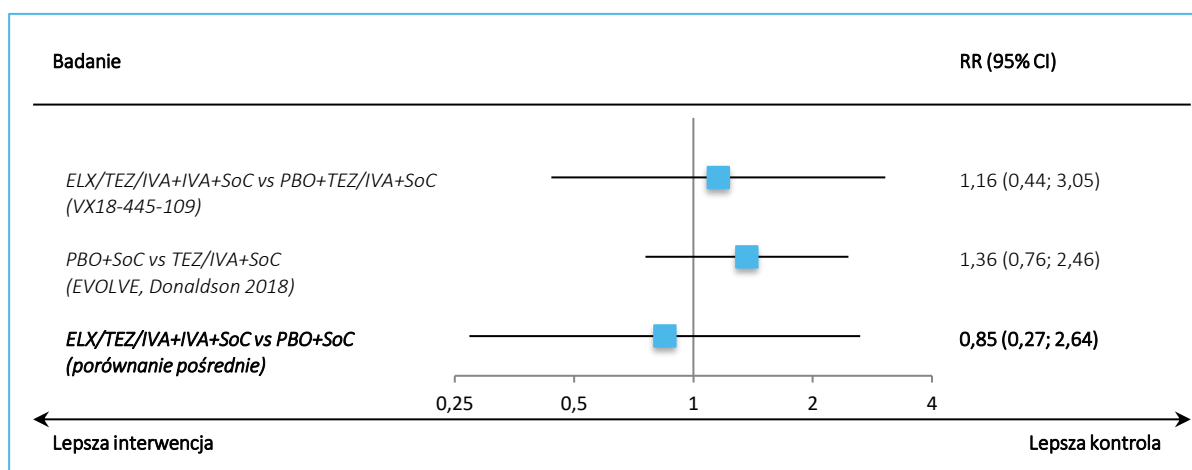
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---------|---|------------|------------------------------|--------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>EVOLVE, Donaldson 2018</i>) | | 1,36 (0,76; 2,46); NS | 0,02 (-0,02; 0,07); NS |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | <u>0,85 (0,27; 2,64); NS</u> | <u>-0,01 (-0,11; 0,08); NS</u> |

Nie stwierdzano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia biegunki zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,85 (95% CI: 0,27; 2,64).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.21 Nieżyt nosa

Dane dotyczące częstości występowania nieżytu nosa (*rhinorrhea*) oraz ryzyka wystąpienia takich AEs w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Znajdują się w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia nieżytu nosa podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *Keating 2018*, a po stronie komparatora wyniki badania *EVOLVE*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

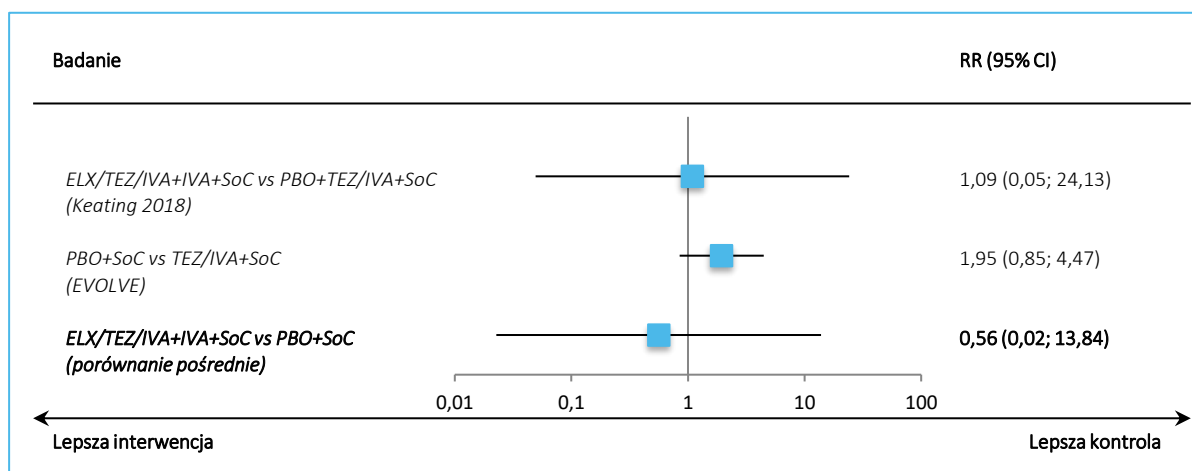
Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego dla oceny niezłytu nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 0/7 (0,0%) | 1,09 (0,05; 24,13); p = 0,9561 | 0,05 (-0,15; 0,25); p = 0,6375 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 16/258 (6,2%) | 8/251 (3,2%) | 1,95 (0,85; 4,47); p = 0,1163 | 0,03 (-0,01; 0,07); p = 0,1063 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 1,09 (0,05; 24,13); NS | 0,05 (-0,17; 0,27); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | 1,95 (0,85; 4,47); NS | 0,03 (-0,01; 0,07); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,56 (0,02; 13,84); NS</u> | <u>0,02 (-0,21; 0,24); NS</u> |

Nie stwierdzano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia niezłytu nosa zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,56 (95% CI: 0,02; 13,84).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny niezłytu nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.22 Wysypka

Dane dotyczące częstości występowania wysypki oraz ryzyka wystąpienia takich AEs w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Znajdują się w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia wysypki podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki metaanalizy badań *Heijerman 2019* i *VX18-445-109*, a po stronie komparatora wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|---|--|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> | 2/55 (3,6%) | 2/52 (3,8%) | 0,95 (0,14; 6,47); p = 0,9544 | 0,00 (-0,07; 0,07); p = 0,9544 |
| <i>VX18-445-109</i> | 11/87 (12,6%) | 2/88 (2,3%) | 5,56 (1,27; 24,37) p = 0,0228 | 0,10 (0,03; 0,18) NNH = 10 (6; 37) p = 0,0079 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 13/258 (5,0%) | 4/251 (1,6%) | 3,16 (1,05; 9,57); p = 0,0416 | 0,03 (0,00; 0,07); p = 0,0287; NNH = 30 (16; 279) |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (metaanaliza badań <i>Heijerman 2019</i> , <i>VX18-445-109</i>) | | | <u>3,22 (1,08; 9,59); IS</u> | 0,06 (0,01; 0,12); IS; NNH = 16 (9; 114) |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | 3,16 (1,05; 9,57); IS | 0,03 (0,00; 0,07); IS; NNH = 30 (16; 279) |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>1,02 (0,21; 4,82); NS</u> | <u>0,03 (-0,03; 0,09); NS</u> |

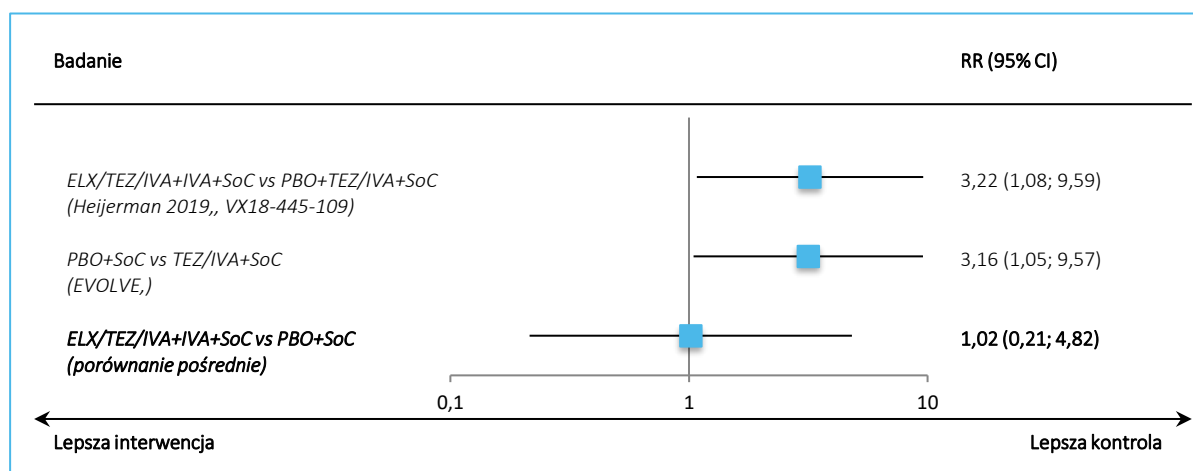
Zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i leczenia standardowego (objawowego) z terapią TEZ/IVA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia wysypki, odpowiednio RR = 3,22 (95% CI: 1,08; 9,59), NNH = 16 (95% CI: 9; 114), i RR = 3,16 (95% CI: 1,05; 9,57), NNH = 30 (95% CI: 16; 279). Natomiast porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,30 (95% CI: 0,03; 2,75).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wykres 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.23 Zwiększona aktywność ALT >3× GGN do ≤5× GGN

Dane dotyczące częstości występowania zwiększonej aktywności ALT w zakresie >3× GGN do ≤5× GGN oraz ryzyku wystąpienia takiego zwiększenia w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Znajdują się w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności ALT w podanych zakresach podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *Keating 2018*, a po stronie komparatora wyniki badania *EVOLVE*.

Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 1/7 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65); p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18); p = 0,4969 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 9/257 (3,5%) | 7/249 (2,8%) | 1,25 (0,47; 3,29); p = 0,6578 | 0,01 (-0,02; 0,04); p = 0,6565 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 0,33 (0,02; 4,65); NS | -0,10 (-0,37; 0,18); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | 1,25 (0,47; 3,29); NS | 0,01 (-0,02; 0,04); NS |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

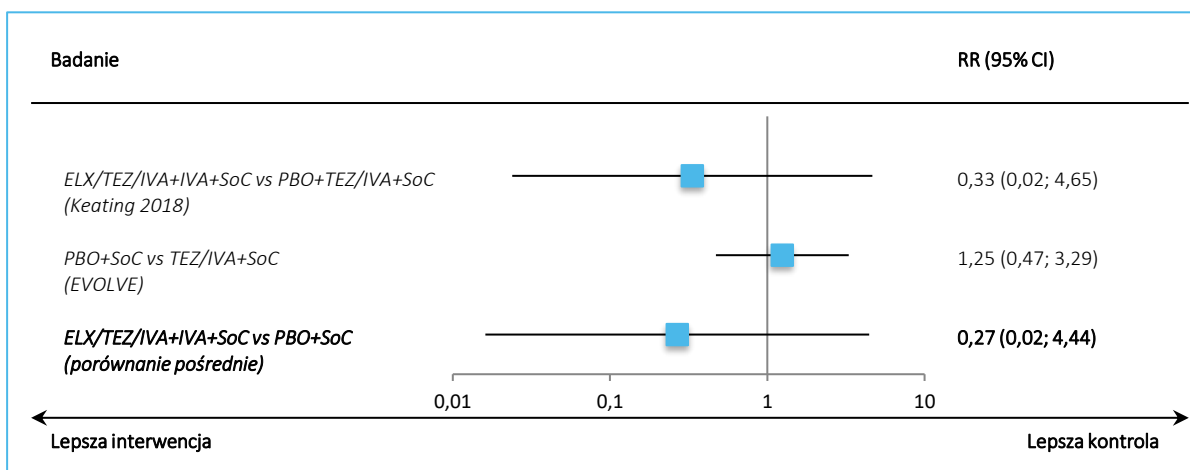
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | 0,27 (0,02; 4,44); NS | -0,10 (-0,38; 0,17); NS |

Nie stwierdzano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia zwiększonej aktywności ALT w zakresie >3× GGN do ≤5× GGN zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa: RR = 0,27 (95% CI: 0,02; 4,44).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.24 Zwiększona aktywność AST >3× GGN do ≤5× GGN

Dane dotyczące częstości występowania zwiększonej aktywności AST >3× GGN do ≤5× GGN oraz ryzyka względnego w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej. Przedstawiono w niej również wyniki porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności AST >3× GGN do ≤5× GGN w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *Keating 2018*, a po stronie komparatora wyniki badania *EVOLVE*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor +
iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

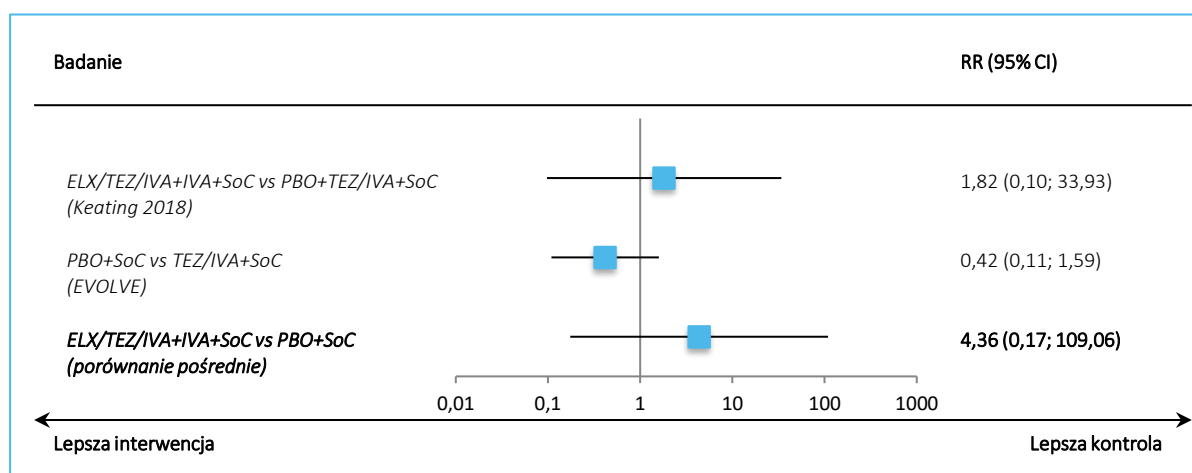
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 2/21 (9,5%) | 0/7 (0,0%) | 1,82 (0,10; 33,93); p = 0,6889 | 0,10 (-0,12; 0,31); p = 0,3827 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 3/258 (1,2%) | 7/251 (2,8%) | 0,42 (0,11; 1,59); p = 0,2011 | -0,02 (-0,04; 0,01); p = 0,1880 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 1,82 (0,10; 33,93); NS | 0,10 (-0,14; 0,33); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | 0,42 (0,11; 1,59); NS | -0,02 (-0,04; 0,01); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>4,36 (0,17; 109,06); NS</u> | <u>0,11 (-0,13; 0,35); NS</u> |

Nie stwierdzano znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia zwiększonej aktywności AST w zakresie >3× GGN do ≤5× GGN zarówno w przypadku porównania terapii trójskładnikowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z dwuskładnikową PBO+TEZ/IVA+SoC, jak i PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Porównanie pośrednie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia takiego zwiększenia aktywności AST: RR = 4,36 (95% CI: 0,17; 109,06).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 49. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

6.2.25 Zwiększona aktywność AST >8× GGN

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat zwiększonej aktywności AST >8× GGN: odsetki chorych ze zdarzeniem, ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *Keating 2018*, a po stronie komparatora wyniki badania *EVOLVE*.

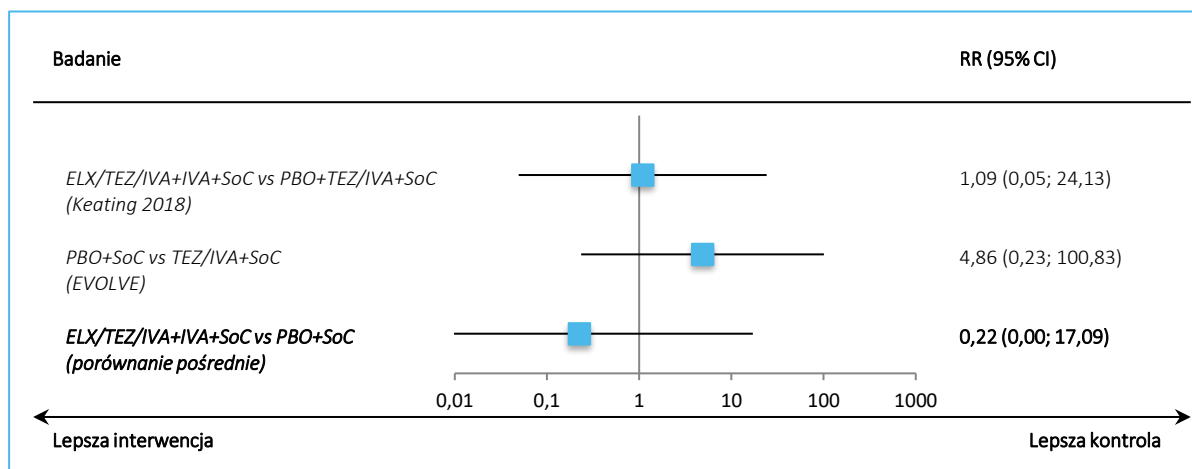
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >8× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 0/7 (0,0%) | 1,09 (0,05; 24,13); p = 0,9561 | 0,05 (-0,15; 0,25); p = 0,6375 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 2/258 (0,8%) | 0/251 (0,0%) | 4,86 (0,23; 100,83); p = 0,3064 | 0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,2466 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 1,09 (0,05; 24,13); NS | 0,05 (-0,17; 0,27); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | 4,86 (0,23; 100,83); NS | 0,01 (-0,01; 0,02); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,224 (0,003; 17,088);</u> NS | <u>0,04 (-0,18; 0,26);</u> NS |

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zwiększonej aktywności AST >8× GGN w trakcie terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs dwulekowa PBO+TEZ/IVA+SoC, ani dla porównania PBO+SoC z TEZ/IVA+SoC. Również porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a standardowym leczeniem objawowym dla ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności AST >8× GGN w trakcie terapii: RR = 0,224 (95% CI: 0,003; 17,088).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >8× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.26 Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej, w zakresie >1,5× GGN do ≤2× GGN, w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oraz wyniki oceny ryzyka wystąpienia takich AEs. Ponadto w tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej odnotowanych w trakcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano wyniki badania *Keating 2018*, a po stronie PBO+SoC – wynik badania *EVOLVE*.

Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 1/21 (4,8%) | 0/7 (0,0%) | 1,09 (0,05; 24,13); p = 0,9561 | 0,05 (-0,15; 0,25); p = 0,6375 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 5/258 (1,9%) | 5/251 (2,0%) | 0,97 (0,29; 3,32); p = 0,9650 | 0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9650 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 1,09 (0,05; 24,13); NS | 0,05 (-0,17; 0,27); NS |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

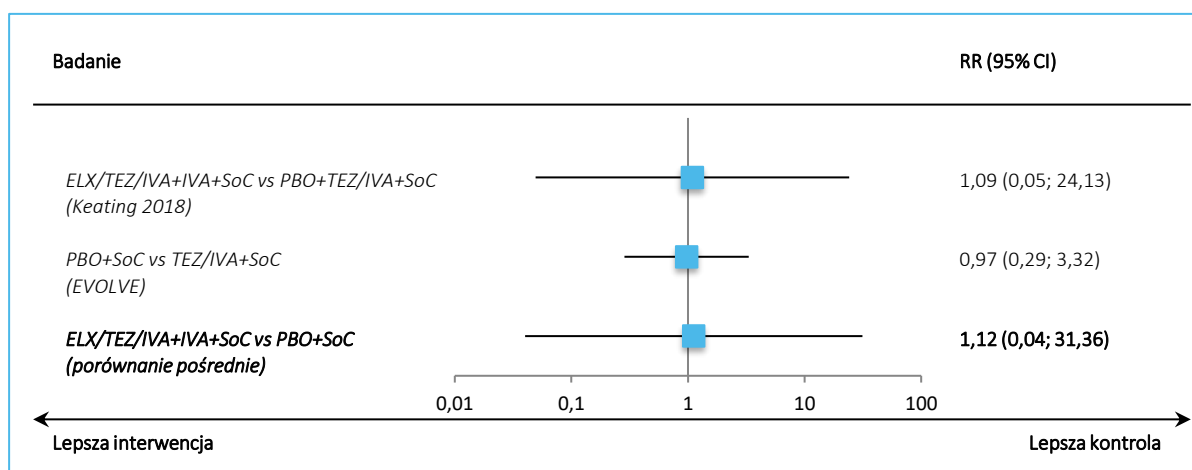
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---------|--|------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | 0,97 (0,29; 3,32); NS | 0,00 (-0,02; 0,02); NS |
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | <u>1,12 (0,04; 31,36); NS</u> | <u>0,05 (-0,17; 0,27); NS</u> |

Zarówno w przypadku terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC jak i PBO+SoC, wyniki porównania z PBO+TEZ/IVA+SoC nie były istotne statystycznie. Wynik uzyskany w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 1,12 (95% CI: 0,04; 31,36).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



6.2.27 Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN

Dane dotyczące częstości występowania zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej, w zakresie >2× GGN do ≤3× GGN, oraz ryzyka względnego dla takich AEs w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz w trakcie PBO+SoC. Po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wykorzystano dane z badania *Keating 2018*, a po stronie komparatora wyniki badania *EVOLVE*.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

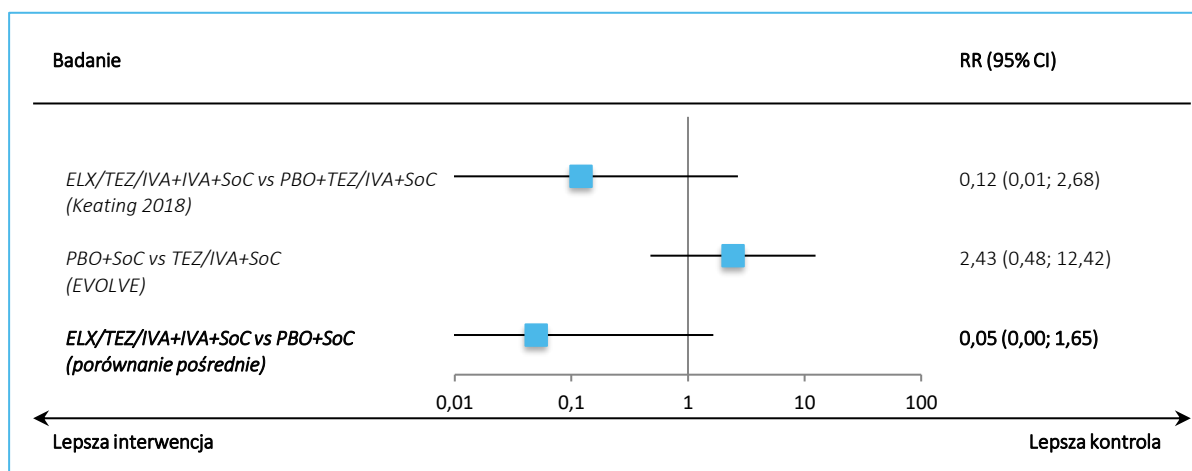
Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Porównanie bezpośrednie - ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>Keating 2018</i> | 0/21 (0,0%) | 1/7 (14,3%) | 0,12 (0,01; 2,68); p = 0,1817 | -0,14 (-0,42; 0,13); p = 0,3131 |
| Porównanie bezpośrednie - PBO+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC | | | | |
| <i>EVOLVE</i> | 5/258 (1,9%) | 2/251 (0,8%) | 2,43 (0,48; 12,42); p = 0,2854 | 0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2658 |
| Porównanie pośrednie | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>Keating 2018</i>) | | | 0,12 (0,01; 2,68); NS | -0,14 (-0,45; 0,17); NS |
| PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC (wynik badania <i>EVOLVE</i>) | | | 2,43 (0,48; 12,42); NS | 0,01 (-0,01; 0,03); NS |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (porównanie pośrednie) | | | <u>0,050 (0,002; 1,650); NS</u> | <u>-0,15 (-0,47; 0,16); NS</u> |

Zarówno w przypadku terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC jak i SoC, wyniki porównania z PBO+TEZ/IVA+SoC nie były istotne statystycznie. Wynik uzyskany w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC z PBO+SoC również był nieistotny statystycznie, RR = 0,050 (95% CI: 0,002; 1,650).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC.



7 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC; populacja F/MF i F/F – faza wydłużona badań *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*

Chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie *Middleton 2019* oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu *Heijerman 2019*, mogli wziąć udział w 96-tygodniowej fazie wydłużonej (OLE, z ang. *open-label extension*), w której pacjenci z obu grup tych badań (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC w pierwszym z nich i ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC w drugim) otrzymywali ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie oraz z izakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin).

Faza ta była prowadzona pod numerem NCT03525574 (*VX17-445-105*), a wyniki jej analizy wstępnej (*interim*, po 24 tygodniach) zostały przedstawione w publikacji *Griese 2020*. Łącznie w fazie wydłużonej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC otrzymało 506 chorych – 399 z populacji F/MF (próba *Middleton 2019*) i 107 z populacji F/F (badanie *Heijerman 2019*). Badacze wskazali, że wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do fazy OLE były zbliżone do tych w badaniach podstawowych. Głównym punktem końcowym fazy OLE była ocena bezpieczeństwa, w tym analiza poszczególnych AEs, parametrów laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych oraz pulsoksymetrii. W ramach oceny skuteczności analizowano ppFEV1, stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiany BMI, domenę oddechową kwestionariusza CFQ-R oraz skumulowaną liczbę zaostrzeń płucnych. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono wśród uczestników fazy wydłużonej, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Analizę ppFEV1, stężenia jonów chlorowych w pocie, BMI oraz domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R przeprowadzono z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów, natomiast iloraz częstości zaostrzeń płucnych liczono z użyciem modelu regresji ujemnej dwumianowej.

Badacze wskazali, że chorzy z badania oceniającego populację F/F (*Heijerman 2019*) byli włączani do fazy wydłużonej wcześniej i dlatego w prezentowanej analizie *interim* posiadają dłuższy okres obserwacji niż pacjenci z populacji F/MF – dla oceny ppFEV1 i BMI wynosił on 36 tygodnie, a dla analizy stężenia jonów chlorkowych w pocie i domeny oddechowej CFQ-R 24 tygodnie.

7.1 Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej podsumowano informacje na temat skuteczności po poszczególnych okresach terapii w badaniach podstawowych (24 tygodnie [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+SoC] w próbie *Middleton 2019* i 4 tygodnie [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+TEZ/IVA+SoC] w próbie *Heijerman 2019*) oraz po ogólnym dodatkowych 24 tygodniach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w fazie wydłużonej (lub 36 tygodniach w przypadku oceny ppFEV1 i BMI w populacji F/F).

Tabela 74. Analiza skuteczności – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja *Griese 2020*.

| Parametr | Grupa | Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, n | Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE, n, łączny okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC |
|---|---|---|--|
| Populacja F/MF (24 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+SoC] w badaniu podstawowym <i>Middleton 2019</i> + 24 tyg. leczenia w fazie OLE)[^] | | | |
| Jakość życia – ocena CFQ-R – domena oddechowa | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (<i>Middleton 2019</i> i OLE) | 16,8 (95% CI: 14,4; 19,3)[@] , n = 197 | 20,1 (95% CI: 17,6; 22,6)[@] , n = 192, 48 tygodni |
| | PBO+SoC (<i>Middleton 2019</i>) → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (OLE) | -2,5 (95% CI: -4,9; 0,0), n = 202 | 19,2 (95% CI: 16,7; 21,7)[@] , n = 197, 24 tygodnie |
| ppFEV1 [p.p.] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 13,9 (95% CI: 12,7; 15,2)[@] , n = 183 | 14,3 (95% CI: 12,9; 15,7)[@] , n = 180, 48 tygodni |
| | PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -1,0 (95% CI: -2,2; 0,3), n = 191 | 14,9 (95% CI: 13,5; 16,3)[@] , n = 189, 24 tygodnie |
| BMI [kg/m ²] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 1,13 (95% CI: 0,99; 1,26)[@] , n = 198 | 1,28 (95% CI: 1,09; 1,46)[@] , n = 190, 48 tygodni |
| | PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 0,09 (95% CI: -0,05; 0,22), n = 202 | 1,21 (95% CI: 1,03; 1,40)[@] , n = 196, 24 tygodnie |
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -45,0 (95% CI: -47,4; -42,5) , n = 185 | -49,0 (95% CI: -51,6; -46,4) , n = 183, 48 tygodni |
| | PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -0,9 (95% CI: -3,3; 1,5), n = 190 | -50,3 (95% CI: -52,9; -47,8) , n = 187, 24 tygodnie |
| Populacja F/F (4 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+TEZ/IVA+SoC] w <i>Heijerman 2019</i> + 24 tyg. leczenia w fazie OLE dla oceny stężenia jonów chlorkowych w pocie i domeny oddechowej CFQ-R lub 36 tyg. w fazie OLE dla oceny ppFEV1 i BMI)[^] | | | |
| Jakość życia – ocena CFQ-R – domena oddechowa | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (<i>Heijerman 2019</i> i OLE) | 16,0 (95% CI: 12,1; 19,9)[@] , n = 55 | 14,3 (95% CI: 9,5; 19,2)[@] , n = 54, 28 tygodni |
| | PBO+TEZ/IVA+SoC (<i>Heijerman 2019</i>) → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (OLE) | -1,4 (95% CI: -5,4; 2,6), n = 52 | 13,8 (95% CI: 8,9; 18,8)[@] , n = 51, 24 tygodni |

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Parametr | Grupa | Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, n | Średnia bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE, n, łączny okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC |
|---|---------------------------------------|---|--|
| ppFEV1 [p.p.] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 10,4 (95% CI: 8,6; 12,2)[@] , n = 53 | 11,9 (95% CI: 9,3; 14,5)[@] , n = 51, 40 tygodni |
| | PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 0,4 (95% CI: -1,4; 2,3), n = 49 | 12,8 (95% CI: 10,1; 15,4)[@] , n = 49, 36 tygodni |
| BMI [kg/m ²] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 0,53 (95% CI: 0,39; 0,66)[@] , n = 55 | 1,30 (95% CI: 0,95; 1,65)[@] , n = 53, 40 tygodni |
| | PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -0,07 (95% CI: -0,21; 0,06), n = 52 | 1,18 (95% CI: 0,82; 1,54)[@] , n = 51, 36 tygodni |
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -43,4 (95% CI: -46,9; -40,0) , n = 54 | -47,2 (95% CI: -52,0; -42,5) , n = 50, 28 tygodni |
| | PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 1,7 (95% CI: -1,9; 5,3), n = 48 | -49,4 (95% CI: -54,3; -44,5) , n = 48, 24 tygodni |

[^] dane z publikacji *Griese 2020*;

[@] MCID dla domeny oddechowej CFQ-R wynosi 4 pkt., a dla BMI 0,3 kg/m²; próg MCID został przekroczony we wszystkich tych punktach końcowych; wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, natomiast określono zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności (zmiana o 10 p.p. i powyżej) i wartość ta została osiągnięta.

Zarówno w populacji F/MF, jak i w populacji F/F wykazano, że skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, rozpatrywana poprawa w zakresie wymienione powyżej punktów końcowych, podczas fazy OLE była porównywalna do tej, którą odnotowano w badaniach podstawowych, odpowiednio *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*.

Co istotne, podobną skuteczność w fazie wydłużonej obserwowano zarówno u chorych, którzy w badaniach podstawowych otrzymali już leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, jak i chorych, którzy byli wtedy w grupie kontrolnej, czyli PBO+SoC (*Middleton 2019*) lub PBO+TEZ/IVA+SoC (*Heijerman 2019*). Po rozpoczęciu trójlekowej terapii skojarzonej w fazie wydłużonej odnotowano u tych pacjentów szybką poprawę analizowanych parametrów, która była porównywalna do tej, obserwowanej u chorych, którzy w fazie OLE kontynuowali terapię ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Bezwzględna zmiana ppFEV1 w badaniu *Middleton 2019* w grupie pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC przez 24 tygodnie była istotna statystycznie oraz wysoce istotna klinicznie i wyniosła 13,9 (95% CI: 12,7; 15,2) – chorzy Ci utrzymali podobną wartość tej zmiany względem wartości wyjściowej w próbie podstawowej po kolejnych 24 tygodniach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w ramach fazy OLE: 14,3 (95% CI: 12,9; 15,7). Podobną zmienną statystycznie i wysoce istotną klinicznie zmianę względem wartości wyjściowej w próbie podstawowej odnotowano także u pacjentów, którzy w fazie wydłużonej przeszli z grupy PBO+SoC na leczenie potrójną terapią skojarzoną: 14,9 (95% CI: 13,5; 16,3).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tak samo było w ocenie tego parametru końcowego w populacji F/F – bezwzględna zmiana ppFEV1 po 4 tygodniach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w badaniu *Heijerman 2019* wyniosła 10,4 (95% CI: 8,6; 12,2), a po kolejnych 36 tygodniach potrójnej terapii skojarzonej wynosiła ona 11,9 (95% CI: 9,3; 14,5) względem wartości wyjściowej w próbie podstawowej. Podobne wyniki odnotowano także u chorych, którzy w fazie wydłużonej przeszli z grupy PBO+TEZ/IVA+SoC na leczenie potrójną terapią skojarzoną: 12,8 (95% CI: 10,1; 15,4). Wszystkie wspomniane zmiany ppFEV1 były istotne zarówno statystycznie, jak i wysoce istotne klinicznie.

Tożsamy wnioskowanie w obu analizowanych populacjach odnośnie do zmian istotnych statystycznie dotyczy też pozostałych punktów końcowych przedstawionych w powyższej tabeli, a w kontekście zmian istotnych klinicznie – jakości życia – oceny domeny oddechowej CFQ-R i wskaźnika BMI. W populacji F/MF zmiany w grupie chorych kontynuujących leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w fazie OLE wyniosły dla domeny oddechowej CFQ-R MD = 20,1 pkt. (95% CI: 17,6; 22,6), dla oceny BMI MD = 1,28 kg/m² (95% CI: 1,09; 1,46), a dla analizy stężenia jonów chlorkowych w pocie MD = -49,0 mmol/l (95% CI: -51,6; -46,4), natomiast wśród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC dopiero w fazie wydłużonej (PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) zmiany te wyniosły odpowiednio: MD = 19,2 pkt. (95% CI: 16,7; 21,7), MD = 1,21 kg/m² (95% CI: 1,03; 1,40) i -50,3 mmol/l (95% CI: -52,9; -47,8). W populacji F/F było podobnie – odpowiednio w grupie chorych kontynuujących terapię ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w fazie OLE i w grupie pacjentów, którzy zaczęli ją dopiero w fazie wydłużonej (PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) zmiany dla domeny oddechowej CFQ-R wyniosły 14,3 pkt. (95% CI: 12,9; 15,7) i 13,8 pkt. (95% CI: 8,9; 18,8), dla oceny BMI 1,30 kg/m² (95% CI: 0,95; 1,65) i 1,18 pkt. (95% CI: 0,82; 1,54), a dla analizy stężenia jonów chlorkowych -47,2 mmol/l (95% CI: -52,0; -42,5) i -49,4 mmol/l (95% CI: -54,3; -44,5).

Ponadto dla obu analizowanych populacji podano informacje na temat częstości zaostrzeń płucnych oszacowanej na 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC – w populacji F/MF wyniosła ona 0,30 (95% CI: 0,24; 0,39), a w populacji F/F także 0,30 (95% CI: 0,20; 0,45). Dodatkowo, zgodnie z założeniami przyjętymi dla prezentacji danych w badaniach podstawowych, w niniejszej analizie skuteczności zamieszczono również dane na temat liczby i odsetka chorych z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi ogółem i ciężkimi, które w publikacji do fazy wydłużonej przedstawiono w ramach oceny bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę ich częstość na 100 pacjento-lat w ramach oceny ogółem odnotowano zmniejszenie ich częstości w fazie OLE względem badania podstawowego (odpowiednio 49,6 vs 64,9), natomiast w przypadku ciężkich infekcyjnych zaostrzeń wartości te były porównywalne (odpowiednio 12,2 vs

12,0). Dane te, które dla fazy OLE przedstawiały wyniki łącznie dla populacji F/MF i F/F, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie) – faza wydłużona; populacja F/MF (badanie *Middleton 2019*) oraz F/MF i F/F (faza wydłużona); ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja *Griese 2020*.

| Zaostrzenia płucne | Badanie <i>Middleton 2019</i> (F/MF; grupa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC), N = 202 | | Faza wydłużona (<i>Griese 2020</i> , F/MF i F/F), N = 506 | |
|--------------------|--|---------------------------|--|---------------------------|
| | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat |
| Ogółem | 44 (21,8%) | 64,9 | 127 (25,1%) | 49,6 |
| Ciężkie | 11 (5,4%) | 12,0 | 42 (8,3%) | 12,2 |

7.2 Bezpieczeństwo

Kolejna tabela przedstawia zestawienie oceny bezpieczeństwa w badaniu *Middleton 2019* oraz w opisywanej fazie wydłużonej. Średni okres leczenia w badaniu podstawowym wyniósł 23,6 tygodnia, a w fazie OLE 37,2 tygodnia.

Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja *Griese 2020*.

| AEs | Badanie <i>Middleton 2019</i> , N = 202 | | Faza wydłużona (<i>Griese 2020</i>), N = 506 | |
|---|---|---------------------------|--|---------------------------|
| | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat |
| Jakiegokolwiek | 188 (93,1%) | 1096,0 | 471 (93,1%) | 739,9 |
| Łagodne | 0 (0%) | nd. | 180 (35,6%) | nd. |
| Umiarkowane | 102 (50,5%) | nd. | 238 (47,0%) | nd. |
| Poważne | 19 (9,4%) | nd. | 51 (10,1%) | nd. |
| Zagrażające życiu | 0 (0%) | nd. | 2 (0,4%) | nd. |
| Prowadzące do zakończenia leczenia | 2 (1,0%) | 3,0 | 7 (1,4%) | 3,3 |
| Prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia | 19 (9,4%) | 26,0 | 29 (5,7%) | 13,7 |
| Prowadzące do zgonu | 0 (0%) | 0 | 0 (0%) | 0 |
| Ciężkie | 28 (13,9%) | 36,9 | 80 (15,8%) | 27,5 |
| Najczęstsze AEs w fazie OLE (≥ 10%) | | | | |
| Kaszel | 34 (16,8%) | 38,9 | 118 (23,3%) | 44,3 |
| Ból jamy ustnej i gardła | 20 (9,9%) | 27,0 | 74 (14,6%) | 25,7 |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła | 22 (10,9%) | 30,0 | 69 (13,6%) | 21,6 |
| Ból głowy | 35 (17,3%) | 48,9 | 66 (13,0%) | 24,9 |
| Zwiększona objętość płwociny | 40 (19,8%) | 46,9 | 63 (12,5%) | 20,6 |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych | 24 (11,9%) | 30,0 | 60 (11,9%) | 18,3 |
| Zmęczenie | 9 (4,5%) | 9,0 | 51 (10,1%) | 16,3 |
| Najczęstsze ciężkie AEs w fazie OLE (≥ 1%) | | | | |
| Krwioplucie | 2 (1,0%) | 2,0 | 5 (1,0%) | 1,5 |
| Zespół dystalnej niedrożności jelit | 1 (0,5%) | 1,0 | 5 (1,0%) | 1,5 |
| Wysypka | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| AEs | Badanie <i>Middleton 2019</i> , N = 202 | | Faza wydłużona (<i>Griese 2020</i>), N = 506 | |
|---|---|---------------------------|--|---------------------------|
| | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat |
| Jakakolwiek | 22 (10,9%) | 30,0 | 50 (9,9%) | 15,8 |
| Ciężka | 3 (1,5%) | 3,0 | 1 (0,2%) | 0,3 |
| Prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia | 4 (2,0%) | 4,0 | 5 (1,0%) | 1,3 |
| Prowadząca do zakończenia leczenia | 1 (0,5%) | 1,0 | 1 (0,2%) | 0,3 |
| Wzrost aktywności ALT lub AST | | | | |
| > 3x i ≤ 5x GGN | 11 (5,4%) | nd. | 21 (4,2%) | nd. |
| > 5x i ≤ 8x GGN | 2 (1,0%) | nd. | 8 (1,6%) | nd. |
| > 8x GGN | 3 (1,5%) | nd. | 3 (0,6%) | nd. |
| AEs w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz | | | | |
| Jakiejkolwiek | 22 (10,9%) | 42,9 | 36 (7,1%) | 16,5 |
| Ciężkie | 0 (0%) | 0 | 2 (0,4%) | 1,0 |
| Prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia | 2 (1,0%) | 3,0 | 11 (2,2%) | 5,1 |
| Prowadząca do zakończenia leczenia | 0 (0%) | 0 | 3 (0,6%) | 1,5 |

W fazie wydłużonej co najmniej jedno AEs wystąpiło u 93,1% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15,8% pacjentów. Jak podali badacze, większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz były zbliżone do tych, które obserwowano w badaniach *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*. Cechowała je także podobna lub niższa częstość w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w porównaniu do pierwszego z tych badań. Do najczęściej odnotowanych AEs podczas fazy OLE należały: kaszel (44,3/100 pacjento-lat) i ból jamy ustnej i gardła (25,7/100 pacjento-lat). 7 (1,4%) chorych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych – 4 z powodu AEs związanych z wątrobą, 1 z powodu depresji, 1 z uwagi na wysypkę oraz 1 w związku z wystąpieniem szumu w uszach i kontuzji. Wśród 36 (7,1%) pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, u 32 (6,3%) wynosiło ono > 3x GGN, u 11 (2,2%) > 5x GGN, a u 3 (0,6%) > 8x GGN.

8 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC – rzeczywista praktyka kliniczna

8.1 Opis metodyki

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej włączono 4 badania opisowe typu pretest/post-test prowadzone wśród chorych na mukowiscydozę w pojedynczych ośrodkach: prospektywne badanie *DiMango 2020* (wyniki w dwóch publikacjach *DiMango 2020* i *DiMango 2021*) i retrospektywne *Douglas 2020*, obydwa oceniające wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na objawy zatokowo-nosowe, oraz retrospektywne badanie prowadzone na podstawie amerykańskiego rejestru *CFPPR 2020* (opis w dokumencie *EPAR Kaftrio 2020*) i badanie *O'Shea 2020* oceniające skuteczność terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę z zaawansowaną chorobą płuc. Badania prowadzone były w stosunkowo niedużej grupie chorych, 43 i 25 chorych w badaniach *DiMango 2020* i *Douglas 2020*, oraz 14 w *O'Shea 2020* (chorzy dodatkowo z zaawansowaną chorobą płuc). Wyjątkiem było badanie *CFPPR 2020*, w którym ocenie poddano 3195 chorych na mukowiscydozę, włączonych do amerykańskiego rejestru. W badaniach prezentowano dane zebrane przed wprowadzeniem terapii trójlekowej i porównywano je z wynikami uzyskiwanymi po rozpoczęciu leczenia – były to dane wprowadzane samodzielnie przez pacjentów (elektroniczne formularze oceny jakości życia, takie jak SNOT-22 i CFQ-R) oraz dane pozyskane z rekordów medycznych danego szpitala.

Badanie *CFPPR 2020* różniło się od pozostałych włączonych badań. Przede wszystkim było to nieopublikowane nigdzie indziej badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, którego wyniki i skrótowy opis odnaleziono w dokumencie *EPAR (European Public Assessment Report)* preparatu Kaftrio (*EPAR Kaftrio 2020*). Dane pochodziły z rejestru *US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFPPR)* prowadzonego przez *US Cystic Fibrosis Foundation*, pozyskane na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Kaftrio przez Europejską Agencję ds. Leków i prezentowały ocenę skuteczności na podstawie pojedynczego ocenianego punktu końcowego – zmiany ppFEV1.

W badaniu *DiMango 2020* (publikacje *DiMango 2020*, *DiMango 2021*) w sposób prospektywny oceniano kohortę pacjentów z mukowiscydożą w jednym ośrodku badawczym (Uniwersytet Columbia) po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu z wynikami oceny sprzed rozpoczęcia leczenia. Oceniano wpływ leczenia na objawy zatokowo-nosowe, za pomocą wyników uzyskiwanych w zwalidowanym kwestionariuszu oceniającym takie objawy SNOT-22 oraz jakość życia związaną z mukowiscydożą – kwestionariusz CFQ-R (ang. *CF-related quality of life*). W publikacji *DiMango 2021* dodatkowo oceniano korelację pomiędzy wynikami kwestionariusza SNOT-22 i domeną oddechową kwestionariusza CFQ-R (za

pomocą regresji liniowej). Oceniono również korelację pomiędzy wynikami kwestionariusza CFQ-R i poprawą czynności płuc lub wskaźnikiem BMI.

Hipoteza badawcza autorów badania *DiMango 2020* zakładała, że leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do istotnej poprawy objawów zatokowo-nosowych, co będzie związane z poprawą jakości życia chorych na mukowiscydozę. Celem badania była zatem ocena wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na objawy zatokowo-nosowe i jakość życia chorych na mukowiscydozę i ocena związku pomiędzy zmianami w pomiarach tych dwóch punktów końcowych. Analizę zmian wyników od wartości wyjściowej wykonano sparowanym testem t. Natomiast do oceny związku pomiędzy wynikami kwestionariusza SNOT-22 i domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R użyto modelu regresji liniowej. Regresję liniową wykorzystano również do analizy związku pomiędzy wynikami kwestionariusza CFQ-R i poprawą czynności płuc lub BMI.

W badaniu *DiMango 2020* chorzy elektronicznie wypełniali zwalidowane kwestionariusze przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA oraz ponownie 3 miesiące po rozpoczęciu terapii. Kliniczne punkty końcowe, takie jak ocena czynności płuc (FEV1, ppFEV1) i wartość współczynnika BMI uzyskiwano z rekordów medycznych pacjentów. Dodatkowo analizowano zmiany wyniku kwestionariusza SNOT-22 i domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R w podgrupach chorych stosujących modulatory CFTR w momencie włączenia do badania oraz nie stosujących takich leków.

Również w retrospektywnym badaniu *Douglas 2020* prowadzonym w jednym ośrodku badawczym (Uniwersytet Pensylwania) oceniano wpływ terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na jakość życia związaną z objawami zatokowo-nosowymi. Podobnie jak w poprzednim badaniu, ocena wykonywana była na podstawie wyników kwestionariusza SNOT-22. Średni okres obserwacji wyniósł 146 dni (około 4,7 miesiąca). Wyniki pochodzące z rekordów medycznych analizowano za pomocą testu t studenta, porównywano okres przed wprowadzeniem leczenia do wyników po jego rozpoczęciu.

Natomiast *O'Shea 2020* było retrospektywnym badaniem opisowym oceniającym skuteczność terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę z zaawansowaną chorobą płuc. Badanie było prowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Irlandii (Szpital Uniwersytecki), w którym chorzy otrzymywali oceniane leczenie w ramach programu dostępu do leku od grudnia 2019 roku do lipca 2020. W badaniu oceniano skuteczność leczenia na podstawie danych zebranych z rekordów medycznych z okresu przed wprowadzeniem terapii trójlekowej i po jej rozpoczęciu. Ponieważ chorzy byli włączani do programu w różnym momencie oraz wyniki kontrolne wykonywane były w różnym czasie, okres obserwacji

różnił się dla poszczególnych pacjentów oraz punktów końcowych. Do badania włączono 14 chorych, dla których średni okres obserwacji wynosił 4,9 miesiąca (SD: 1,94, zakres: 1 do 8 miesięcy). Z kart medycznych pobierano dane umożliwiające charakterystykę pacjentów oraz ocenę skuteczności terapii (stężenie jonów chlorkowych w pocie, ppFEV1, BMI, częstość zaostrzeń związanych z chorobą, liczbę dni leczenia dożylnymi antybiotykami, a także obecność dodatkowych chorób związanych z mukowiscydozą (cukrzyca, choroby wątroby).

CFPR 2020 było dużym badaniem jednoramiennym prowadzonym w dwóch kohortach pacjentów z mukowiscydozą (o genotypach odpowiednio F/F i F/MF) na podstawie rejestru chorych w Stanach Zjednoczonych. Kohorta F/F obejmowała 2200, a kohorta F/MF 995 pacjentów. Rekrutowano chorych rozpoczynających badaną terapię ELX/TEZ/IVA+IVA od 21 października 2019 r. do 31 grudnia 2019 r., a za datę odcięcia danych przyjęto 15 marca 2020 r. W obu grupach okres obserwacji wynosił średnio ok. 65 dni. Analiza miała na celu ocenę skuteczności badanej terapii, w ramach której jako punkt końcowy uwzględniono bezwzględną zmianę procentu wartości należnej FEV1 (obliczonego zgodnie ze standardami *Global Lung Initiative*), zdefiniowanego jako różnica między wartością tego parametru zmierzoną w okresie obserwacji (ostania wartość zmierzona do 15.03.2020 r.), a wartością wyjściową (ostatnia wartość zmierzona przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA). Nie uwzględniono innych punktów końcowych dotyczących skuteczności ze względu na to, że nie są rutynowo oceniane w praktyce klinicznej i/lub nie są dostępne w rejestrze CFFPR.

Jakość badań opisowych oceniano za pomocą skali NICE – na maksymalne 8 punktów *DiMango 2020* i *CFPR 2020* oceniono na 6 punktów, *Douglas 2020* na 5 punktów, a *O’Shea 2020* na 4 punkty. Wszystkim badaniom odjęto po 1 punkcie, nie podano informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów. Z wyjątkiem *CFPR 2020*, badania były prowadzone w 1 ośrodku, za co również odjęto punkt. Wszystkie z wyjątkiem *DiMango 2020*, były badaniami retrospektywnymi – brak punktu, a *O’Shea 2020* obniżono punktację również za brak wyników w warstwach.

W żadnym z badań nie sprecyzowano danych na temat źródeł finansowania.

Tabela 77. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; DiMango 2020, Douglas 2020, O'Shea 2020, CFFPR 2020.

| Badanie | Klasyfikacja AOTMiT/punkcja NICE | Rodzaj badania | Okres obserwacji | Liczba chorych | Typ analiz | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---|----------------------------------|---|--|--|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| <i>DiMango 2020</i> (<i>DiMango 2020</i> , <i>DiMango 2021</i>) | IVA/ 6/8 | Prospektywne badanie opisowe typu pretest/post-test | 3 mies. | 43 | Ocena skuteczności i jakości życia | 1 (Uniwersytet Columbia) | bd. |
| <i>Douglas 2020</i> | IVC/ 5/8 | Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/post-test | śr. 4,7 mies. (śr. 146 dni, zakres: 7-301) | 25 | Ocena jakości życia | 1 (Uniwersytet Pensylwania) | bd. |
| <i>O'Shea 2020</i> | IVC/ 4/8 | Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/post-test | śr. 4,9 mies. (SD: 1,94; zakres: 1-8) | 14 | Ocena skuteczności | 1 (Irlandia, Szpital Uniwersytecki) | bd. |
| <i>CFFPR 2020</i> | IVA 6/8 | Retrospektywne badanie obserwacyjne, typu pretest/postest | średnia: ko- horta F/F – 65,4 dnia, ko- horta F/MF – 65,6 dnia | kohorta F/F – 2200 kohorta F/MF – 995 | Ocena skuteczności | wieloośrodkowe (ośrodki w USA) | bd. |

Zaproszenie do badania *DiMango 2020* otrzymało 53 pacjentów, początkowe dane uzyskano od 48 z nich, natomiast 43 chorych ukończyło badanie i uzyskano od nich wyniki po 3 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Spośród 231 dorosłych chorych na mukowiscydozę otrzymujących w kwietniu 2020 terapię ELX/TEZ/IVA+IVA, 25 spełniło kryteria włączenia do badania (wykluczono 176 chorych bez stałej opieki rynologicznej oraz 30 pacjentów bez wyników kwestionariusza SNOT-22 po leczeniu). Natomiast do badania *O'Shea 2020* włączono 14 chorych z dostępnymi danymi sprzed rozpoczęcia terapii i po (w przypadku oceny stężenia jonów chlorkowych w pocie, dane dostępne były tylko dla 11 pacjentów, głównie z powodu niewystarczającej do oceny objętości zebranego potu). W rejestrze CFFPR zidentyfikowano odpowiednio 3178 i 1448 pacjentów z genotypem F/F i F/MF rozpoczynających terapię w okresie 21.10.2019-31.12.2019. W obu grupach prawie 70% (odpowiednio 2200 i 995) pacjentów miało dostępne wymagane dane dotyczące czynności płuc i zostali oni włączeni do analizy.

Dane o przepływie chorych w opisywanych badaniach zawiera poniższa tabela.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 78. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej *DiMango 2020, Douglas 2020, O'Shea 2020, CFFPR 2020; ELX/TEZ/IVA+IVA*.

| | Skryning | Uzyskanie początkowych danych (przed rozpoczęciem leczenia) | Ukończenie badania (uzyskanie wyników po rozpoczęciu leczenia) |
|---------------------|---|---|--|
| <i>DiMango 2020</i> | 55 (Zaproszenie do badania) | 48 | 43 |
| <i>Douglas 2020</i> | 231 (wykluczono 176 chorych bez stałej opieki rynologicznej, 30 bez wyników SNOT-22 po leczeniu) | 25 | 25 |
| <i>O'Shea 2020</i> | bd. | 14 | 14 (11 dla oceny stężenia jonów chlorkowych) |
| <i>CFFPR 2020</i> | Kohorta F/F: 3178 Kohorta F/MF: 1448 | Kohorta F/F: 2200 Kohorta F/MF: 995 | Kohorta F/F: 2200 Kohorta F/MF: 995 |

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich badań opisowych włączano dorosłych chorych na mukowiscydozę z obecną delecją przynajmniej jednej kopii genu F508 (F508del) – w badaniu *O'Shea 2020* sprecyzowano, że włączano pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (genotyp F508del/F508del; F/F) lub heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (genotyp F508del/MF; F/MF). W badaniu *O'Shea 2020* włączano chorych na mukowiscydozę w cięższym stanie – z obecną zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV1<40%, będący na liście oczekujących do przeszczepienia płuc). Nieco odmienne pod względem wieku włączanych chorych było badanie *CFFPR 2020* prowadzone na podstawie amerykańskiego rejestru *US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* – włączano pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat, posiadających w rejestrze CFFPR rejestrację rozpoczęcia leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie 21.10.2019 do 31.12.2019.

Chorzy rozpoczęli terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA w poszczególnych ośrodkach, ale część z nich mogła być wcześniej leczona innymi modulatorami CFTR.

W związku z charakterem badań (rzeczywista praktyka kliniczna) kryteria selekcji włączonej populacji nie były bardzo szczegółowe; zebrano je w poniższej tabeli.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Tabela 79. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; badania *DiMango 2020*, *Douglas 2020*, *O'Shea 2020*, *CFPR 2020*; ELX/TEZ/IVA+IVA.

| <i>DiMango 2020</i> | <i>Douglas 2020</i> | <i>O'Shea 2020</i> | <i>CFPR 2020</i> |
|---|---|---|---|
| Kryteria włączenia | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę | <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę | <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę z ciężką chorobą płuc (ppFEV1<40%) będący na liście oczekujących do przeszczepienia płuc | <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę, posiadający w rejestrze CFFPR rejestrację rozpoczęcia leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie 21.10.2019–31.12.2019 |
| <ul style="list-style-type: none"> Obecność delekcji przy najmniej jednej kopii genu F508 (F508del) | <ul style="list-style-type: none"> Obecność delekcji przy najmniej jednej kopii genu F508 (F508del) | <ul style="list-style-type: none"> Obecność delekcji przy najmniej jednej kopii genu F508 (F508del) – homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> (genotyp F508del/F508del; F/F) lub heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu <i>CFTR</i> (genotyp F508del/MF; F/MF) | <ul style="list-style-type: none"> Obecność delekcji przy najmniej jednej kopii genu F508 (F508del) – genotyp F/F lub F/MF, mutacja MF była zdefiniowana jako spełniająca ≥ 1 z nast. kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> biologiczne prawdopodobieństwo całkowitego braku wytwarzanego białka CFTR (sprecyzowano listę mutacji spełniających to kryterium); brak odpowiedzi na tezakaftor, iwakaftor lub tezakaftor/iwakaftor wykazane w badaniu <i>in vitro</i> oraz dowody na ciężki przebieg kliniczny na podstawie badań populacyjnych |
| <ul style="list-style-type: none"> Rozpoczynanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA | <ul style="list-style-type: none"> Rozpoczynanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu w Departamencie Otolaryngologii | <ul style="list-style-type: none"> Rozpoczynanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu dostępu do leku (<i>access programme</i>) | <ul style="list-style-type: none"> Dostępne wyniki oceny ppFEV1 w okresie 90 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (poziom wyjściowy) oraz w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia, do dnia 15.03.2020 |
| <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat w dniu rozpoczęcia leczenia |
| <ul style="list-style-type: none"> Włączano również chorych stosujących inne modulatory w momencie dopuszczenia leku | <ul style="list-style-type: none"> Włączano również chorych stosujących inne modulatory w momencie dopuszczenia leku | <ul style="list-style-type: none"> bd. | <ul style="list-style-type: none"> bd. |
| <ul style="list-style-type: none"> Zgoda na udział w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> Wypełnienie kwestionariusza SNOT-22 przed i po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA | <ul style="list-style-type: none"> Pacjentów włączano w ramach prowadzonego programu dostępu do leku | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano | <ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano | <ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano | <ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

8.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Opisywane badania dotyczyły populacji kilkunastu-kilkudziesięciu dorosłych chorych na rzadką chorobę, jaką jest mukowiscydoza – do badania *DiMango 2020* włączono 43 pacjentów, do *Douglas 2020* – 25 pacjentów, a najmniej (N = 14) chorych oceniano w badaniu *O'Shea 2020*, jednak byli to chorzy w cięższym stanie, z zaawansowaną chorobą płuc. Badanie *CFFPR 2020* było dużym badaniem prowadzonym w dwóch kohortach pacjentów z mukowiscydozą (o genotypach odpowiednio F/F i F/MF) na podstawie rejestru chorych w Stanach Zjednoczonych i znacznie odbiegało od pozostałych pod względem liczby ocenianej populacji – kohorta F/F obejmowała 2200, a kohorta F/MF 995 pacjentów.

We wszystkich badaniach średnia wieku włączonych pacjentów wynosiła około 30 lat (w *CFFPR 2020* była najmniejsza, ok 26 lat, co może wynikać z nieco odmiennych kryteriów włączania dotyczących wieku chorych – chorzy włączani do tego badania musieli mieć przynajmniej 12 lat w momencie rozpoczynania terapii, natomiast w pozostałych badaniach dolna granica wieku była większa, wynosiła 18 lat). Mężczyźni stanowili około jedną trzecią włączonych chorych (w *CFFPR 2020* nie podano takich informacji). Włączeni chorzy mieli podobną średnią wartość wskaźnika BMI – najniższą 20,7 kg/m² w *O'Shea 2020*, 21,8 kg/m² w *DiMango 2020* i 23,69 kg/m² w *Douglas 2020*, a w *CFFPR 2020* nie podano. Chorzy włączeni do badań mieli różne średnie wartości należnej FEV₁, w badaniach *DiMango 2020* i w *CFFPR 2020* średnio ppFEV₁ wynosiło około 65%, w *Douglas 2020* 72,44%, a najcięższa populacja była w *O'Shea 2020* – ppFEV₁ wynosiła jedynie 27,3%.

Odsetek osób będących homozygotami F/F różnił się pomiędzy badaniami i wynosił 33% w *DiMango 2020*, 44% w *Douglas 2020*, 57% w *O'Shea 2020* i 69% w *CFFPR 2020*. Autorzy badania *O'Shea 2020* zaznaczyli, że wszyscy chorzy będący homozygotami F/F stosowali wcześniej terapię modulatorami CFTR (57%), podobnie jak w badaniu *DiMango 2020*, w którym dodatkowo również kilka osób będących heterozygotami otrzymywało wcześniej taką terapię – łącznie 53% chorych. Natomiast w badaniu *Douglas 2020* 44% pacjentów stosowało terapię modulatorami CFTR w momencie rozpoczęcia leczenia trójlekowego. Również prawie wszystkie osoby będące homozygotami F/F były wcześniej leczonych modulatorami CFTR – 91,5%, natomiast wśród pacjentów heterozygotycznych F/MF odsetek takich osób wyniósł jedynie 2,9%. W badaniach statystyki nie uwzględniają rodzaju stosowanego modulatora CFTR – w badaniu *CFFPR 2020* jako prawdopodobną przyczynę podano brak zatwierdzonej odpowiedniej terapii u pacjentów z genotypem F/MF.

Dwie trzecie pacjentów (67%) z badania *DiMango 2020* miało wcześniej wykonaną operację zatok, wśród nich średnia liczba operacji zatok wynosiła 2,4, a 60% pacjentów stosowało zabiegi irygacji zatok. Z kolei w badaniu *Douglas 2020* operacja zatok wykonana była u 92% pacjentów, u których średnio wykonano po 2,91 zabiegów, a irygację zatok stosowało 96% chorych. W badaniu tym 65,21% chorych miało wykonane rozległe operacje. U 16% pacjentów konieczne było w przeszłości przeszczepienie płuc.

W badaniu *O'Shea 2020* uczestniczyła populacja w cięższym stanie, 64% miało zdiagnozowaną cukrzycę związaną z mukowiscydozą (CFRD, z ang. *CF-related diabetes*) a 43% chorobę wątroby związaną z mukowiscydozą (CFRL, z ang. *CF-related liver disease*), u wszystkich stwierdzono niewydolność trzustki. Jeden pacjent wymagał redukcji dawki leku z powodu obecności choroby wątroby o nasileniu B w skali Child-Pugh. Mediana liczby hospitalizacji w ciągu roku przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wynosiła 3 (IQR: 2,0-4,3), w czasie których mediana całkowitego czasu leczenia dożylnymi antybiotykami wyniosła 77 dni (IQR: 43,5-137,5). Średnie stężenie jonów chlorkowych w pocie wynosiło 104,9 mmol/l.

Dane z badania *CFPPR 2020* pochodzą z dokumentu EPAR preparatu Kaftrio (*EPAR Kaftrio 2020*) i nie są nigdzie indziej opublikowane. Dostępne są jedynie szczątkowe dane dotyczące charakterystyki oceniającej populacji (poza liczebnością i okresem leczenia, podano jedynie wartości dotyczące średniego wieku, ppFEV1 i odsetka osób leczonych wcześniej modulatorami CFTR).

Szczegółową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań rzeczywistej praktyki klinicznej; badania *DiMango 2020*, *Douglas 2020*, *O'Shea 2020*, *CFPPR 2020*; ELX/TEZ/IVA+IVA.

| Badanie | <i>DiMango 2020</i> | <i>Douglas 2020</i> | <i>O'Shea 2020</i> | <i>CFPPR 2020</i> |
|---|--|---------------------|--------------------------|---|
| N | 43 | 25 | 14 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kohorta F/F – 2200 ▪ kohorta F/MF – 995 |
| Liczba mężczyzn (%) | 14 (33%) | 8 (32%) | 5 (36%) | bd. |
| Średni wiek | 34,0 (SE: 1,8) (95% CI: 30,5; 37,5) | 29,92 (SD: 12,46) | 34,4 (zakres: 19-46) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kohorta F/F – 26,7 ▪ kohorta F/MF – 26,3 |
| Średnia początkowa wartość FEV1 [litry] | 2,1 (SE: 0,52) (95% CI: 1,05; 3,09) | bd. | bd. | bd. |
| Średnia początkowa wartość ppFEV1 [%] | 65,3 (SE: 11,2) | 72,44 (SD: 22,54) | 27,3 (zakres: 15-38) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kohorta F/F – 65,8 ▪ kohorta F/MF – 65,7 |
| Stosunek FEV1/FVC | 63,5 (SE: 6,4) (95% CI: 51,0; 76,0) | bd. | bd. | bd. |
| Średnia początkowa wartość BMI [kg/m ²] | 21,8 (SE: 0,4) (95% CI: 21,0; 22,6) | 23,69 (SD: 3,36) | 20,7 (zakres: 15,8-26,1) | bd. |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | <i>DiMango 2020</i> | <i>Douglas 2020</i> | <i>O'Shea 2020</i> | <i>CFFPR 2020</i> |
|---|--------------------------------------|---------------------|------------------------|--|
| Liczba homozygot F/F (%) | 14 (33%) | 11 (44,0%) | 8 (57%) | 69% |
| Stosowanie modulatorów CFTR w momencie włączenia (%) | 23 (53%) [‡] | 10 (40,0%) | 8 (57%) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kohorta F/F – 91,5% ▪ kohorta F/MF – 2,9% |
| Wcześniejsza operacja zatok (%) | 29 (67%) | 23 (92,0%) | bd. | bd. |
| Średnia liczba operacji zatok | 2,4 (SE: 0,3) (95% CI: 1,83; 3,0) | 2,91 (SD: 2,73) | bd. | bd. |
| Stos. irygacji zatok (%) | 26 (60) | 24 (96,0%) | bd. | bd. |
| Liczba operacji „rozległych” [@] | bd. | 15 (65,21%) | bd. | bd. |
| Przeszczepienie płuc w historii (%) | bd. | 4 (16,0%) | bd. | bd. |
| Choroba wątroby związana z CF (%) | bd. | bd. | 6 (43%) | bd. |
| Cukrzyca związana z CF (%) | bd. | bd. | 9 (64%) | bd. |
| Mediana liczby hospitalizacji/rok | bd. | bd. | 3 (IQR: 2,0-4,3) | bd. |
| Mediana czasu leczenia dożylnego w trakcie hospitalizacji [dni] | bd. | bd. | 77 (IQR: 43,5-137,5) | bd. |
| Średnie stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] | bd. | bd. | 104,9 (zakres: 78-134) | bd. |

[‡] wszyscy chorzy F/F i 9/29 F/MF otrzymywało TEZ/IVA w momencie włączenia do badania;

[@] operacja klasyfikowana jako „rozległa” jeśli wykonana była makyslektomia przyśrodkowa, całkowita etmoidektomia i rozległa sfenoidotomia, „umiarkowana” jeśli wykonana była operacja zatok szczękowych, częściowa etmoidektomia i „mała” sfenoidotomia.

8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W opisywanych badaniach chorzy biorący w nich udział otrzymywali terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA. Nie podano żadnych informacji o stosowanym preparacie, ani dawkowaniu. Jednak badania prowadzone były po dopuszczeniu do stosowania produktu Kaftrio®.

Nie podano również informacji na temat dodatkowo stosowanego leczenia. Do badań włączano również chorych, którzy na wstępie stosowali terapię modulatorami CFTR (w badaniu *DiMango 2020* takich pacjentów było 53%, w *Douglas 2020* 40%, a w *O'Shea 2020* 57%).

Dane dotyczące ocenianej interwencji zawiera poniższa tabela.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 81. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; badania *DiMango 2020*, *Douglas 2020*, *O'Shea 2020*, *CFPR 2020*; ELX/TEZ/IVA+IVA.

| Badanie | Oceniana interwencja |
|---------------------|---|
| <i>DiMango 2020</i> | ELX/TEZ/IVA+IVA Oceniano wyniki uzyskiwane przez pacjentów po 3 miesiącach terapii w porównaniu do wyników początkowych (przed rozpoczęciem leczenia). |
| <i>Douglas 2020</i> | ELX/TEZ/IVA+IVA W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. |
| <i>O'Shea 2020</i> | ELX/TEZ/IVA+IVA W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. |
| <i>CFPR 2020</i> | ELX/TEZ/IVA+IVA W sposób retrospektywny porównywano wyniki uzyskane przez rozpoczęciem leczenia do wyników po leczeniu. |

8.4 Skuteczność kliniczna

8.4.1 Jakość życia – CFQ-R

Ocenę jakości życia w badaniu *DiMango 2020* wykonywano przy użyciu kwestionariusza CFQ-R. Autorzy publikacji dla populacji ogólnej przedstawili wyniki dla każdej domeny kwestionariusza CFQ-R, natomiast wyniki w podgrupach pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR lub nie otrzymujących takiej terapii dostępne były tylko dla domeny oddechowej. W przypadku kwestionariusza CFQ-R poprawa stanu pacjentów obserwowana jest wraz ze zwiększaniem wyniku. Za minimalną istotną klinicznie zmianę punktacji w domenie oddechowej przyjmuje się zmianę o 4 punkty (MCID = 4; *Quittner 2009*); dla pozostałych domen nie określono wartości MCID. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Ocena jakości życia na podstawie zmian wyniku kwestionariusza CFQ-R; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*DiMango 2020*).

| Badanie | Oceniana kategoria | Średnia wartość początkowa (95% CI) | Średnia wartość końcowa (95% CI) | Średnia zmiana (95% CI) | Ocena istotności |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Populacja ogólna (N = 43) | | | | | |
| <i>DiMango 2020</i> (N = 43) | Domena oddechowa | 60,6 (57,1; 64,1) | 83,3 (79,4; 87,2) | 22,7 | p = 0,0000002[^] |
| | Funkcjonowanie fizyczne | 65 (59,6; 70,4) | 78,3 (73,8; 82,8) | 13,3* | p < 0,05 |
| | Witalność (<i>Vitality</i>) | 48,3 (45,4; 51,2) | 60,8 (56,7; 64,9) | 12,5* | p < 0,05 |
| | Funkcjonowanie emocjonalne | 73,3 (69,7; 76,7) | 76,0 (72,5; 79,5) | 2,7* | NS |
| | Zachowania związane z jedzeniem | 78,9 (74,3; 83,5) | 88,9 (85,8; 92,0) | 10* | p < 0,05 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Oceniana kategoria | Średnia wartość początkowa (95% CI) | Średnia wartość końcowa (95% CI) | Średnia zmiana (95% CI) | Ocena istotności |
|---------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| | Ograniczenia związane z leczeniem | 55,5 (51,4; 59,6) | 66,7 (62,4; 71,0) | 11,2* | p < 0,05 |
| | Postrzeganie stanu zdrowia | 60,0 (55,8; 64,2) | 75,5 (72,6; 78,4) | 15,5* | NS |
| | Funkcjonowanie społeczne | 61,6 (58,1; 65,1) | 68,3 (64,6; 72,0) | 6,7* | p < 0,05 |
| | Obraz ciała | 75,5 (69,5; 81,5) | 77,8 (71,7; 83,9) | 2,3* | NS |
| | Pełnienie ról społecznych | 75,8 (71,3; 80,3) | 85,8 (82,3; 89,3) | 10* | p < 0,05 |
| | Masa ciała | 70,0 (61,2; 78,8) | 86,7 (82,0; 91,4) | 16,7* | p < 0,05 |
| | Funkcjonowanie układu oddechowego | 60,6 (57,1; 64,1) | 83,3 (79,4; 87,2) | 22,7* | p = 0,0000002[^] |
| | Funkcjonowanie układu pokarmowego | 80 (75,4; 84,6) | 81,1 (76,4; 85,8) | 1,1* | NS |

Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR (N = 20)

| | | | | | |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------|--------------------------------|
| <i>DiMango 2020</i> (N = 23) | Domena oddechowa | 60,6 (51,8; 69,4) | 85,3 (80,2; 90,4) | 24,7 | p = 0,00002[^] |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------|--------------------------------|

Pacjenci nie otrzymujący wcześniej modulatorów CFTR (N = 20)

| | | | | | |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------|------------------------------|
| <i>DiMango 2020</i> (N = 20) | Domena oddechowa | 60,1 (52,7; 67,5) | 81,6 (73,2; 90,0) | 20,5 | p = 0,001[^] |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------|------------------------------|

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] próg MCID został przekroczony;

MCID minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. *minimal clinically important difference*).

W badaniu *DiMango 2020* po 3 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA uzyskano istotną poprawę w obrębie większości domen kwestionariusza CFQ-R. Wyniki istotne statystycznie odnotowano w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego, witalności, zachowania związanego z jedzeniem, ograniczeń związanych z jedzeniem, ograniczeń związanych z leczeniem, funkcjonowania społecznego, ról społecznych, masy ciała, oraz funkcjonowania układu oddechowego. Dla domeny oddechowej zaznaczono, że zmiana była istotna klinicznie.

Zarówno w podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA, jak i chorych nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano istotną statystycznie poprawę wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Zmiany były również istotne klinicznie.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

8.4.2 Inne PROs – objawy zatokowo-nosowe (SNOT-22)

Głównym celem badania *DiMango 2020* była ocena objawów zatokowo-nosowych. Ocena wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na te objawy wykonywano przy pomocy zwalidowanego kwestionariusza SNOT-22. W przypadku kwestionariusza SNOT-22 zmniejszenie wyniku oznacza poprawę stanu pacjentów, za zmianę istotną klinicznie (MCID) przyjmuje się zmianę o przynajmniej 8 punktów (MCID = 8; *Chowdhury 2019*), Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Ocena objawów zatokowo-nosowych na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*DiMango 2020, Douglas 2020*).

| Badanie | Oceniana kategoria | Średnia wartość początkowa (95% CI) | Średnia wartość końcowa (95% CI) | Średnia zmiana (95% CI) | Ocena istotności |
|---|---|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Populacja ogólna | | | | | |
| <i>DiMango 2020</i> (N = 43) | Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity | 34,8 (29,4; 40,1) | 24,4 (19,9; 29,0) | -10,5 | p = 0,000003[^] |
| | ▪ objawy nosowe (<i>rhinologic</i>), | 9,7 (8,1; 11,3) | 6,4 (5,0; 7,8) | -3,2 | p = 0,000007 |
| | ▪ objawy pozanosowe (<i>extra-nasal rhinologic</i>) | 6,4 (5,6; 7,2) | 3,8 (3,06; 4,5) | -2,6 | p = 0,0000002[^] |
| | ▪ objawy ze strony ucha/twarzy | 7,7 (6,2; 9,2) | 5,3 (4,1; 6,4) | -2,5 | p = 0,0001 |
| | ▪ zaburzenia psychiczne | 11,8 (9,6; 14,1) | 9,3 (7,0; 11,6) | -2,5 | p = 0,004 |
| | ▪ zaburzenia snu | 6,8 (5,4; 8,2) | 5,1 (3,7; 6,5) | -1,7 | p = 0,002 |
| <i>Douglas 2020</i> (N = 25) | Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity | 34,48 | 24,30 | -10,18 (-16,78; -3,58) | p = 0,004[^] |
| | ▪ objawy nosowe (<i>rhinologic</i>), | 11,44 | 7,34 | -4,10 (-6,81; -1,39) | p = 0,005 |
| | ▪ objawy pozanosowe (<i>extra-nasal rhinologic</i>) | 7,16 | 3,44 | -3,72 (-5,29; -2,16) | p < 0,0001 |
| | ▪ objawy ze strony ucha/twarzy | 6,40 | 4,20 | -2,20 (-3,85; -0,55) | p = 0,01 |
| | ▪ zaburzenia psychiczne | 8,12 | 5,98 | -2,14 (-4,37; 0,09) | p = 0,06 |
| | ▪ zaburzenia snu | 8,60 | 8,08 | -0,52 (-2,46; 1,2) | p = 0,58 |
| Pacjenci leczeni wcześniej modulatorami CFTR | | | | | |
| <i>DiMango 2020</i> (N = 23) | Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity | 38,5 (30,7; 46,1) | 25,1 (19,7; 30,3) | -13,4 | p = 0,0003[^] |
| | ▪ objawy nosowe (<i>rhinologic</i>), | 10,2 (7,9; 12,6) | 6,2 (4,4; 7,8) | -4,0 | p = 0,0004[^] |

| Badanie | Oceniana kategoria | Średnia wartość początkowa (95% CI) | Średnia wartość końcowa (95% CI) | Średnia zmiana (95% CI) | Ocena istotności |
|--|---|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | ▪ objawy pozanosowe (<i>extra-nasal rhinologic</i>) | 6,2 (4,8; 7,5) | 3,6 (2,7; 4,4) | -2,6 | p = 0,001[^] |
| | ▪ objawy ze strony ucha/twarzy | 8,4 (6,6; 10,2) | 4,9 (3,5; 6,3) | -3,5 | p = 0,002[^] |
| | ▪ zaburzenia psychiczne | 14,0 (10,3; 17,6) | 10,7 (7,8; 13,6) | -3,2 | p = 0,014 |
| | ▪ zaburzenia snu | 7,8 (5,8; 9,8) | 4,9 (3,3; 6,5)) | -2,9 | p = 0,002[^] |
| <i>Douglas 2020</i> (N = 10) | Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity | bd. | bd. | -8,50 (-17,39; 0,39) | p = 0,06 |
| Pacjenci nie otrzymujący wcześniej modulatorów CFTR | | | | | |
| | Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity | 31,4 (24,4; 38,3) | 23,9 (20,3; 31,0) | -7,5 | p = 0,004 |
| | ▪ objawy nosowe (<i>rhinologic</i>), | 9,2 (7,0; 11,4) | 6,7 (4,4; 8,9) | -2,5 | p = 0,006 |
| <i>DiMango 2020</i> (N = 20) | ▪ objawy pozanosowe (<i>extra-nasal rhinologic</i>) | 6,6 (5,7; 7,5) | 4,0 (2,9; 5,0) | -2,7 | p = 0,00007 |
| | ▪ objawy ze strony ucha/twarzy | 7,1 (4,8; 9,4) | 5,6 (3,9; 7,24) | -1,6 | p = 0,03 |
| | ▪ zaburzenia psychiczne | 9,9 (7,4; 12,6) | 8,0 (4,7; 11,4) | -2,0 | p = 0,12 |
| | ▪ zaburzenia snu | 6,0 (4,0; 7,9) | 5,3 (3,1; 7,5) | -0,7 | p = 0,25 |
| <i>Douglas 2020</i> (N = 15) | Kwestionariusz SNOT-22, Wynik całkowity | bd. | bd. | -11,30 (-21,45; -1,15) | p = 0,03[^] |

[^] próg MCID został przekroczony;
MCID minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. *minimal clinically important difference*).

W badaniu *DiMango 2020* po 3 miesiącach terapii ELX/TEZ/IVA+IVA uzyskano istotną poprawę w obrębie wszystkich domen kwestionariusza SNOT-22 (objawy nosowe, objawy pozanosowe, objawy ze strony ucha/twarzy, zaburzenia psychiczne, zaburzenia snu), bez względu na status leczenia modulatorami CFTR na początku badania. Próg minimalnie klinicznie istotnej zmiany (MCID) został przekroczony w przypadku wyniku całkowitego kwestionariusza SNOT-22, oraz domeny oceniającej objawy pozanosowe w tym kwestionariuszu.

W podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w badaniu *DiMango 2020* uzyskano istotną statystycznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 oraz w obrębie wszystkich jego domen. Zmiany były również istotne klinicznie (przekroczony próg MCID) w obrębie prawie wszystkich domen (z wyjątkiem domeny oceniającej zaburzenia psychiczne). Natomiast w podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR (w badaniu *DiMango 2020*) istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 uzyskano

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

dla wyniku całkowitego oraz domen oceniających objawy nosowe, pozanosowe oraz objawy ze strony ucha/twarzy.

Chorzy stosujący wcześniej modulatory CFTR uzyskali istotnie wyższe początkowe wyniki kwestionariusza SNOT-22 w porównaniu do pacjentów nie stosujących takich leków (*DiMango 2020*). Taka różnica nie była obserwowana u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del (F/F) w porównaniu z heterozygotami (F/MF): 41,1 (SE: 8,0) vs 51,2 (SE: 6,3), $p = 0,7$.

Również w badaniu *Douglas 2020* średni całkowity wynik kwestionariusza SNOT-22 poprawił się z 34,48 pkt. do 24,30 pkt. po rozpoczęciu leczenia (średni okres obserwacji wyniósł około 4,7 miesiąca). Średnia zmiana wyniosła -10,18 pkt., co wskazuje nie tylko na poprawę istotną statystycznie ($p = 0,004$), ale też na poprawę istotną klinicznie. Zaobserwowano poprawę wyników w obrębie wszystkich domen, jednak zmiany istotne statystycznie stwierdzono w przypadku domen oceniających: objawy nosowe ($p = 0,005$), objawy pozanosowe ($p < 0,0001$), objawy ze strony ucha/twarzy ($p = 0,01$).

W badaniu *Douglas 2020* przed rozpoczęciem terapii nie wykazano istotnych różnic w wyniku kwestionariusza SNOT-22 pomiędzy chorymi stratyfikowanymi na podstawie wcześniejszego stosowania modulatorów CFTR (-0,75 [95% CI: -15,24; 13,74]; $p = 0,91$). Wśród chorych nie leczonych wcześniej modulatorami CFTR ($N = 15$) zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 o 11,30 punktów (95% CI: -21,45; -1,15), $p = 0,03$. Była to poprawa istotna również klinicznie. Natomiast w przypadku chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR ($N = 10$) obserwowano również poprawę, która jednak nie była istotna statystycznie (-8,50 pkt. [95% CI: -17,39; 0,39]), $p = 0,06$. W przypadku stratyfikacji pacjentów na podstawie statusu przeszczepienia płuc również nie wykazano istotnych różnic w wyniku kwestionariusza SNOT-22 przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA (4,25 [95% CI: -11,58; 20,08], $p = 0,46$). Wśród chorych bez przeszczepienia płuc w historii ($N = 21$) wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22: -8,71 (95% CI: -16,05; -1,37), $p = 0,02$. Natomiast w przypadku chorych po przeszczepieniu płuc ($N = 4$) obserwowana poprawa nie była istotna statystycznie: -17,88 (95% CI: -41,41; 5,67); $p = 0,09$.

8.4.3 Wydolność płuc – odsetek należytnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.] i bezwzględna wartość FEV1 [litry]

W trzech badaniach obserwacyjnych przedstawiono wyniki oceny wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na wydolność płuc poprzez ocenę bezwzględnej zmiany odsetka wartości należytnej FEV1 (ppFEV1)

względem wartości wyjściowej lub podano średnią wyjściową i końcową wartość ppFEV1 w kohorcie poddanej leczeniu.

W badaniu *DiMango 2020* przedstawiono dane dotyczące parametrów spirometrycznych (FEV1 i ppFEV1) na początku badania (przed rozpoczęciem leczenia) i po 3 miesiącach leczenia. Natomiast w badaniu *O'Shea 2020* przedstawiono bezwzględne zmiany ppFEV1, okres obserwacji dla tego punktu końcowego wyniósł 26,4 dni, co stanowi 0,87 miesiąca. W badaniu *CFFPR 2020* uwzględniono bezwzględną zmianę ppFEV1 (obliczonego zgodnie ze standardami *Global Lung Initiative*), zdefiniowanego jako różnica między wartością tego parametru zmierzoną w okresie obserwacji (ostania wartość zmierzona do 15.03.2020 r.), a wartością wyjściową (ostatnia wartość zmierzona przed rozpoczęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA).

Wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona (za sukces terapeutyczny może być uznane już zahamowanie tempa spadku FEV1 lub stabilizacja wartości tego parametru klinicznego), natomiast określono, że poprawa o 10 p.p. i powyżej stanowi zmianę świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2021*).

Tabela 84. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry] i ppFEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*DiMango 2020, O'Shea 2020, CFFPR 2020*).

| Badanie | Okres obserwacji w trakcie leczenia | Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD) | Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD) | Średnia zmiana* | Istotność statystyczna | |
|---------------------------------|-------------------------------------|--|---|-----------------|---|-----|
| FEV1 [litry] | | | | | | |
| <i>DiMango 2020</i> , N = 43 | 3 mies. | 2,07 (1,05; 3,09) | 2,61 (2,28; 2,94) | 0,54* | p = 0,0000005 | |
| ppFEV1 | | | | | | |
| <i>DiMango 2020</i> , N = 43 | 3 mies. | 65% | 76% | 11* [p.p.] | p = 0,0000005 | |
| <i>O'Shea 2020</i> , N = 14 | 0,87 mies. (26,4 dni, SD: 4,2) | 27,3 (7,3)% | 36,3 (16,5)% | 9* [p.p.] | p < 0,0001 | |
| <i>CFFPR 2020</i> | Kohorta F/F | 2,1 mies. (65,4 dni) | 65,8% | bd.% | 9,0 (95% CI: 8,6; 9,4), SD: 10,2, [p.p.] | bd. |
| | Kohorta F/MF | 2,1 mies. (65,6 dni) | 65,7% | bd.% | 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8), SD: 15,1, [p.p.] | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *DiMango 2020* w trakcie 3 miesięcy leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA stwierdzono istotną poprawę średniej wartości FEV1 z 2,07 litra (95% CI: 1,05; 3,09) do 2,61 litra (95% CI: 2,28; 2,94) i była to zmiana

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

istotna statystycznie ($p = 0,0000005$). W badaniach *DiMango 2020* i *CFFPR 2020* początkowe wartości ppFEV1 były zbliżone i wynosiły ok 65% wartości należnej, natomiast w badaniu *O'Shea 2020*, w którym oceniano populację chorych w dużo cięższym stanie, początkowa wartość ppFEV1 wynosiła 27,3% wartości należnej. W badaniu *DiMango 2020* wartość ppFEV1 zwiększyła się o ok. 11 p.p., do 76% wartości należnej. Obserwowana zmiana była istotna statystycznie, $p = 0,0000005$ i była również wysoce istotna klinicznie. W badaniu *CFFPR 2020* zmiana ppFEV1 w kohorcie F/F wyniosła średnio 9,0 (95% CI: 8,6; 9,3) p.p., a w grupie pacjentów o genotypie F/MF średnio 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8) p.p. Wszystkie obserwowane zmiany były klinicznie istotne.

W przypadku badania *O'Shea 2020*, w którym oceniano populację chorych w dużo cięższym stanie (oczekujących na przeszczep płuc), wartość ppFEV1 (wynosząca 27,3% wartości należnej przed rozpoczęciem leczenia) po niecałym miesiącu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA (26,4 dni) uległa istotnej poprawie do 36,3% wartości należnej. Była to zmiana istotna statystycznie, $p < 0,0001$, jak i klinicznie.

Autorzy badania *DiMango 2020* zaznaczyli, że największy efekt zaobserwowano u pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR.

8.4.4 Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji

Dane dotyczące oceny częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji prezentowano w badaniu *O'Shea 2020*. Infekcyjne zaostrzenia wymagające hospitalizacji obliczano na podstawie rekordów medycznych z 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA, wyrażono je jako liczba/miesiąc. Po rozpoczęciu leczenia częstość takich zdarzeń również przeliczano jako liczba na miesiąc. Okres obserwacji dla tego punktu końcowego wyniósł 4,9 miesięcy. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 85. Ocena częstości infekcyjnych zaostrzeń wymagających hospitalizacji; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*O'Shea 2020*).

| Badanie | Okres obserwacji w trakcie leczenia | Średnia wartość początkowa (SD) | Średnia wartość końcowa (SD) | Średnia zmiana* | Ocena istotności |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------|
| Infekcyjne zaostrzenia wymagające hospitalizacji [liczba/miesiąc] | | | | | |
| <i>O'Shea 2020</i> , N = 14 | 4,9 mies. | 0,28 (0,17) | 0,04 (0,07) | -0,24* | p < 0,001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Częstość infekcyjnych zaostrzeń wymagających hospitalizacji uległa istotnemu zmniejszeniu z 0,28 na miesiąc w okresie 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA do 0,04 na miesiąc w czasie 4,9 miesięcy obserwacji w trakcie leczenia. Poprawa była istotna statystycznie, $p < 0,001$.

8.4.5 Współczynnik BMI

Dane dotyczące zmian wartości wskaźnika BMI prezentowały badania *DiMango 2020* i *O'Shea 2020*. W badaniu *DiMango 2020* przedstawiono dane dotyczące współczynnika BMI na początku badania (przed rozpoczęciem leczenia) i po 3 miesiącach leczenia, natomiast w badaniu *O'Shea 2020* okres obserwacji dla oceny tego punktu końcowego wynosił 62 dni (SD: 35), co stanowi około 2 miesiące. Za klinicznie istotną zmianę wartości wskaźnika BMI przyjmuje się zmianę o $0,3 \text{ kg/m}^2$ (MCID = 0,3; AWA *Orkambi 2019*).

Tabela 86. Ocena zmian współczynnika BMI; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*DiMango 2020, O'Shea 2020*).

| Badanie | Okres obserwacji w trakcie leczenia | Średnia wartość początkowa (95% CI) lub (SD) | Średnia wartość końcowa (95% CI) lub (SD) | Średnia zmiana* | Ocena istotności |
|---------------------------------|-------------------------------------|--|---|-------------------|----------------------|
| BMI [kg/m²] | | | | | |
| <i>DiMango 2020</i> , N = 43 | 3 mies. | 21,8 (21,0; 22,6) | 22,7 (21,8; 23,6) | 0,9* [^] | p = 0,000002 |
| <i>O'Shea 2020</i> , N = 14 | 2,0 mies. (62 dni, SD: 35) | 20,7 (3,6) | 22,1 (3,4) | 1,4* [^] | p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zmiana istotna klinicznie.

Po 3 miesiącach leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w badaniu *DiMango 2020* wartość BMI zwiększyła się z $21,8 \text{ kg/m}^2$ do $22,7 \text{ kg/m}^2$ i była to poprawa istotna statystycznie, $p = 0,000002$. Również w badaniu *O'Shea 2020* stwierdzono istotną statystycznie ($p < 0,0001$) poprawę BMI, z $20,7 \text{ kg/m}^2$ do $22,1 \text{ kg/m}^2$ po około 2 miesiącach. W obydwu przypadkach obserwowane zmiany były istotne klinicznie.

8.4.6 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu *O'Shea 2020* wykonano ocenę wpływu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na zmianę stężenia jonów chlorkowych w pocie. Okres obserwacji dla tego punktu końcowego wyniósł 64 dni, co daje około 2,1 miesiąca. Ze względu na niewystarczającą objętość zebranego potu (mimo wielokrotnych prób) ocena tego punktu końcowego była możliwa do wykonania u 11 pacjentów.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 87. Ocena stężenia jonów chlorkowych w pocie; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (O'Shea 2020).

| Badanie | Okres obserwacji w trakcie leczenia | Średnia wartość początkowa (SD) | Średnia wartość końcowa (SD) | Średnia zmiana* | Ocena istotności |
|---|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] | | | | | |
| O'Shea 2020, N = 11 | 2,1 mies. (64 dni, SD: 84) | 104,9 (15,04) | 53,6 (23,3) | -51,3* | p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Mimo mniejszej liczebności populacji z dostępnymi wynikami oceny zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie, również dla tego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie poprawę po rozpoczęciu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Stężenie jonów chlorkowych w pocie zmniejszyło się z 104,8 mmol/l do 53,6 mmol/l po około 2 miesiącach leczenia – była to zmiana istotna statystycznie, p < 0,0001.

8.5 Bezpieczeństwo

Celem opisywanych badań nie była ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii, więc autorzy nie prezentowali takich wyników. Jedynie w badaniu O'Shea 2020 podano informację, że leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA było dobrze tolerowane. U jednego pacjenta (7,1%) stwierdzono zespół dystalnej niedrożności jelit, a u innego konieczne było czasowe wstrzymanie leczenia z powodu ostrego uszkodzenia nerek, niezwiązanego z badanym lekiem (7,1%). Autorzy podali, że nie odnotowano więcej zdarzeń niepożądanych.

Tabela 88. Ocena bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (O'Shea 2020).

| Badanie | N | AEs |
|-------------|----|--|
| O'Shea 2020 | 14 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie było dobrze tolerowane ▪ Zespół dystalnej niedrożności jelit: n = 1 (7,1%) ▪ Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu ostrego uszkodzenia nerek, niezwiązanego z badanym lekiem: n = 1 (7,1%) ▪ Nie odnotowano więcej AEs |

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie wykonano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kaftrio z dnia 9 grudnia 2020 roku (*ChPL Kaftrio 2020*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy byli poddawani terapii ELX/TEZ/IVA+IVA były ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%). Ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłoszono u 3 (1,5%) pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA, w porównaniu z 1 (0,5%) pacjentem w grupie placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania produktu leczniczego ELX/TEZ/IVA+IVA, produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftoru w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 89. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych obserwowanych u chorych leczonych iwakaftorem w monoterapii, iwakaftorem w skojarzeniu z tezakaftorem lub iwakaftorem w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem (*ChPL Kaftrio 2020*).

| Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA | Działania niepożądane | Częstość |
|---|---|---------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia górnych dróg oddechowych*, zapalenie nosa i gardła | Bardzo często |
| | Zapalenie błony śluzowej nosa*, grypa* | Często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipoglikemia* | Często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy*, zawroty głowy* | Bardzo często |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego | Często |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA | Działania niepożądane | Częstość |
|--|--|----------------|
| | Niedrożność ucha | Niezbyt często |
| | Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa* | Bardzo często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Wodnisty katar*, niedrożność zatok, zaczerwienienie gardła, zaburzenia oddychania* | Często |
| | Świszczący oddech* | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka*, ból brzucha* | Bardzo często |
| | Nudności, ból w nadbrzuszu*, wzdęcia* | Często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększona aktywność aminotransferaz | Bardzo często |
| | Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej* | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka* | Bardzo często |
| | Trądzik*, świąd* | Często |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Zmiana guzkowata w piersi | Często |
| | Zapalenie piersi, ginekomastia, zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej, ból w obrębie brodawki sutkowej | Niezbyt często |
| Badania diagnostyczne | Obecność bakterii w płwocinie | Bardzo często |
| | Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi* | Często |
| | Zwiększone ciśnienie tętnicze* | Niezbyt często |

* działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z iwakaftorem.

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z poniższych badań były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w badaniu 445-102 (w analizie własnej: *Middleton 2019*):

- trwające 4-tygodnie, randomizowane, kontrolowane preparatem aktywnym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 107 pacjentów (badanie 445-103 – *Heijerman 2019*);
- trwające 96-tygodni, otwarte badanie bezpieczeństwa i skuteczności (badanie 445-105 – *Griese 2020*) z powtórным udziałem badanych z badań 445-102 (*Middleton 2019*) i 445-103 (*Heijerman 2019*), z analizą cząstkową przeprowadzoną u 510 pacjentów, w tym 271 pacjentów poddawanych trwającemu łącznie ≥ 48 tygodni leczeniu ELX/TEZ/IVA+IVA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W badaniu 445-102 (*Middleton 2019*) częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 lub $>3 \times$ GGN wynosiła odpowiednio 1,5%, 2,5% oraz 7,9% u pacjentów otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA oraz 1,0%, 1,5% i 5,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA i 4,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Żaden z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX nie przerwał leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz.

Epizody wysypki

W badaniu 445-102 (*Middleton 2019*) częstość występowania epizodów wysypki (tj. wysypki i wysypki świądowej) wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA i 6,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie epizodów wysypki było zasadniczo łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania epizodów wysypki z uwzględnieniem płci pacjentów wynosiła 5,8% u mężczyzn i 16,3% u kobiet w przypadku pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA oraz 4,8% u mężczyzn i 8,3% u kobiet w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA częstość występowania wysypki wynosiła 20,5% u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne i 13,6% u kobiet nie stosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej

W badaniu 445-102 (*Middleton 2019*) częstość występowania maksymalnej wartości aktywności kinazy fosfokreatynowej $>5 \times$ GGN wynosiła 10,4% u pacjentów ELX/TEZ/IVA+IVA i 5,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwowane przypadki zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej były zwykle przemijające i bezobjawowe, a wiele z nich poprzedzał wysiłek fizyczny. Żaden z pacjentów otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej.

Zwiększone ciśnienie tętnicze

W badaniu 445-102 (*Middleton 2019*) maksymalne zwiększenie, względem początku badania, średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA (wartości początkowe: 113 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 69 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego) oraz 0,9 mmHg i 0,5 mmHg u pacjentów otrzymujących placebo (wartości początkowe: 114 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 70 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego). Odsetek pacjentów, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość skurczowego ciśnienia tętniczego >140 mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego >90 mmHg wynosił odpowiednio 5,0% i 3,0% u pacjentów otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA oraz 3,5% i 3,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego ELX/TEZ/IVA+IVA pochodzą z ocen prowadzonych u 72 pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u młodzieży i u dorosłych pacjentów.

Inne szczególne grupy pacjentów

Z wyjątkiem związanych z płcią różnic w występowaniu wysypki profil bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, początkowej wartości ppFEV1 oraz regionów geograficznych.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Kaftrio®, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Przejrzano również 3 bazy danych zbierające informacje odnośnie do zdarzeń niepożądanych: EudraVigilance, VigAccess oraz FAERS. Opracowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wykonano z datą odcięcia 2 lutego 2021 roku.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do preparatu Kaftrio® (URPL 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono ulotkę dla preparatu Trikafta® (nazwa preparatu skojarzonego iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor na rynku amerykańskim), z ogólnymi uwagami dotyczącymi bezpieczeństwa leku – najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 5\%$, oraz z częstością wyższą względem grupy placebo w badaniach klinicznych $\geq 1\%$) były: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzrost aktywności ALT, zator nosa (ang. *nasal congestion*), wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, wzrost aktywności AST, nieżyt nosa (ang. *rhinorrhea*), katar (ang. *rhinitis*), grypa, zapalenie zatok oraz wzrost stężenia bilirubiny we krwi. Zalecono w niej także, aby wykonać badania parametrów wątroby (AST, ALT i bilirubina) przed rozpoczęciem leczenia tym produktem, a następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a później co rok. U pacjentów z chorobami wątroby i dróg żółciowych w wywiadzie lub podwyższonymi wynikami badań dotyczących wątroby konieczne może być rozważenie częstszego monitorowania. Podawanie leku powinno zostać przerwane w sytuacji stwierdzenia aktywności ALT lub AST $> 5 \times$ GGN bądź aktywności ALT lub AST $> 3 \times$ GGN połączonej ze stężeniem bilirubiny $> 2 \times$ GGN. Po ustąpieniu podwyższonej aktywności aminotransferaz trzeba rozważyć korzyści i ryzyka wznowienia omawianej terapii. Ponadto wskazano, że nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Trikafta® z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyna czy ziele dziurawca), gdyż wpływają one zmniejszająco na ekspozycję na iwakaftor i przypuszcza się, że w podobny sposób mogą one wpływać na eleksakaftor i tezakaftor. Zaznaczono

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

też, że u dzieci i młodzieży, które otrzymywały schematy leczenia z iwakaftorem zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy, dlatego też wskazane jest stosowanie badań wyjściowych i kontrolnych w tym zakresie w tej grupie wiekowej rozpoczynającej leczenie preparatem Trikafta® (FDA 2019).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) w podsumowaniu informacji dotyczących preparatu Kaftrio® podano, że najczęściej (u więcej niż 1/10 chorych) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, biegunka oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym infekcje nosa i gardła). Wysypka mogła się pojawić podczas leczenia i w niektórych przypadkach była ciężka (EMA 2021). Przejrzano również sprawozdania z komisji PRAC – nie odnaleziono w nich informacji odnośnie do potencjalnych sygnałów bezpieczeństwa dla preparatu Kaftrio® (PRAC 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 270 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Kaftrio® (dane do 30 stycznia 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii zdarzeń) należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 72; 26,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 58; 21,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 51; 18,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 40; 14,8%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 39, 14,4%) (*EudraVigilance* 2021).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 4817 chorych otrzymujących preparat Kaftrio®. Najwięcej zgłoszeń (5 najczęstszych kategorii) dotyczyło kategorii: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1290; 26,8%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1186; 24,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 960; 19,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 865; 18,0%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 843, 17,5%) (*VigiAccess* 2021).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 grudnia 2020 roku) odnotowano łącznie 5356 przypadków zdarzeń niepożądanych dotyczących preparatu Trikafta (nazwa preparatu zawierającego iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor stosowana na rynku amerykańskim), w tym 1431 (26,7%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 41 (0,8%) zgonów. Do najczęstszych (5 najczęstszych) kategorii zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Trikafta, należały: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1325; 24,7%), zaburzenia

żołądka i jelit (n = 1288; 24,0%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1195; 22,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 927; 17,3%), zaburzenia układu nerwowego (n = 893; 16,7%) (FDA 2020).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających preparat Kaftrio® w populacji chorych z mukowiscydozą w wieku > 11 lat, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „((elexacaftor OR VX-445) AND (tezacaftor OR VX-661) AND (ivacaftor OR VX-770)) OR kaftrio OR trikafta” i uzyskano odpowiednio 28 oraz 14 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono 2 lutego 2021 roku.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy, badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 11 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Badania w toku oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą.

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/cel | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja |
|-----------------------|--|---|--|
| NCT04038047 | A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (The PROMISE Study) | Metodyka: prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe Cel: ocena efektywności klinicznej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą w wieku ≥ 12 lat | Rozpoczęcie: 22 październik 2019 r. Zakończenie: 30 listopad 2022 r. Liczba uczestników: 490 Sponsor: David Nichols, MD, Cystic Fibrosis Foundation Status: badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów |
| NCT03506061 | iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations | Metodyka: jednoramienne badanie eksperymentalne Cel: ocena skuteczności leku Trikafta w poprawie parametrów czynności płuc oraz ocena odpowiedzi komórek iPS na terapię tym preparatem | Rozpoczęcie: 4 wrzesień 2019 r. Zakończenie: maj 2023 r. Liczba uczestników: 22 Sponsor: Emory University, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Status: trwa rekrutacja |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/cel | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja |
|--|--|--|---|
| NCT04105972 (EudraCT: 2019-001735-31) | A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del | Metodyka: badanie z randomizacją, w układzie równoległym, z poczwórnym zaślepieniem (uczestnicy, opiekunowie, lekarze, osoby oceniające punkty końcowe) Cel: ocena skuteczności terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA u chorych z populacji F/F, w porównaniu do terapii TEZ/IVA oraz IVA | Rozpoczęcie: 3 październik 2019 r. Zakończenie: 24 lipca 2020 r. Liczba uczestników: 176 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: zakończono, nie opublikowano wyników |
| NCT04545515 (EudraCT: 2020-001404-42) | A Phase 3b Open-Label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) | Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne Cel: długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą w wieku 6 lat lub starszych | Rozpoczęcie: styczeń 2021 r. Zakończenie: kwiecień 2023 r. Liczba uczestników: 108 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji |
| NCT04362761 (EudraCT: 2019-003455-11) | A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects | Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA | Rozpoczęcie: 4 maja 2020 r. Zakończenie: lipiec 2021 r. Liczba uczestników: 172 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, zakończono rekrutację |
| NCT04599465 (EudraCT: 2020-003170-44) | A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects With Abnormal Glucose Metabolism | Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne Cel: ocena wpływu terapii ELX/TEZ/IVA na tolerancję glukozy u chorych z mukowiscydozą i nieprawidłowym metabolizmem glukozy | Rozpoczęcie: styczeń 2021 r. Zakończenie: czerwiec 2022 r. (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: maj 2020 r.) Liczba uczestników: 60 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji |
| NCT04043806 (EudraCT: 2018-004652-38) | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis | Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA | Rozpoczęcie: 9 sierpnia 2019 r. Zakończenie: maj 2022 r. Liczba uczestników: 458 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, zakończono rekrutację |
| NCT04183790 (EudraCT: 2019-001827-11) | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination | Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne Cel: długoterminowa ocena skuteczności oraz | Rozpoczęcie: 17 luty 2020 r. Zakończenie: lipiec 2022 r. Liczba uczestników: 64 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/cel | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja |
|--|---|---|---|
| | Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older | bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA u chorych z mukowiscydozą w wieku 6 lat lub starszych | Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, zakończono rekrutację |
| NCT04058366 (EudraCT: 2019-000833-37) | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) | Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne Cel: długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA | Rozpoczęcie: 5 grudnia 2019 r. Zakończenie: sierpień 2022 r. Liczba uczestników: 251 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, zakończono rekrutację |
| NCT04058353 (EudraCT: 2018-002835-76) | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) | Metodyka: badanie z randomizacją, w układzie równoległym, z pozwórnym zaślepieniem (uczestnicy, opiekunowie, lekarze, osoby oceniające punkty końcowe) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz farmakodynamiki terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA, w porównaniu do terapii TEZ/IVA oraz IVA | Rozpoczęcie: 28 sierpnia 2019 r. Zakończenie: 12 czerwca 2020 r. Liczba uczestników: 271 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: zakończono, nie opublikowano wyników |
| NCT03525574 (EudraCT: 2018-000185-11) | A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation | Metodyka: badanie jednoramienne, eksperymentalne Cel: długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii ELX/TEZ/IVA | Rozpoczęcie: 9 października 2018 r. Zakończenie: styczeń 2023 r. Liczba uczestników: 507 Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated Status: badanie aktywne, zakończono rekrutację |

12 Podsumowanie wyników

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC u chorych z mukowiscydozą, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F) lub heterozygotyczni z mutacją F508del i z mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF): *Bailey 2020*, *Dagenais 2020*, *Gramegna 2020*, *Guerra 2020* i *Southern 2020*. W przeglądzie *Gramegna 2020* w ramach oceny różnych modulatorów CFTR podkreślono, że największe korzyści uzyskują chorzy z mukowiscydozą i genotypem F/MF i F/F, leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (szczególnie w analizie czynności płuc, oceny zaostrzeń płucnych, jak i poprawy objawów). W opracowaniu *Guerra 2020* wskazano, że dodanie eleksakaftoru do tezakafktoru i iwakaftoru skutkuje wyższą skutecznością kliniczną niż stosowanie samego tezakafktoru i iwakaftoru. W obu włączonych przeglądach systematycznych podkreślono akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno u pacjentów F/MF, jak i chorych F/F. W opracowaniu *Bailey 2020* podkreślono, że podczas terapii skojarzeniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC zarówno względem PBO+SoC w populacji F/MF, jak i względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F nastąpiło istotne zwiększenie BMI chorych z mukowiscydozą. Podobne wnioski poczyniono w kontekście masy ciała względem PBO+TEZ/IVA+SoC w populacji F/F. W przeglądzie *Dagenais 2020* wskazano, że istnieje konieczność zbierania danych i prowadzenia szerszej zakrojonych badań nad bezpieczeństwem modulatorów CRTR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, natomiast w opracowaniu *Southern 2020* zaznaczono, że potrójna terapia istotnie poprawiała jakość życia pacjentów i parametry spirometryczne zarówno względem placebo (populacja F/MF), jak i względem terapii dwulekowej (populacja F/F). Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy.

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC – populacja F/MF – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego eleksakaftor + tezakafktor + iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) w odniesieniu do terapii standardowej (PBO+SoC, z ang. *standard of care*) u pacjentów z mukowiscydozą, którzy byli heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji (MF) genu CFTR (populacja F/MF): *Middleton 2019* (publikacja *Middleton 2019* i

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakafktor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

donesienie konferencyjne *Fajac 2020*) i *Keating 2018* (publikacja *Keating 2018*). W badaniu *Keating 2018* uwzględniono także chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (populacja F/F, w której ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC porównywano z PBO+TEZ/IVA+SoC), jednak szczegółowe informacje o tej populacji, jak i wynikach w niej uzyskanych przedstawiono w osobnych rozdziałach. Łącznie w obu analizowanych badaniach uwzględniono 221 pacjentów, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (w próbie *Keating 2018* eleksakaftor mógł być podawany w dawce 50, 100 lub 200, ale w niniejszej analizie opisano tylko ostatnią z nich, jako zgodną z obecnie zalecanym dawkowaniem) oraz 215 chorych, którzy otrzymali PBO+SoC. W badaniu *Middleton 2019* maksymalny okres leczenia wynosił 24 tyg., a w próbie *Keating 2018* 4 tyg.

W sytuacji, gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy wyników obu uwzględnionych badań. Ponieważ dla próby *Middleton 2019* dla niektórych punktów końcowych były dostępne wyniki zarówno po 4 tyg., jak i 24 tyg. leczenia, w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono ilościową syntezę wyników po 4 tyg. w próbie *Middleton 2019* i po 29 dniach w próbie *Keating 2018* oraz po 24 tyg. z próby *Middleton 2019* i po 29 dniach z próby *Keating 2018*. Wyniki obu wykonanych metaanaliz, które przedstawiono poniżej, wskazują na podobne wnioski, bez względu na to, który okres obserwacji z badania *Middleton 2019* został wykorzystany. Ocena bezpieczeństwa obejmowała natomiast 4 tyg. w próbie *Keating 2018* i 24 tyg. w badaniu *Middleton 2019* (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia).

Dodatkowo zaprezentowano także wyniki fazy wydłużonej (24 tygodnie leczenia, publikacja *Griese 2020*), w której mogli wziąć udział chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie *Middleton 2019* oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu *Heijerman 2019*. W fazie OLE wzięło udział 399 chorych, którzy ukończyli próbę *Middleton 2019*. W przypadku wyników skuteczności tej fazy poniższe dane dotyczą tylko chorych z populacji F/MF, natomiast w ocenie bezpieczeństwa oraz dla częstości zaostrzeń płucnych ogółem na 100 pacjento-lat wyniki prezentują informacje dla obu analizowanych w fazie OLE populacji.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*) – domena oddechowa. W badaniu *Middleton 2019* po dodaniu ELX/TEZ/IVA+IVA do SoC odnotowano istotne zwiększenie punktacji w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R w 4 tyg.: MD = 20,1 pkt. (95% CI: 16,9; 23,2), $p < 0,001$, jak i w 24 tyg.: MD = 20,2 pkt. (95% CI: 17,5; 23,0), $p < 0,001$. Istotną poprawę, o 21,5 pkt. podczas

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC stwierdzono także w badaniu *Keating 2018*: MD = 21,50 pkt. (95% CI: 9,47, 33,53), p = 0,0005.

Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018*, zarówno dla okresu 4 tyg., jak i 24 tyg. z pierwszej próby wykazała, że bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC wynosi ponad 20 pkt. i jest to zmiana istotna statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, odpowiednio MD = 20,19 (95% CI: 17,14; 23,24), p < 0,0001 i MD = 20,26 (95% CI: 17,58; 22,95), p < 0,0001. Wszystkie opisane wyniki spełniły kryterium minimalnie istotnej poprawy klinicznej w postaci różnicy o wielkości co najmniej 4 pkt, a nawet przekroczyły ten próg 5-krotnie.

Efekt wykazany w badaniu *Middleton 2019* utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = 20,1 pkt. (95% CI: 17,6; 22,6) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1). W obu włączonych próbach stwierdzono istotną poprawę ppFEV1 w grupach ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu z PBO+SoC – w badaniu *Middleton 2019* po 4 tyg. wyniosła ona 13,8 p.p. (95% CI: 12,1, 15,4), p < 0,001, a po 24 tyg. – 14,3 p.p. (95% CI: 12,7, 15,8), p < 0,001, natomiast w próbie *Keating 2018* – 13,8 p.p. (95% CI: 9,01, 18,59), p < 0,0001. Wyniki analizy bezwzględnej zmiany ppFEV1 w 4 tygodniu wykonanej w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były zgodne z wynikami w populacji ogólnej.

Obie przeprowadzone metaanalizy wykazały, że zastosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do PBO+SoC wiąże się ze znamienym statystycznie i klinicznie, o około 14 p.p. zwiększeniem ppFEV1 – MD = 13,80 (95% CI: 12,24; 15,36), p < 0,0001 dla danych po 4 tyg. z badania *Middleton 2019* i MD = 14,25 (95% CI: 12,78; 15,73), p < 0,0001 dla danych po 24 tyg. z tej próby.

Efekt wykazany w badaniu *Middleton 2019* utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = 14,3 p.p. (95% CI: 12,9; 15,7) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] odsetka należnej wartości FEV1 (ppFEV1). Istotne różnice między analizowanymi grupami wykazała także ocena względnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 wykonana w próbie *Keating 2018* – MD = 25,90 p.p. (95% CI: 15,04; 36,76), p < 0,0001.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]. Na podstawie danych z próby *Keating 2018*, wartość FEV1 zwiększyła się znamienne w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej o 0,57 litra (95% CI: 0,36; 0,78), a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i wyniosła 28,71 p.p. (95% CI: 17,87; 39,55), $p < 0,0001$.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]. W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie FEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+SoC. Biorąc pod uwagę zmianę względną, wartość analizowanego parametru zwiększyła się znamienne, o prawie 29 p.p., w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej; MD = 28,71 p.p. (95% CI: 17,87; 39,55), $p < 0,0001$.

Zaostrzenia płucne - częstość. W badaniu *Middleton 2019* częstość zaostrzeń płucnych ogółem (w oparciu o liczbę zdarzeń) była znamienne, o 63% niższa podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, iloraz częstości wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,55), $p < 0,001$. Podobnie było w przypadku zaostrzeń płucnych prowadzących do hospitalizacji czy leczonych antybiotykami – ryzyko ich wystąpienia było istotnie, odpowiednio o 71% i 78% niższe dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Iloraz szans wyniósł odpowiednio 0,29 (95% CI: 0,14; 0,61) i 0,22 (95% CI: 0,11; 0,43).

Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zaostrzeń płucnych w 24 tygodniu wyniosło w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC 84,2% (95% CI: 78,3%; 88,6%), a w grupie PBO+SoC 62,9% (95% CI: 55,8%; 69,2%). Hazard względny wystąpienia zaostrzeń płucnych w okresie 24 tygodni wyniósł 0,34 (95% CI: 0,22; 0,52). W fazie OLE (*Griese 2020*) natomiast częstości zaostrzeń płucnych oszacowana dla 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła 0,30 (95% CI: 0,24; 0,39).

Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie). W obu analizowanych próbach odnaleziono informacje na temat liczby i odsetka chorych z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi – ich częstość była mniejsza w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej, ale tylko w próbie *Middleton 2019* obserwowane różnice były istotne statystycznie: RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), $p < 0,0001$. Także ryzyko

ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych było w badaniu *Middleton 2019* znamienne niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, RR = 0,33 (95% CI: 0,17; 0,64), p = 0,0009, NNT = 10 (95% CI: 6; 21).

Metaanaliza danych z obu prób wykazała, że podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+SoC ryzyko wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych było istotnie, o 55% niższe, RR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Biorąc pod uwagę częstość na 100 pacjento-lat w ramach oceny przeprowadzonej w fazie OLE (*Griese 2020*) odnotowano zmniejszenie częstości infekcyjnych zaostrzeń płucnych względem wartości uzyskanych w próbie *Middleton 2019* (odpowiednio 49,6 vs 64,9), natomiast w przypadku ciężkich infekcyjnych zaostrzeń wartości te były porównywalne (odpowiednio 12,2 vs 12,0).

Wskaźnik BMI. W badaniu *Middleton 2019* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika BMI w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC, o 1,04 kg/m², ponad 3-krotnie przekraczające próg istotności klinicznej. Wzrost wskaźnika BMI odniesionego do wieku także był znamienne statystycznie.

Efekt wykazany w badaniu podstawowym utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = 1,28 kg/m² (95% CI: 1,09; 1,46) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Masa ciała. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do SoC w badaniu *Middleton 2019* odnotowano znamienne zwiększenie masy ciała, o 2,9 kg (95% CI: 2,3; 3,4).

Stężenie jonów chlorkowych w pocie. W obu analizowanych próbach odnotowano istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+SoC – w badaniu *Middleton 2019* stężenie to zostało zredukowane o 41,2 mmol/l po 4 tyg. (95% CI: 38,5; 44,0), p < 0,001 i o 41,8 (95% CI: 39,4; 44,4), p < 0,001 po 24 tyg., natomiast w próbie *Keating 2018* o 36,9 mmol/l (95% CI: 27,37; 46,43), p < 0,0001.

Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – w obliczeniach z wykorzystaniem danych dla 4 tyg. z badania *Middleton 2019* różnica między grupami na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

wyniosła MD = -40,87 mmol/l (95% CI: -43,51; - 38,23), $p < 0,0001$, a dla danych po 24 tyg. z tej próby MD = -41,48 mmol/l (95% CI: -41,48; - 39,07), $p < 0,0001$.

Efekt wykazany w badaniu *Middleton 2019* utrzymywał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji, prowadzonej w ramach fazy wydłużonej (łącznie 48 tygodni obserwacji [*Griese 2020*]), gdzie MD = -49,0 mmol/l (95% CI: -51,6; -46,4) w grupie, która była leczona ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 48 tygodni.

Zestawienie tabelaryczne wyników, z uwzględnieniem kategorii i wagi punktów końcowych. Wyniki oceny skuteczności klinicznej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 91. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

| Punkt końcowy | Kategoria i waga wyniku | MCID | Okres obserwacji | Liczba badań | Wynik* (95% CI) |
|---|-------------------------------|---------------|------------------|--------------|--------------------------------------|
| Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | 4 pkt | 29 dni – 24 tyg. | 2 | MD = 20,26 (17,58; 22,95) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie fizyczne; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 12,5 (9,9; 15,0) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, vitalność; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 13,1 (10,5; 15,8) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie emocjonalne; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 3,4 (1,5; 5,2) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, obraz ciała; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 3,8 (1,2; 6,5) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, problemy żywieniowe; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 4,9 (2,6; 7,1) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, obciążenie terapią; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 6,8 (4,5; 9,2) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, postrzeganie stanu zdrowia; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 17,0 (14,1; 20,0) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, masa ciała; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 13,1 (8,3; 17,9) pkt |
| Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie układu pokarmowego; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 2,5 (-0,1; 5,1) |
| Jakość życia – CFQ-R, pełnienie ról społecznych; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 6,8 (4,6; 9,1) pkt |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Punkt końcowy | Kategoria i waga wyniku | MCID | Okres obserwacji | Liczba badań | Wynik* (95% CI) |
|--|--|-----------------------|---|--------------|---|
| Jakość życia – CFQ-R, funkcjonowanie społeczne; zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 5,9 (3,7; 8,0) pkt |
| ppFEV1, zmiana bezwzględna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono† | 29 dni – 24 tyg. | 2 | MD = 14,25 (12,78; 15,73) p.p. |
| ppFEV1, zmiana względna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono† | 29 dni | 1 | MD = 25,90 (15,04; 36,76) p.p. |
| FEV1, zmiana bezwzględna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono | 29 dni | 1 | MD = 0,57 (0,36; 0,78) l |
| FEV1, zmiana względna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono | 29 dni | 1 | MD = 28,71 (17,87; 39,55) p.p. |
| Zaostrzenia płucne, częstość – ogółem | Istotny klinicznie, krytyczny^^ | nie dotyczy | 24 tyg. | 1 | Iloraz częstości = 0,37 (0,25; 0,55) |
| Zaostrzenia płucne, częstość – prowadzące do hospitalizacji | Istotny klinicznie, krytyczny^^ | nie dotyczy | 24 tyg. | 1 | Iloraz częstości = 0,29 (0,14; 0,61) |
| Zaostrzenia płucne, częstość – leczone antybiotykami | Istotny klinicznie, krytyczny^^ | nie dotyczy | 24 tyg. | 1 | Iloraz częstości = 0,22 (0,11; 0,43) |
| Przeżycie wolne od zaostrzeń płucnych | Istotny klinicznie, krytyczny^^ | nie dotyczy | 24 tyg. | 1 | HR = 0,34 (0,22; 0,52) |
| Infekcyjne zaostrzenie płucne – ryzyko wystąpienia# | Istotny klinicznie, krytyczny^^ | n.d. | 4 – 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia) | 2 | RR = 0,45 (0,34; 0,61), NNT = 4 (3; 6) |
| BMI, zmiana bezwzględna – ogółem | Związany ze śmiertelnością††, ważny | 0,3 kg/m ² | 24 tyg. | 1 | MD = 1,04 (0,85; 1,23) kg/m² |
| BMI, zmiana bezwzględna – odniesiony do wieku (z score) | Związany ze śmiertelnością††, ważny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 0,30 (0,17; 0,43) |
| Masa ciała, zmiana bezwzględna | Związany ze śmiertelnością††, ważny | nie określono | 24 tyg. | 1 | MD = 2,9 (2,3; 3,4) |
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna | Związany z predyktorem śmiertelności###, ważny | nie określono | 29 dni – 24 tyg. | 2 | MD = -41,48 (-43,90; -39,07) mmol/l |

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (16/16) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2021);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

^^ zaostrzenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015; za: APD Kaftrio 2021);

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

- † wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019; za: APD Kaftrio 2021*);
- †† wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 11 na 16 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2021*);
- # punkt końcowy „infekcyjne zaostrzenie płucne” w badaniach klinicznych włączonych do analizy podlegał ocenie jako zdarzenie niepożądane;
- ## w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (*Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2021*)

Ogółem, w 24 na 25 parametrów skuteczności ocenionych w populacji F/MF wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w tym dla punktów końcowych istotnych klinicznie (jakość życia, zaostrzenia płucne) lub o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę (ppFEV1, FEV1, BMI, masa ciała). W przypadku wszystkich punktów końcowych, dla których określono MCID wynik przekraczał także zdefiniowany próg skuteczności klinicznej. Dla zmian w ppFEV1 nie określono MCID, ale różnica względnych, jak i bezwzględnych zmian względem wartości początkowej, w porównaniu do komparatora, przekraczała wartość uznawaną za świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności.

Bezpieczeństwo

Większość odnotowanych w badaniu *Middleton 2019* zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (33,2%) lub umiarkowany (50,5%) i ustąpiła w trakcie trwania próby. Podobnie było w przypadku badania *Keating 2018*, w którym AEs o łagodnym nasileniu stwierdzono u 54,5%, a o umiarkowanym u 33,3% pacjentów.

Biorąc pod uwagę dane z pojedynczych prób, tylko w badaniu *Middleton 2019* odnotowano istotne różnice między ELX/TEZ/IVA+IVA, a SoC – w pierwszej grupie ryzyko wystąpienia **AEs w stopniu umiarkowanym** było istotnie niższe, RR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,97), p = 0,0189, NNT = 9 (95% CI: 5; 49). W przypadku pozostałych kategorii ogólnych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek AEs, zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia czy AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważnych, odnotowane między grupami różnice nie były znamienne statystycznie.

Przeprowadzone metaanalizy danych z badań *Middleton 2019* i *Keating 2018* wykazały z kolei, że ryzyko wystąpienia **ciężkich AEs i zdarzeń o umiarkowanym nasileniu** jest istotnie, o odpowiednio 37% i 21% mniejsze podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu SoC, odpowiednio RR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,96), p = 0,0315, NNT = 13 (95% CI: 7; 152) i RR = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,94), p = 0,0078, NNT = 8 (95% CI: 5; 29).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Dla większości stwierdzonych AEs nie odnotowano istotnych różnic między terapią ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do leczenia SoC. W przypadku badania *Keating 2018* żadna z odnotowanych różnic między interwencjami nie była znamienne. Z kolei w próbie *Middleton 2019* istotnie rzadziej podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA występowały: **kaszel** (RR = 0,44 [95% CI: 0,31; 0,63], $p < 0,0001$, NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), **krwiopłucie** (RR = 0,39 [95% CI: 0,20; 0,76], $p = 0,0060$, NNT = 12 [95% CI: 8; 37]) oraz **zmęczenie** (RR = 0,45 [95% CI: 0,21; 0,96], $p = 0,0388$, NNT = 19 [95% CI: 10; 212]). Znamienne częstsze w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA było natomiast **zwiększenie aktywności aminotransferaz**, RR = 2,74 (95% CI: 1,25; 6,00), $p = 0,0120$, NNH = 15 (95% CI: 9, 55).

Przeprowadzone metaanalizy danych z obu prób wykazały natomiast, że ryzyko **krwiopłucia** oraz **zmęczenia** jest istotnie, odpowiednio o 59% i 64% niższe w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), $p = 0,0050$, NNT = 12 (95% CI: 8; 36) i RR = 0,36 (95% CI: 0,18; 0,74), $p = 0,0053$, NNT = 14 (95% CI: 8; 43). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, w których możliwe było wykonanie metaanaliz (zwiększona objętość płwociny, ból głowy, kaszel, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła oraz wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi), nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami.

W fazie wydłużonej (*Griese 2020*) co najmniej jedno AEs wystąpiło u 93,1% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15,8% pacjentów. Jak podali badacze, większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz były zbliżone do tych, które obserwowano w badaniach *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*. Cechowała je także podobna lub niższa częstość w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w porównaniu do pierwszego z tych badań. Do najczęściej odnotowanych AEs podczas fazy OLE należały: kaszel (44,3/100 pacjento-lat) i ból jamy ustnej i gardła (25,7/100 pacjento-lat). 7 (1,4%) chorych zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych – 4 z powodu AEs związanych z wątrobą, 1 z powodu depresji, 1 z uwagi na wysypkę oraz 1 w związku z wystąpieniem szumu w uszach i urazu.

Zestawienie tabelaryczne wyników. Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 92. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [#] | Liczba badań | Wynik* (95% CI) |
|--|-------------------------------|--------------|--|
| AEs, jakiegokolwiek | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 0,96 (0,92; 1,01) |
| AEs, ciężkie | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 0,63 (0,41; 0,96), NNT = 13 (7; 152) |
| AEs, prowadzące do zakończenia leczenia | 24 tyg. | 1 | RR = 4,98 (0,24; 102,99) |
| AEs, łagodne nasilenie | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 1,28 (0,97; 1,70) |
| AEs, umiarkowane nasilenie | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 0,79 (0,67; 0,94), NNT = 8 (5; 29) |
| AEs, 3 lub 4 stopień nasilenia (poważne) | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 1,14 (0,61; 2,13) |
| AEs, zagrażające życiu | 24 tyg. | 1 | RR = 0,33 (0,01; 8,09) |
| AEs, prowadzące do zgonu | 24 tyg. | 1 | zdarzenia nie wystąpiły |
| AEs jakiegokolwiek, z wyłączeniem zaostrzeń płucnych | 24 tyg. | 1 | RR = 1,00 (0,94; 1,05) |
| AEs ciężkie, z wyłączeniem zaostrzeń płucnych | 24 tyg. | 1 | RR = 1,24 (0,66; 2,33) |
| AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia | 4 tyg. | 1 | RR = 2,95 (0,15; 56,90) |
| Zgony | 4 tyg. | 1 | zdarzenia nie wystąpiły |
| Zwiększona objętość płwociny | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 1,01 (0,70; 1,48) |
| Ból głowy | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 1,11 (0,72; 1,72) |
| Kaszel | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 1,07 (0,13; 9,10) |
| Biegunka | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 1,65 (0,91; 2,99) |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 0,95 (0,57; 1,59) |
| Ból jamy ustnej i gardła | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 0,78 (0,46; 1,32) |
| Krwioplucie | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 0,41 (0,22; 0,76), NNT = 12 (8; 36) |
| Zmęczenie | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 0,36 (0,18; 0,74), NNT = 14 (8; 43) |
| Wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi | 4 – 24 tyg. | 2 | RR = 2,08 (0,99; 4,39) |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 24 tyg. | 1 | RR = 1,09 (0,63; 1,87) |
| Wysypka | 24 tyg. | 1 | RR = 1,68 (0,87; 3,25) |
| Zwiększenie aktywności aminotransferaz | 24 tyg. | 1 | RR = 2,74 (1,25; 6,00), NNH = 15 (9; 55) |
| Aktywność AST lub ALT > 3× GGN | 24 tyg. | 1 | RR = 1,45 (0,69; 3,04) |
| Aktywność AST lub ALT > 5× GGN | 24 tyg. | 1 | RR = 1,66 (0,40; 6,85) |
| Aktywność AST lub ALT > 8× GGN | 24 tyg. | 1 | RR = 1,49 (0,25; 8,84) |
| Aktywność AST lub ALT > 1× i ≤ 3× GGN | 4 tyg. | 1 | RR = 0,86 (0,30; 2,44) |
| Aktywność ALT > 1× i ≤ 3× GGN | 4 tyg. | 1 | RR = 0,38 (0,07; 1,97) |
| Aktywność AST > 1× i ≤ 3× GGN | 4 tyg. | 1 | RR = 1,71 (0,41; 7,20) |
| Stężenie bilirubiny całkowitej > 1× i ≤ 1,5× GGN | 4 tyg. | 1 | RR = 0,57 (0,04; 8,33) |
| Stężenie bilirubiny całkowitej > 3× i ≤ 10× GGN | 4 tyg. | 1 | RR = 1,77 (0,08; 40,40) |
| Gorączka | 4 tyg. | 1 | RR = 0,57 (0,04; 8,33) |
| Nudności | 4 tyg. | 1 | RR = 0,29 (0,03; 2,83) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [#] | Liczba badań | Wynik* (95% CI) |
|--|-------------------------------|--------------|-------------------------|
| Zatkanie nosa | 4 tyg. | 1 | RR = 0,57 (0,09; 3,55) |
| Wzrost aktywności AST | 4 tyg. | 1 | RR = 1,77 (0,08; 40,40) |
| Nieprawidłowe oddychanie (<i>respiration abnormal</i>) | 4 tyg. | 1 | RR = 1,77 (0,08; 40,40) |
| Wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>) | 4 tyg. | 1 | RR = 1,77 (0,08; 40,40) |
| Ciśnienie tętnicze krwi > 140 mmHg | 24 tyg. | 1 | RR = 1,42 (0,55; 3,66) |
| Ciśnienie tętnicze krwi > 140 mmHg i > 10 mmHg wzrost względem wartości wyjściowej | 24 tyg. | 1 | RR = 2,65 (0,71; 9,86) |
| Ciśnienie tętnicze krwi > 90 mmHg | 24 tyg. | 1 | RR = 0,85 (0,29; 2,49) |
| Ciśnienie tętnicze krwi > 90 mmHg i > 10 mmHg wzrost względem wartości wyjściowej | 24 tyg. | 1 | RR = 0,75 (0,17; 3,29) |
| ≥ 1 AE w postaci wzrostu ciśnienia tętniczego | 24 tyg. | 1 | RR = 0,50 (0,05; 5,44) |

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia;

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Ogółem, w 4 na 43 parametry bezpieczeństwa ocenione w populacji F/MF wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zastosowanie ocenianej terapii zmniejszyło ryzyko wystąpienia AEs, m.in. ciężkich AEs), a tylko w 1 parametrze – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zwiększona aktywność aminotransferaz). Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/F – porównanie pośrednie

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił odnalezienie 3 badań z randomizacją, w których oceniano trójlekową terapię skojarzoną eleksakaftorem + tezakaftorem + iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC) z terapią dwulekową tezakaftorem + iwakaftorem (PBO+TEZ/IVA+SoC), w populacji chorych na mukowiscydozę, będących homozygotami pod względem mutacji F508del genu CFTR (populacja F/F): *Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109*. Celem porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ze standardowym postępowaniem w mukowiscydozie (SoC) u homozygot F/F, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator TEZ/IVA+SoC, uwzględniając badania porównujące TEZ/IVA z SoC: *EVOLVE* (publikacja *Taylor-Cousar 2017*), *Donaldson 2018*, oraz *Schwarz 2020*. Wszystkie odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami RCT, z podwójnym zaślepieniem.

Ogółem, dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+IVA+SoC oceniano łącznie 163 vs 147 chorych, a dla porównania TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC – 315 vs 327 chorych. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się liczebnością pacjentów uwzględnionych w poszczególnych ramionach.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

W ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, które oceniane było przez 3 badania, uwzględniono 87 chorych w badaniu *VX18-445-109*, 55 chorych w próbie *Heijerman 2019*, i najmniej w próbie *Keating 2018* ($n = 28$). Natomiast w grupach kontrolnych liczebności wynosiły od 7 w *Keating 2018*, poprzez 52 w *Heijerman 2019*, do 88 w *VX18-445-109*. Zaznaczyć należy jednak, że dla tych punktów końcowych, gdzie było to możliwe wykonywano metaanalizę danych, co wzmacniało dostępne dowody. W przypadku badań oceniających terapię dwulekową w porównaniu do placebo również obserwowano duże zróżnicowanie liczebności pacjentów – dla ramienia PBO+TEZ/IVA+SoC od 248 w badaniu *EVOLVE*, poprzez 50 w badaniu *Schwarz 2020*, do 17 w badaniu *Donaldson 2018*, oraz dla ramienia PBO+SoC od 256 w próbie *EVOLVE*, przez 47 w badaniu *Schwarz 2020*, do 24 w próbie *Donaldson 2018* (grupa placebo licząca 14 osób nie była uwzględniana w ocenie skuteczności, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono obie grupy placebo).

Badania różniły się również okresem obserwacji, co wynikało głównie z różnicy w okresie leczenia – ogółem, pacjentów oceniano w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu. W badaniach oceniających terapię trójlekową leczenie trwało 4 tygodnie (w *Heijerman 2019* oraz *Keating 2018*) lub 24 tygodnie (w badaniu *VX18-445-109*), natomiast w badaniach po stronie terapii dwulekowej okres obserwacji wynosił 4 tygodnie (w próbie *Donaldson 2018*), 8 tygodni (w próbie *Schwarz 2020*) oraz 24 tygodnie (w próbie *EVOLVE*).

Włączone badania charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 4 lub 5 punktów w skali Jadad.

W ramach porównania pośredniego zaplanowano porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do standardowego postępowania (PBO+SoC), przez wspólny komparator PBO+TEZ/IVA+SoC. Wszystkie obliczenia w porównaniu pośrednim przeprowadzono prostą metodą Buchera, z uwagi na obecność jedynie dwóch porównywanych interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC oraz PBO+SoC), a także obecność tylko jednego wspólnego komparatora (TEZ/IVA+SoC – w grupie badań oceniających trójlekową terapię skojarzoną określane jako PBO+TEZ/IVA+SoC). Po stronie ocenianej interwencji dane pochodziły z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* oraz *VX18-445-109*, natomiast po stronie komparatora – z badań *Schwarz 2020*, *EVOLVE*, *Donaldson 2018*. W ocenie skuteczności klinicznej wybrano punkty końcowe najczęściej oceniane w badaniach populacji z mukowiscydozą: wydolność płuc – zmiany należnej wartości FEV1 (ppFEV1), stężenie jonów chlorkowych w pocie oraz ocenę jakości życia za pomocą domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R. Oceniono również zmiany wartości FEV1, wartość współczynnika BMI, a także częstość występowania ciężkich oraz infekcyjnych zaostrzeń płucnych. W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa

terapii uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz poszczególne AEs, dla których odnaleziono dane w ocenianych próbach klinicznych po stronie ocenianej interwencji oraz po stronie komparatora.

Dodatkowo zaprezentowano dane przedstawiające utrzymywanie się efektu w przedłużonym okresie leczenia dla badania *Heijerman 2019*, które pochodziły z fazy wydłużonej opisanej w publikacji *Griese 2020*. Mogli wziąć w niej udział chorzy z populacji F/MF, którzy ukończyli planowany okres leczenia (24 tygodnie) w próbie *Middleton 2019* oraz pacjenci z populacji F/F, którzy ukończyli zakładany okres terapii (4 tygodnie) w badaniu *Heijerman 2019*. W przypadku wyników skuteczności tej fazy poniższe dane dotyczą tylko chorych z populacji F/F, natomiast w ocenie bezpieczeństwa oraz dla częstości zaostrzeń płucnych ogółem na 100 pacjento-lat wyniki prezentują informacje dla obu analizowanych w fazie OLE populacji i są zamieszczone w opisie wyników dla populacji F/MF.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia - kwestionariusz CFQ-R – domena oddechowa, bezwzględna zmiana wyniku (próg istotności klinicznej wynosi 4 punkty):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 16,40 pkt. (95% CI: 13,11; 19,69), istotna statystycznie korzyść dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018*, *VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -5,1 pkt. (95% CI: -7,0; -3,2), wynik istotny statystycznie, istotny klinicznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 21,50 pkt. (95% CI: 17,70; 25,30), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie (próg istotności klinicznej przekroczony ponad 5-krotnie), na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);**
- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = 16,0 pkt. [95% CI: 12,1; 19,9]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 14,3 pkt. (95% CI: 12,9; 15,7) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni.

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1) (zmiana powyżej 10 p.p. oznacza terapię o bardzo wysokiej skuteczności klinicznej):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 10,16 p.p. (95% CI: 8,64; 11,67), wynik istotny statystycznie i wysoce istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -3,99 p.p. (95% CI: -4,81; -3,17), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 14,15 p.p. (95% CI: 12,43; 15,87);** wynik istotny statystycznie i wysoce istotny klinicznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);
- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = 10,4 p.p. [95% CI: 8,6; 12,2]) utrzymał się w dalszej 36-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 11,9 p.p. (95% CI: 9,3; 14,5) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 40 tygodni.

Wydolność płuc – względna zmiana [%] odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 17,80 p.p. (95% CI: 6,66; 28,94), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -6,82 p.p. (95% CI: -8,26; -5,38), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 24,62 p.p. (95% CI: 13,39; 35,85),** wynik istotny statystycznie, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Wydolność płuc – bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 0,46 litra (95% CI: 0,26; 0,66); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -0,14 litra (95% CI: -0,17; -0,11); $p < 0,0001$, wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);

- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 0,60 litra (95% CI: 0,40; 0,80), wynik istotny statystycznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Wydolność płuc – względna zmiana [%] wartości FEV1 [litry]:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 18,69 p.p. (95% CI: 8,46; 28,92); p = 0,0003, wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -6,64 p.p. (95% CI: -8,20; -5,08); p < 0,0001, wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 25,33 p.p. (95% CI: 14,98; 35,68), wynik istotny statystycznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,95 (95% CI: 0,06; 14,73), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Heijerman 2019*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,46 (95% CI: 0,93; 2,29), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,65 (95% CI: 0,04; 10,45), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

Infekcyjne zaostrzenia płucne:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55), NNT = 6 (95% CI: 4; 9) wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,30 (95% CI: 1,03; 1,63), NNH = 13 (95% CI: 7; 102), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,44), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), wynik istotny statystycznie** na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Wskaźnik BMI (próg istotności klinicznej wynosi 0,3 kg/m²):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = 0,60 kg/m² (95% CI: 0,41; 0,79), p < 0,0001, wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (wynik badania *Heijerman 2019*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = -0,06 kg/m² (95% CI: -0,19; 0,08), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = 0,66 kg/m² (95% CI: 0,43; 0,89), wynik istotny statystycznie i istotny klinicznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);
- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = 0,53 kg/m² [95% CI: 0,39; 0,66]) utrzymał się, a nawet znacząco zwiększył w dalszej 36-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła 1,30 kg/m² (95% CI: 0,95; 1,65) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 40 tygodni.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: MD = -44,30 mmol/l (95% CI: -48,86; -39,75), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: MD = 8,02 mmol/l (95% CI: 3,26; 12,77), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: MD = -52,32 mmol/l (95% CI: -58,91; -45,74), wynik istotny statystycznie**, na korzyść terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie);
- W publikacji przedstawiającej wyniki fazy OLE (*Griese 2020*) podkreślono, że efekt odnotowany po 4 tyg. leczenia w próbie *Heijerman 2019* (MD = -43,4 mmol/l [95% CI: -46,9; -40,0]) utrzymał się w dalszej 24-tygodniowej obserwacji – MD wyniosła -47,2 mmol/l (95% CI: -52,0; -42,5) w grupie chorych, którzy byli leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC łącznie przez 28 tygodni.

Zestawienie tabelaryczne wyników, z uwzględnieniem kategorii i wagi punktów końcowych Wyniki oceny skuteczności klinicznej ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie

obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 93. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją (metaanalizach – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

| Punkt końcowy | Kategoria i waga wyniku | MCID | Okres obserwacji | Liczba badań | Wynik* (95% CI) |
|--|---|-----------------------|--|--------------|---|
| Jakość życia (CFQ-R RD), zmiana bezwzględna | Istotny klinicznie, krytyczny | 4 pkt | Do 24 tyg. | 3 vs 1 | MD = 21,50 (17,70; 25,30) pkt |
| ppFEV1, zmiana bezwzględna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono† | Do 24 tyg. | 3 vs 2 | MD = 14,15 (12,43; 15,87) p.p. |
| ppFEV1, zmiana względna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono† | Do 24 tyg. | 1 vs 2 | MD = 24,62 (13,39; 35,85) p.p. |
| FEV1, zmiana bezwzględna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | MD = 0,60 (0,40; 0,80) l |
| FEV1, zmiana względna | Związany ze śmiertelnością**, krytyczny | nie określono | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | MD = 25,33 (14,98; 35,68) p.p. |
| Infekcyjne zaostrzenie płucne, ciężkie – ryzyko wystąpienia# | Istotny klinicznie, krytyczny^^ | n.d. | Do 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia) | 1 vs 3 | RR = 0,65 (0,04; 10,45) |
| Infekcyjne zaostrzenie płucne – ryzyko wystąpienia# | Istotny klinicznie, krytyczny^^ | n.d. | Do 24 tyg. (+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia) | 3 vs 3 | RR = 0,24 (0,13; 0,44), NNT = 4 (3; 6) |
| BMI, zmiana bezwzględna – ogółem | Związany ze śmiertelnością††, ważny | 0,3 kg/m ² | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | MD = 0,66 (0,43; 0,89) kg/m² |
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie, zmiana bezwzględna | Związany z predyktorem śmiertelności##, ważny | nie określono | Do 24 tyg. | 2 vs 2 | MD = -52,32 (-58,91;-45,74) mmol/l |

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

** wartość FEV1, w większości badań wyrażona jako odsetek wartości należnej (ppFEV1), stanowiła istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (16/16) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2021);

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

- ^^ zaostżenia płucne stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 8 na 10 badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015; za: APD Kaftrio 2021);
- + wartość MCID dla FEV1 nie została ustalona, jednak sukcesem u chorych z CF może być już utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub zahamowanie spadku tempa wartości spirometrycznych; wzrost wartości wskaźników spirometrycznych o 10 p.p. lub więcej świadczy o bardzo wysokiej skuteczności ocenianej terapii (Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019, za: APD Kaftrio 2021);
- ++ wskaźniki stanu odżywienia (BMI, masa ciała, wskaźnik z-score masy ciała dla wieku) stanowiły istotny statystycznie, niezależny predyktor śmiertelności/przeżywalności w 11 na 16 badań włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (Aaron 2015, Chamnan 2010, Fogarty 2012, Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, McKone 2006, Nkam 2017, Schechter 2020, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2021);
- # punkt końcowy „infekcyjne zaostżenia płucne” w badaniach klinicznych włączonych do analizy podlegał ocenie jako zdarzenie niepożądane;
- ## w metaanalizie badań klinicznych wykazano istotny związek obniżenia poziomu chlorków potu u chorych leczonych modulatorem CFTR z poprawą w zakresie parametru klinicznego stanowiącego silny predyktor śmiertelności – ppFEV1 (Fidler 2016; za: APD Kaftrio 2021)

Ogółem, w 8 na 9 parametrów skuteczności ocenionych w populacji F/F wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w tym dla punktów końcowych istotnych klinicznie (jakość życia, zaostżenia płucne) lub o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na mukowiscydozę (ppFEV1, FEV1, BMI). W przypadku wszystkich punktów końcowych, dla których określono MCID wynik przekraczał także zdefiniowany próg skuteczności klinicznej. Dla zmian w ppFEV1 nie określono MCID, ale różnica względnych, jak i bezwzględnych zmian względem wartości początkowej, w porównaniu do komparatora, przekraczała wartość uznawaną za świadczącą o bardzo wysokiej skuteczności.

Bezpieczeństwo

AEs ogółem:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,97 (95% CI: 0,87; 1,08), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), NNH = 15 (95% CI: 9; 41), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0,79; 1,01), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

AEs związane z leczeniem (*related or possibly related*):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,74), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania Heijerman 2019);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,09 (95% CI: 0,83; 1,43), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań Schwarz 2020, EVOLVE);

- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 1,15 (95% CI: 0,51; 2,62), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

Ciężkie (*serious*) AEs:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,96), NNT = 16 (95% CI: 9; 546), wynik istotny statystycznie na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018, VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,21), NNH = 17 (95% CI: 9; 140), wynik istotny statystycznie, na niekorzyść SoC (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,28 (95% CI: 0,11; 0,69), NNT = 9 (95% CI: 5; 24), wynik istotny statystycznie** na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (porównanie pośrednie).

Ciężkie AEs związane z leczeniem:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 2,84 (95% CI: 0,12; 68,17), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Heijerman 2019*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 3,19 (95% CI: 0,13; 76,36), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Schwarz 2020*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0, 01; 79,66), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,43 (95% CI: 0,07; 2,55), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Keating 2018, VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 0,75 (95% CI: 0,33; 1,71), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE, Donaldson 2018*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,57 (95% CI: 0,08; 4,06), wynik nieistotny statystycznie** (porównanie pośrednie).

AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,33 (95% CI: 0,02; 4,65), wynik nieistotny statystycznie (wynik badania *Keating 2018*);

- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 2,98 (95% CI: 0,81; 10,97), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 2,12), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

AEs o łagodnym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 1,11 (95% CI: 0,73; 1,71), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 0,90 (95% CI: 0,75; 1,09), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 1,23 (95% CI: 0,77; 1,97), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

AEs o umiarkowanym nasileniu:

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,89 (95% CI: 0,45; 1,75), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,20 (95% CI: 0,99; 1,46), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,74 (95% CI: 0,37; 1,49), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia - poważne (*severe*):

- ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC: RR = 0,80 (95% CI: 0,33; 1,94), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Heijerman 2019, Keating 2018* i *VX18-445-109*);
- PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC: RR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,07), wynik nieistotny statystycznie (metaanaliza badań *Schwarz 2020, EVOLVE*);
- **ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC: RR = 0,64 (95% CI: 0,23; 1,76), wynik nieistotny statystycznie (porównanie pośrednie).**

Wykonanie porównania pośredniego pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a PBO+SoC było możliwe dla oceny ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: utrudnione oddychanie (*respiration*

abnormal), kaszel, ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zwiększenie ilości plwociny, gorączka, krwiotłucie, ból jamy ustnej i gardła, zmęczenie, nudności, biegunka, nieżyt nosa, wysypka, zwiększona aktywność ALT (w zakresie $>3\times$ GGN do $\leq 5\times$ GGN), zwiększona aktywność AST (w zakresie $>3\times$ GGN do $\leq 5\times$ GGN oraz $>8\times$ GGN), zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej (w zakresie $>1,5\times$ GGN do $\leq 2\times$ GGN oraz $>2\times$ GGN do $\leq 3\times$ GGN). Wszystkie wykonane analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia wymienionych powyżej AEs u chorych otrzymujących terapię trójlekową ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w porównaniu do chorych otrzymujących standardowe leczenie objawowe (PBO+SoC).

Zestawienie tabelaryczne wyników Wyniki oceny bezpieczeństwa ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań klinicznych z randomizacją, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$); zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Tabela 94. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją (metaanalizach – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [#] | Liczba badań | Wynik* (95% CI) |
|---|-------------------------------|--------------|--|
| AEs, jakiegokolwiek | Do 24 tyg. | 3 vs 3 | RR = 0,89 (0,79; 1,01) |
| AEs o możliwym lub ustalonym związku z leczeniem | Do 24 tyg. | 1 vs 2 | RR = 1,15 (0,51; 2,62) |
| AEs, ciężkie | Do 24 tyg. | 3 vs 3 | RR = 0,28 (0,11; 0,69), NNT = 9 (5; 24) |
| AEs, ciężkie, związane z leczeniem | Do 8 tyg. | 1 vs 1 | RR = 0,89 (0,01; 79,66) |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | Do 24 tyg. | 2 vs 3 | RR = 0,57 (0,08; 4,06) |
| AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia | Do 24 tyg. | 1 vs 2 | RR = 0,11 (0,01; 2,12) |
| AEs, łagodne nasilenie | Do 24 tyg. | 2 vs 2 | RR = 1,23 (0,77; 1,97) |
| AEs, umiarkowane nasilenie | Do 24 tyg. | 2 vs 2 | RR = 0,74 (0,37; 1,49) |
| AEs, 3 lub 4 stopień nasilenia – poważne | Do 24 tyg. | 2 vs 2 | RR = 0,64 (0,23; 1,76) |
| Utrudnione oddychanie (<i>respiration abnormal</i>) | Do 24 tyg. | 1 vs 2 | RR = 2,15 (0,10; 44,22) |
| Kaszel | Do 24 tyg. | 3 vs 3 | RR = 0,88 (0,28; 2,75) |
| Ból głowy | Do 24 tyg. | 3 vs 3 | RR = 1,20 (0,66; 2,20) |
| Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła | Do 24 tyg. | 3 vs 3 | RR = 1,12 (0,55; 2,26) |
| Zwiększenie ilości plwociny | Do 24 tyg. | 2 vs 3 | RR = 1,18 (0,12; 11,17) |
| Gorączka | Do 24 tyg. | 1 vs 2 | RR = 0,87 (0,10; 7,47) |
| Krwiotłucie | Do 24 tyg. | 3 vs 2 | RR = 0,44 (0,16; 1,26) |
| Ból jamy ustnej i gardła | Do 24 tyg. | 3 vs 1 | RR = 1,39 (0,54; 3,54) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [#] | Liczba badań | Wynik* (95% CI) |
|--|-------------------------------|--------------|----------------------------|
| Zmęczenie | Do 24 tyg. | 1 vs 2 | RR = 1,67 (0,10; 29,34) |
| Nudności | Do 24 tyg. | 1 vs 3 | RR = 0,45 (0,03; 6,62) |
| Biegunka | Do 24 tyg. | 1 vs 3 | RR = 0,85 (0,27; 2,64) |
| Nieżyt nosa | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | RR = 0,56 (0,02; 13,84) |
| Wysypka | Do 24 tyg. | 2 vs 1 | RR = 1,02 (0,21; 4,82) |
| Zwiększona aktywność ALT >3× GGN do ≤5× GGN | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | RR = 0,27 (0,02; 4,44) |
| Zwiększona aktywność AST >3× GGN do ≤5× GGN | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | RR = 4,36 (0,17; 109,06) |
| Zwiększona aktywność AST >8× GGN | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | RR = 0,224 (0,003; 17,088) |
| Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | RR = 1,12 (0,04; 31,36) |
| Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN | Do 24 tyg. | 1 vs 1 | RR = 0,050 (0,002; 1,650) |

* jeżeli liczba badań >1 w kolumnie przedstawiono wynik metaanalizy;

+ dodatkowe 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia;

^ czcionką **bold** oznaczono wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$), zielone tło oznacza wynik na korzyść, a czerwone – na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

Ogółem, na 28 parametry bezpieczeństwa ocenione w populacji F/F, w żadnym z porównań nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych na niekorzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a 1 wynik był statystycznie istotny na korzyść ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (zastosowanie ocenianej terapii zmniejszyło ryzyko wystąpienia ciężkich AEs). Pozostałe oceniane różnice nie były statystycznie istotne.

Kaftrio® + Kalydeco® + SoC – rzeczywista praktyka kliniczna

W ramach oceny badań rzeczywistej praktyki klinicznej włączono 4 badania opisowe typu pretest/post-test prowadzone wśród chorych na mukowiscydozę w pojedynczych ośrodkach: prospektywne badanie *DiMango 2020* (wyniki w dwóch publikacjach *DiMango 2020* i *DiMango 2021*) i retrospektywne *Douglas 2020*, obydwa oceniające wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na objawy zatokowo-nosowe, oraz retrospektywne badanie prowadzone na podstawie amerykańskiego rejestru *CFFPR 2020* (opis w dokumencie *EPAR Kaftrio 2020*) i badanie *O'Shea 2020* oceniające skuteczność terapii trójlekowej ELX/TEZ/IVA+IVA u chorych na mukowiscydozę z zaawansowaną chorobą płuc. Badania prowadzone były w stosunkowo niedużej grupie chorych, 43 i 25 chorych w badaniach *DiMango 2020* i *Douglas 2020*, oraz 14 w *O'Shea 2020* (chorzy dodatkowo z zaawansowaną chorobą płuc). Wyjątkiem było badanie *CFFPR 2020*, w którym ocenie poddano 3195 chorych na mukowiscydozę, włączonych do amerykańskiego rejestru. W pierwszych trzech badaniach prezentowano dane zebrane przed wprowadzeniem terapii trójlekowej i porównywano je z wynikami uzyskiwanymi po rozpoczęciu leczenia – były to dane wprowadzane samodzielnie przez pacjentów (elektroniczne formularze oceny jakości życia, takie jak

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

SNOT-22 i CFQ-R) oraz dane pozyskane z rekordów medycznych danego szpitala. Z kolei w próbie *CFPPR 2020* dane pochodziły z rejestru *US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFPPR)* prowadzonego przez *US Cystic Fibrosis Foundation*, pozyskane na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Kaftrio przez Europejską Agencję ds. Leków i prezentowały ocenę skuteczności na podstawie pojedynczego ocenianego punktu końcowego – zmiany ppFEV1.

Skuteczność kliniczna

Jakość życia – domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R (na podstawie badania *DiMango 2020*).

- W populacji ogólnej uzyskano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę wyniku w domenie oddechowej o 22,7 pkt., $p = 0,0000002$;
- Poprawę obserwowano w obrębie każdej domeny;
- Wykazano również istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę wyniku domeny oddechowej w podgrupie chorych leczonych wcześniej modulatorami CFTR (poprawa o 24,7 pkt., $p = 0,00002$) oraz nie otrzymujących wcześniej modulatorów CFTR (poprawa o 20,5 pkt., $p = 0,001$).

Objawy zatokowo-nosowe na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22

- Istotna statystycznie i istotna klinicznie poprawa całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 o: -10,5 pkt., $p = 0,000003$ w badaniu *DiMango 2020*, -10,18 (95% CI: -16,78; -3,58), $p = 0,004$ w badaniu *Douglas 2020*;
- Poprawa wyniku we wszystkich domenach kwestionariusza, w badaniu *DiMango 2020* zmiany w każdej domenie istotne statystycznie, a dla objawów pozanosowych również istotne klinicznie, a w badaniu *Douglas 2020* zmiany istotne statystycznie w obrębie domen oceniających objawy nosowe, pozanosowe oraz ze strony ucha/twarzy;
- Wśród pacjentów nie stosujących wcześniej modulatorów CFTR uzyskano istotną statystycznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 o: -7,5, $p = 0,004$ w badaniu *DiMango 2020*, i -11,30 (95% CI: -21,45; -1,15), $p = 0,03$ w badaniu *Douglas 2020* (zmiana istotna klinicznie);
- Wśród pacjentów stosujących wcześniej modulatory CFTR uzyskano poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22: w badaniu *DiMango 2020* o 13,4, $p = 0,0003$ i była to zmiana

istotna statystycznie i istotna klinicznie, w badaniu *Douglas 2020* o 8,50 (95% CI: -17,39; 0,39), $p = 0,06$ (zmiana nieistotna statystycznie).

Wydolność płuc - parametry spirometryczne

- **Bezwzględna zmiana odsetka wartości należnej FEV1 (ppFEV1)** – stwierdzono istotną statystycznie poprawę z 65% do 76% wartości należnej, obliczona średnia zmiana wyniosła 11 p.p., $p = 0,0000005$ w badaniu *DiMango 2020*; w badaniu *CFPR 2020* w kohorcie F/M średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 10,9 (95% CI: 10,0; 11,8) p.p., a w kohorcie F/F średnia zmiana ppFEV1 wyniosła 9,0 (95% CI: 8,6; 9,3) p.p.; również w badaniu *O'Shea 2020*, w którym oceniano populację chorych w dużo cięższym stanie, uzyskano istotną statystycznie poprawę z 27,3% do 36,3% wartości należnej, obliczona średnia zmiana wyniosła 9 p.p., $p < 0,0001$; (wszystkie uzyskane wyniki są istotne klinicznie i świadczą o wysokiej skuteczności terapii);
- **Bezwzględna zmiana wartości FEV1 [litry]** – stwierdzono istotną statystycznie poprawę z 2,07 l (95% CI: 1,05; 3,09) do 2,61 l (95% CI: 2,28; 2,94), obliczona średnia zmiana wyniosła 0,54 l, $p = 0,0000005$ (*DiMango 2020*);

Infekcyjne zaostrzenia płucne wymagające hospitalizacji (na podstawie badania *O'Shea 2020*).

- Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 0,28/miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA do 0,04/miesiąc w trakcie leczenia, $p < 0,001$.

Współczynnik BMI

- Wykazano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę współczynnika BMI z 21,8 kg/m² do 22,7 kg/m², $p = 0,000002$ w badaniu *DiMango 2020*, i z 20,7 kg/m² do 22,1 kg/m², $p < 0,0001$ w *O'Shea 2020*.

Stężenie jonów chlorkowych w pocie (na podstawie badania *O'Shea 2020*).

- Wykazano istotną statystycznie poprawę stężenia jonów chlorkowych w pocie z 104,8 mmol/l do 53,6 mmol/l (poniżej wartości diagnostycznej dla mukowiscydozy), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

Jedynie w badaniu *O'Shea 2020* przedstawiono szczerkowe informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii. Leczenie było dobrze tolerowane. U jednego pacjenta (7,1%) stwierdzono zespół dystalnej niedrożności jelit, a u innego konieczne było czasowe wstrzymanie leczenia z powodu ostrego uszkodzenia nerek, niezwiązanego z badanym lekiem (7,1%). Autorzy podali, że nie odnotowano więcej zdarzeń niepożądanych.

13 Dyskusja

Mukowiscydoza (CF, z ang. *cystic fibrosis*) jest rzadko występującą, przewlekłą, obecnie nieuleczalną chorobą o podłożu genetycznym, w przebiegu której dochodzi do zaburzenia gospodarki jonów chloru, a w konsekwencji – zmniejszenia zawartości wody w wydzielinie komórek gruczołów zewnątrzwydzielniczych i zwiększenia gęstości oraz pozostałych parametrów wydzielanych śluzów (lepkość, pH). Zmiany te wpływają na możliwość oczyszczania śluzowo-rzęskowego, i najczęściej manifestują się objawami ze strony układu oddechowego – zwiększa się objętość wydzielanego przez komórki wyściełające drogi oddechowe śluzu, a jego usuwanie staje się utrudnione. Dodatkowo, zmienione środowisko sprzyja rozwojowi patogenów układu oddechowego. Zaburzenie przepływu powietrza prowadzi do niedodmy segmentów płuca i sprzyja powstawaniu rozstrzeń oraz torbieli. Objawy choroby dotyczą również innych narządów, w tym trzustki (rozwój stanu zapalnego i w konsekwencji włóknienie narządu i upośledzenie jego funkcji wydzielniczej, prowadzące do cukrzycy) oraz wątroby (stłuszczenie, w konsekwencji marskość), a także przewodu pokarmowego (lepka wydzielina w jelicie cienkim może wywołać bóle brzucha) i układu rozrodczego (np. zablokowanie światła nasieniowodów) (APD Kaftrio 2021). W przebiegu choroby dochodzi do licznych powikłań, zarówno ze strony układu oddechowego (np. niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna), jaki i powikłań pozapłucnych (np. cukrzyca, stłuszczenie i marskość wątroby, zaburzenia czynności nerek, ostre zapalenie trzustki), które w konsekwencji prowadzą do śmierci pacjenta (APD Kaftrio 2021).

Bezpośrednią przyczyną mukowiscydozy są mutacje genu *CFTR*, który odpowiada za wytwarzanie białka *CFTR*, które pełni funkcje kanału dla jonów chlorkowych. Obniżenie ekspresji tego białka, lub jego brak powoduje zaburzenia w przepływie jonów chlorku pomiędzy cytoplazmą komórki a środowiskiem zewnętrznym, ale również skutkuje napływem jonów sodu do cytoplazmy komórek, a w konsekwencji – gromadzeniem wody w komórkach i obserwowanym zagęszczeniem wydzielin (APD Kaftrio 2021). Wśród około 200 dotychczas zidentyfikowanych mutacji genu *CFTR* mających potencjał chorobotwórczy, najczęściej przyczyną choroby jest mutacja F508del (identyfikowana w około 62% przypadków zmutowanych alleli w Polsce), prowadząca do zaburzeń w procesach dojrzewania białka, a w konsekwencji do zmniejszenia jego ilości na błonie komórkowej (ChPL Kaftrio 2020, APD Kaftrio 2021). U około połowy pacjentów mutacja ta występuje w układzie homozygotycznym (populacja określana jako F/F), natomiast u 1/3 chorych ze stwierdzoną mutacją F508del mamy do czynienia z układem heterozygotycznym (populacja określana jako F/MF), gdzie w jednym z alleli dochodzi do innej mutacji tzw. mutacji minimalnej funkcji genu (która powoduje albo całkowity brak białka, lub produkowane białko nie odpowiada na

terapię korektorami jego funkcji: tezakaftorem, iwakaftorem lub ich kombinacją) (*APD Kaftrio 2021, Taylor-Cousar 2019*).

Mukowiscydoza jest chorobą stanowiącą obciążenie fizyczne i psychiczne nie tylko chorych, ale również ich opiekunów, co ma istotne konsekwencje społeczne. Chorzy z uwagi na częste infekcje i upośledzoną czynność płuc, a w dalszym etapie również na szereg powikłań wynikających z rozwoju choroby, wymagają stałej opieki. Intensywne reżimy terapeutyczne stosowane w przebiegu schorzenia (nebulizacje, inhalacje, inne techniki oczyszczania dróg oddechowych) zajmują dużą ilość czasu (około 2-3 godzin dziennie), a nieformalna opieka nad pacjentem wymaga od opiekuna poświęcenia przeciętnie 75 godzin tygodniowo. Uciążliwa opieka i związane z nią obciążenie psychiczne sprawia, że chorzy na mukowiscydozę oraz ich opiekunowie są około 2-3 razy bardziej narażeni na rozwój lęku i depresji, niż osoby w populacji ogólnej (*APD Kaftrio 2021*).

Obecnie mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną, a większość prowadzonych terapii skupia się na opamowaniu objawów i powikłań (terapia objawowa) pojawiających się w trakcie jej rozwoju. Ostatnim postępem w leczeniu tego schorzenia jest opracowanie modulatorów białka CFTR, które mają na celu poprawienie lub przywrócenie czynności tego kanału, a więc działają przyczynowo. Obecnie w Unii Europejskiej dopuszczonych do obrotu jest szereg produktów leczniczych zawierających modulatory białka CFTR: Kalydeco (iwakaftor), Orkambi (lumakaftor/iwakaftor), Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) i Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor); tylko terapie złożone (dwuskładnikowe i wnioskowana – trójskładnikowa) są zarejestrowane do stosowania w populacji F/F. W leczeniu chorych z populacji F/MF obecnie zarejestrowana jest tylko wnioskowana terapia trójskładnikowa, Kaftrio + Kalydeco. W Polsce jednak dostęp do tych terapii jest bardzo ograniczony – jedynym refundowanym w naszym kraju modulatorem białka CFTR jest (od listopada 2020 roku) lek Kalydeco (iwakaftor), który, stosowany w monoterapii, jest skuteczny jedynie u bardzo niewielkiej (ok. 10-osobowej) grupy pacjentów z rzadko występującymi mutacjami bramkującymi (*APD Kaftrio 2021*). Miarą skuteczności opieki nad chorymi na mukowiscydozę jest długość życia chorych. W Polsce wartość tego wskaźnika odbiega od wartości notowanych w krajach wysokorozwiniętych. Obecnie mediana wieku w chwili zgonu na mukowiscydozę w Polsce wynosi blisko 24 lata, podczas gdy np. w Kanadzie – blisko 39 lat; ponadto dane NFZ z lat 2000–2018 nie wskazują również na, obserwowany w tym okresie w innych krajach rozwiniętych, spadkowy trend w zakresie śmiertelności (*Sands 2019, Rachel 2020; za: APD Kaftrio 2021*). W polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę stanowi zatem refundacja terapii przyczynowej skutecznie poprawiającej parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc, częstość zaostrzeń

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

płucnych i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim przebiegiem choroby.

Odpowiedzią na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę może być wprowadzenie refundacji nowoczesnej terapii opartej na modulatorach CFTR, trójskładnikowej terapii lekami Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor). Wnioskowana terapia jest pierwszą trójskładnikową terapią modulującą funkcję białka CFTR, zawierającą nowy składnik – eleksakaftor, będący korektorem CFTR nowej generacji. Terapia ta może być stosowana z powodzeniem zarówno u chorych o genotypie F/F, jak i F/MF. Pierwszy raz wnioskowana terapia trójskładnikowa została dopuszczona do stosowania w październiku 2019 r. w USA. Z uwagi na ciężkość schorzenia i przewidywane, bardzo istotne korzyści z leczenia kombinacją eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor, decyzja FDA została wydana z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu terapii statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierociego. Status leku sierociego został wnioskowanej terapii także nadany, a po rejestracji – podtrzymany, w Unii Europejskiej (*APD Kaftrio 2021*).

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco w populacji chorych zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. F/F i F/MF, w związku z wnioskiem refundacyjnym dla tej terapii. Z uwagi na brak refundacji terapii przyczynowej, opartej na modulatorach CFTR w Polsce, zarówno w populacji F/F, jak i w populacji F/MF, jako właściwy komparator dla ocenianego, wnioskowanego leczenia wybrano standardowe postępowanie medyczne, tj. zindywidualizowane postępowanie obejmujące standardowe terapie stosowane w celu opanowania określonych objawów mukowiscydozy (SoC; *APD Kaftrio 2021*). Wnioskowana terapia będzie stosowana jednocześnie (jako dodana) z leczeniem standardowym.

W celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco we wnioskowanej populacji (chorzy na mukowiscydozę w wieku 12 lat lub więcej ze statusem homozygoty F/F lub heterozygoty F/MF), w porównaniu do standardowego postępowania (SoC) opracowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, którą następnie zaimplementowano w bazach piśmiennictwa medycznego PubMed, Embase i Cochrane. Strategia pozwoliła na szeroki przegląd badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących terapii Kaftrio + Kalydeco stosowanych w populacji chorych z mukowiscydozą. Wyszukiwanie w bazach bibliograficznych zostało uzupełnione, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi (*AOTMIT 2016*), o identyfikację potencjalnie niezidentyfikowanych badań w innych źródłach, m.in. uwzględniono dokumentację rejestracyjną udostępnianą przez EMA i rekomendacje refundacyjne

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

zidentyfikowane w ramach APD. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badania porównujące poszukiwaną terapię z SoC w populacji F/MF, natomiast badania przeprowadzone w populacji F/F obejmowały porównanie terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor wyłącznie z terapią dwuskładnikową tezakaftor/iwakaftor. W związku z tym, kryteria włączenia do analizy poszerzono o wiarygodne badania z randomizacją, porównujące terapię dwulekową tezakaftor/iwakaftor ze standardowym postępowaniem (SoC), w celu przeprowadzenia porównania pośredniego terapii Kaftrio + Kalydeco z SoC przez wspólny komparator – terapię dwulekową tezakaftor/iwakaftor. Porównanie pośrednie, choć posiada pewne ograniczenia, jest uzasadnionym postępowaniem przy braku badań umożliwiających bezpośrednio porównanie do właściwego komparatora, o ile populacje badań uwzględnionych w porównaniu są do siebie zbliżone pod względem charakterystyk demograficznych i klinicznych i przy braku istotnej heterogeniczności metodologicznej uwzględnianych badań. Zatem ocena efektywności klinicznej terapii Kaftrio + Kalydeco vs SoC w populacji F/MF została przeprowadzona na podstawie badań bezpośrednio oceniających to porównanie (*head-to-head*), natomiast w populacji F/F – na podstawie wyników porównania pośredniego. W analizie uwzględniono również badania bez grupy kontrolnej, w których oceniano praktyczną efektywność stosowania terapii trójlekowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor w rutynowej praktyce klinicznej, a także przeglądy systematyczne odpowiadające anali-zowanemu problemowi decyzyjnemu.

W ramach oceny terapii Kaftrio + Kalydeco vs SoC u chorych o genotypie F/MF uwzględniono dwa badania RCT, z czego jedno (*Middleton 2019*) było stosunkowo liczną ($n = 403$) próbą, z okresem obserwacji wynoszącym 24 tygodnie, natomiast drugie badanie (*Keating 2018*) było dużo mniejsze ($n = 31$) i oceniało leczenie stosowane w ciągu 4 tygodni (29 dni). Niemniej jednak, wyniki obu badań były spójne, a przeprowadzone metaanalizy w kilku wariantach (ocena w okresie 4 tygodni leczenia oraz ocena w najdłuższych dostępnych okresach leczenia z obu badań) w przypadku zdecydowanej większości punktów końcowych nie wskazywały na istotną, statystyczną heterogeniczność wyników. Wyniki metaanaliz z najdłuższych okresów leczenia obu badań (24 tygodnie w *Middleton 2019* oraz 4 tygodnie w *Keating 2018*) wskazywały na istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia (poprawa wyniku w domenie oddechowej CFQ-R o 20,26 punktów; MCID = 4 pkt), istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń płucnych (zmniejszenie częstości zaostrzeń o 63%), istotne statystycznie i klinicznie zwiększenie odsetka wartości należytą FEV1 (wzrost o 14,25 punktów procentowych; wynik świadczący o bardzo wysokiej skuteczności terapii) po dodaniu terapii przyczynowej Kaftrio + Kalydeco do standardowego leczenia objawowego; terapia ta pozytywnie wpływała również na zmiany wskaźnika BMI (istotny wzrost o 1,04 kg/m²; MCID = 0,3 kg/m²), co odzwierciedla poprawę (zahamowanie) procesu

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

wyniszczenia organizmu. Odnotowano ponadto istotne statystycznie obniżenie stężenia jonów chlorkowych w pocie (spadek o 42,48 mmol/l). Biorąc pod uwagę wartość wyjściową tego parametru w badanych grupach chorych o genotypie F/MF (w zakresie 102–104 mmol/l) wynik ten oznacza, przeciętnie, spadek wyniku testu potowego do wartości ok. 60 mmol/l, stanowiącej kryterium rozpoznania mukowiscydozy. Profil bezpieczeństwa ocenianego schematu terapii trójskładnikowej był bardzo dobry – w większości przypadków nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencji a grupą kontrolną SoC, a nieliczne różnice statystycznie istotne w znacznej większości przypadków wskazywały na zmniejszenie ryzyka danego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu terapii trójlekowej. Zasadniczo jedynym niepożądanym zdarzeniem odnotowywanym istotnie częściej po stronie terapii trójlekowej było zwiększenie aktywności aminotransferaz, natomiast takie objawy jak kaszel, krwioplucie oraz zmęczenie obserwowano istotnie rzadziej po zastosowaniu schematu Kaftrio + Kalydeco.

W porównaniu pośrednim, dzięki któremu możliwe było porównanie terapii trójlekowej z SoC w populacji chorych o genotypie F/F, po stronie ramienia Kaftrio + Kalydeco uwzględniono 3 badania z randomizacją (*Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109*); 3 badania RCT zostały uwzględnione również po stronie SoC (*EVOLVE, Donaldson 2018 i Schwarz 2020*). Podobnie jak w przypadku badań przeprowadzonych w populacji F/MF, również próby uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się liczebnością (od 28 do 504 chorych) oraz okresem leczenia (od 4 do 24 tygodni), ale metaanalizy danych z tych badań nie wskazywały na istotną, statystyczną heterogeniczność wyników w odniesieniu do zdecydowanej większości punktów końcowych. Podobnie jak miało to miejsce w populacji F/MF, terapia trójlekowa w porównaniu z SoC prowadziła do uzyskania istotnej statystycznie i klinicznie poprawy jakości życia (poprawa wyniku w domenie oddechowej CFQ-R o 21,5 punktu; MCID = 4 pkt), istotnego statystycznie i klinicznie zmniejszenia ryzyka zaostrzeń płucnych (zmniejszenie ryzyka wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia o 76%), istotnego statystycznie i klinicznie zwiększenia odsetka wartości należytnej FEV1 (wzrost o 14,15 punktów procentowych – wynik świadczący o bardzo wysokiej skuteczności terapii) po dodaniu terapii przyczynowej Kaftrio + Kalydeco do standardowego leczenia objawowego; także w subpopulacji F/F oceniana terapia pozytywnie wpływała na zmiany wskaźnika BMI (istotny wzrost o 0,66 kg/m²; MCID = 0,3 kg/m²). Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych określonych jako „ciężkie”, co prawdopodobnie wynika z faktu, że tak zdefiniowane zdarzenia praktycznie nie wystąpiły w badaniach oceniających terapię trójskładnikową (w badaniu *Heijerman 2019* – po jednej osobie w obu grupach). Odnotowano natomiast istotne statystycznie obniżenie stężenia jonów chlorkowych w pocie (spadek o 52,32 mmol/l). Biorąc pod uwagę wartość wyjściową tego parametru w badanych grupach chorych o genotypie F/F (w zakresie 89–103 mmol/l) wynik ten oznacza,

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

przeciętnie, spadek wyniku testu potowego poniżej wartości 60 mmol/l, stanowiącej kryterium rozpoznania mukowiscydozy. Profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej w populacji F/F nie odbiegał od profilu bezpieczeństwa standardowego leczenia objawowego – w żadnym z wykonanych porównań, zarówno dla ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, jak i poszczególnych AEs, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Korzystne efekty terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco obserwowano również w badaniach obserwacyjnych (bez grup kontrolnych, ocena *pre-post*), prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W dwóch takich badaniach uwzględnionych w analizie (*DiMango 2020*, *Douglas 2020*, uwzględniające odpowiednio 43 oraz 25 chorych) oceniano głównie wpływ terapii trójlekowej na objawy zatokowo-nosowe – w obu odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę wyniku skali SNOT-22, oceniającej takie objawy (zmniejszenie wyniku o odpowiednio 10,5 oraz 10,18 punktów). W badaniu *DiMango 2020* obserwowano również istotną (statystycznie oraz klinicznie) poprawę jakości życia ocenianej w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R (poprawa o 22,7 punktów), istotny statystycznie i klinicznie wzrost procenta należytnej wartości FEV1 (z 65% do 76%), oraz istotny (klinicznie i statystycznie) wzrost wskaźnika BMI (z 21,8 kg/m² do 22,7 kg/m²). W analizie uwzględniono również pracę *O’Shea 2020* – retrospektywne badanie oceniające skuteczność terapii trójlekowej u 14 chorych z zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV1<40%), umieszczonych na liście osób oczekujących na transplantację tego narządu. Pomimo uwzględnienia szczególnie obciążonej populacji i niewielkiej próby, także w tym badaniu odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę procentu należytnej wartości FEV1 (z 27,3% do 36,3%), istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę współczynnika BMI (z 20,7 kg/m² do 22,1 kg/m²), oraz istotne statystycznie zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie (ze 104,8 mmol/l do 53,6 mmol/l). Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 0,28/miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA do 0,04/miesiąc w trakcie leczenia. Wyniki tego badania wskazują na wysoce korzystny efekt terapeutyczny także w populacji chorych z bardziej zaawansowaną postacią choroby – grupy, która nie była wystarczająco reprezentowana w dużych badaniach klinicznych z randomizacją.

Doboru punktów końcowych do analizy klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMiT, biorąc pod uwagę najistotniejsze aspekty medyczne problemu zdrowotnego (tj. postępującą chorobę oskrzelowo-płucną i ryzyko niedożywienia związane z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki) oraz mechanizm przyczynowy choroby, adresowany przez wnioskowaną terapię – dysfunkcję transportu jonów chlorkowych. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT, analiza kliniczna oparta jest o punkty końcowe istotne

klinicznie (tj. o ocenę wpływu terapii na jakość życia i zaostrzenia płucne – wyniki związane z przebiegiem mukowiscydozy i bezpośrednio odczuwalne dla pacjentów) oraz inne punkty końcowe o wykazanym związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie. Istotnym ograniczeniem dostępnych badań, ale charakterystycznym dla badań terapii stosowanych w leczeniu mukowiscydozy (a także innych, wolno rozwijających się chorób przewlekłych), był brak oceny istotnego z punktu widzenia analiz HTA punktu końcowego – całkowitego przeżycia (czy też śmiertelności). W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego wykonano osobny przegląd badań poświęcony zasadności wykorzystania poszczególnych parametrów klinicznych jako wyników zastępczych oceny przeżycia, do którego włączono 19 dużych (N>1000) badań kohortowych, opartych na rejestrach pacjentów z mukowiscydozą. Wykazano, że wartość parametru FEV1, częstość zaostrzeń płucnych, wskaźniki stanu odżywienia (jak BMI) mają silny, dobrze udokumentowany i istotny statystycznie związek z przeżyciem/śmiertelnością chorych na mukowiscydozę. Z kolei stężenie jonów chlorkowych w pocie jest parametrem bezpośrednio związanym z mechanizmem przyczynowym choroby i jednocześnie – mechanizmem działania wnioskowanych leków, zwalidowanym jako właściwy punkt końcowy w ocenie tej grupy terapii w metaanalizie badań klinicznych, poprzez istotny związek z wartością ppFEV1 (*APD Kaftrio 2021*). Wnioski z przeprowadzonej walidacji potwierdza m.in. praktyka urzędów rejestracji leków (m.in. EMA i FDA), dopuszczających do stosowania u chorych na mukowiscydozę kolejne terapie, przyczynowe i objawowe, w oparciu o ocenę wpływu na w/w punkty końcowe.

Szczególne znaczenie dla oceny skuteczności terapii u chorych na mukowiscydozę ma ocena zmiany czynności płuc w ocenie spirometrycznej, wyrażona wartością natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). Jest to parametr rekomendowany jako główny, „istotny klinicznie” punkt końcowy w badaniach produktów leczniczych u chorych na mukowiscydozę w wytycznych EMA (za: *APD Aestimo 2021*). Jest to ponadto punkt końcowy odnoszący się do jednego z najważniejszych aspektów obrazu klinicznego choroby w klasycznej, ciężkiej postaci, tj. przewlekłych, postępujących zmian w układzie oddechowym – należy mieć na uwadze, że pomimo wieloukładowego charakteru tej choroby, niewydolność oddechowa stanowi główną przyczynę zgonu. Na niepodważalną wartość oceny spirometrycznej czynności płuc w ocenie nowych terapii mukowiscydozy zwracają uwagę, we wspólnym stanowisku, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc, Konsultant Krajowy ds. Chorób Płuc Dzieci a także eksperci Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i licznych organizacji pacjenckich (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*). W cytowanym stanowisku polscy eksperci podkreślają, że wszystkie badania kliniczne leków mających wpływ na stan układu oddechowego chorych na mukowiscydozę opierają się na pomiarach spirometrii. Jak wskazują eksperci, skuteczność obecnie stosowanych terapii, takich jak dornaza

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

alfa, sól hipertoniczna, czy antybiotyki wziewne (kolistyna, tobramycyna, aztreonam, lewofloksacyna, amikacyna) oceniano właśnie na podstawie wykazanej poprawy FEV1 (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*). W dużych ($N > 1000$), opartych na rejestrach pacjentów badaniach kohortowych stwierdzono, że już zmniejszenie wartości ppFEV1 o 1 punkt procentowy związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka/hazardu zgonu – o 3 do 7% (*Chamnan 2010, Corey 1996, McKone 2006, Keogh 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017; za: APD Kaftrio 2021*). Natomiast zmniejszenie ppFEV1 o 10 p.p.) związane było z istotnym statystycznie, ponad dwukrotnym zwiększeniem hazardu zgonu; HR = 2,45 (*Dasenbrook 2010; za: APD Kaftrio 2021*).

Wartość MCID dla zmiany parametru FEV1 u chorych na mukowiscydozę nie została dotychczas jednoznacznie ustalona. Jak jednak wskazują, w cytowanym wyżej stanowisku, polscy konsultanci krajowi i eksperci kliniczni, w przypadku mukowiscydozy za sukces terapeutyczny uznawane jest utrzymanie funkcji płuc na niezmiennym poziomie lub przynajmniej zahamowanie tempa spadku wartości spirometrycznych, a poprawa funkcji płuc wyrażona przez co najmniej 10% wzrost wartości wskaźników spirometrycznych świadczy o „wyjątkowo wysokiej skuteczności leku” (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*). Z przeprowadzonej analizy klinicznej wynika, że dodanie trójskładnikowej terapii lekami Kalydeco i Kaftrio do stosowanego obecnie standardowego leczenia objawowego, zarówno w populacji F/MF (metaanaliza badań z randomizacją), jak i F/F (porównanie pośrednie na podst. metaanaliz badań z randomizacją), pozwoli na uzyskanie poprawy ppFEV1 rzędu 14 p.p. po korekcie efektu placebo – co jest korzyścią bezprecedensową, większą od wykazanej nie tylko dla terapii objawowych, ale także od innych dotychczas zarejestrowanych terapii modulatorami CFTR (refundowany obecnie u chorych z mutacjami bramkującymi iwakaftor, uważany dotychczas za najskuteczniejszą terapię opartą na modulatorach CFTR, w populacji chorych reprezentatywnej dla obecnego programu lekowego związany jest z poprawą ppFEV1 w zakresie 10,0–13,7 p.p., w zależności od badania; *AWA Kalydeco 2019*). Tak duża poprawa FEV1 daje wiarygodne podstawy, na podstawie przytoczonych wyników przeprowadzonej walidacji, do oczekiwania istotnego zmniejszenia śmiertelności w docelowej populacji wnioskowanego programu w wyniku stosowania trójskładnikowej terapii przyczynowej. Co istotne, dostępne dowody naukowe pozwoliły także na potwierdzenie utrzymywania się opisywanego efektu terapii trójskładnikowej także po dłuższym czasie jej stosowania, niż w badaniach RCT (w horyzoncie czasowym 48 tyg. w populacji F/MF i 40 tyg. w populacji F/F) oraz na potwierdzenie możliwości uzyskania zbliżonej, znaczącej poprawy ppFEV1 w bardziej zróżnicowanej populacji chorych leczonych w rutynowej praktyce klinicznej (poprawa ppFEV1 w badaniach obserwacyjnych kształtowała się w zakresie 9–11 p.p.). Co więcej, przeprowadzony przegląd walidacyjny wykazał, że istotnymi, niezależnymi (od wpływu FEV1) predyktorami przeżycia

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

u chorych na mukowiscydozę są także inne parametry, w zakresie których wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii: częstość zaostrzeń płucnych i wskaźniki stanu odżywienia (*APD Kaftrio 2021*); co wzmacnia wnioski o wysoce prawdopodobnym, korzystnym wpływie terapii Kalydeco + Kaftrio na przeżywalność, pomimo braku bezpośredniej oceny tego punktu końcowego w dostępnych badaniach pierwotnych.

Ogółem, pula dowodów naukowych zgromadzonych w ramach prezentowanej analizy klinicznej cechuje się wysoką wiarygodnością zewnętrzną, tj. z dużą pewnością można oczekiwać uzyskania w polskiej praktyce klinicznej poprawy stanu chorych zbliżonej, do wykazanej w prezentowanych metaanalizach badań klinicznych i w badaniach obserwacyjnych. [REDACTED]

[REDACTED]. Niemniej, zgodnie z raportem dotyczącym polskiej populacji chorych, opracowanym pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, na niewydolność oddechową cierpi blisko 5% pacjentów, z czego część wymaga przeszczepienia płuc (*Sands 2019*). [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto, dla populacji chorych o gorszej wydolności płuc, tj. ppFEV1<40% dostępne było odrębne badanie obserwacyjne (*O'Shea 2020*), w którym potwierdzono, że z trójskładnikowa terapia modulatorami CFTR pozwala na uzyskanie bardzo zbliżonej, istotnej poprawy ppFEV1 (średnio 9 p.p.) także w tej grupie chorych, z wysoce zaawansowaną chorobą płuc, oczekujących na przeszczep. Co więcej, dużą grupę chorych, nieselekcjonowanych pod względem wartości ppFEV1, włączono do największego badania obserwacyjnego opartego na amerykańskim rejestrze (*CFPR 2020*) – obserwowana poprawa ppFEV1 była zbliżona do wykazanej w badaniach klinicznych (średnio 10,9 p.p. w kohorcie F/MF i 9,0 – w kohorcie F/F).

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich i (w większości przypadków) ciężkich, pozostaje także obszarem niezaspokojonych potrzeb w zakresie nowych, skutecznych terapii – co potwierdza fakt przyznania i podtrzymania statusu leku sierocego przez EMA dla wnioskowanej terapii lekami Kaftrio i Kalydeco, w oparciu o spełnienie wymienionych kryteriów (*APD Kaftrio 2021*). Do częstych ograniczeń badań prowadzonych w obszarze chorób rzadkich należy niska liczebność badanych prób, co wynika z trudności w rekrutacji nielicznych chorych do badań, przy jednoczesnym konkurowaniu równolegle prowadzonych badań klinicznych o pacjentów. W tym kontekście warto podkreślić, że dowody naukowe zgromadzone w ramach prezentowanej analizy klinicznej dla terapii Kaftrio + Kalydeco objęły populację pacjentów o łącznej liczebności co najmniej 3941 osób, w tym 2510 chorych o genotypie F/F i 1431 – F/MF (bez uwzględnienia badań PBO+TEZ/IVA+SOC vs SoC włączonych do porównania pośredniego; z uwagi na możliwe pokrywanie się populacji amerykańskich badań obserwacyjnych w sumarycznej liczbie pacjentów uwzględniono wyłącznie największe badanie *CFPR 2020*, z pominięciem badania *DiMango 2020*). Wnioskowana terapia została zatem, pomimo statusu sierocego, przebadana w dużej populacji pacjentów, zarówno w ramach badań klinicznych, jak i obserwacyjnych.

W rekomendacjach AOTMiT dotyczących innych terapii mukowiscydozy opartych na modulatorach CFTR (lekami Kalydeco i Orkambi) wskazywano na ograniczenie badań z randomizacją w postaci „braku możliwości oceny relatywnej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii względem wybranego komparatora”, ponieważ „w obu ramionach badania możliwe było leczenie objawowe, którego efekt mógł być odnotowany w wynikach” (*AOTMiT Kalydeco 2019*, *AOTMiT Orkambi 2019*). Zarzut taki nie ma zastosowania wobec prezentowanej analizy klinicznej efektywności terapii trójskładnikowej lekami Kaftrio i Kalydeco. Jak wykazano w APD, standardowa terapia ukierunkowana na opanowanie objawów jest aktualnie jedynym rodzajem terapii stosowanej u chorych na mukowiscydozę w Polsce, z uwagi na brak refundacji terapii przyczynowych, opartych na modulatorach CFTR, które mogłyby być zastosowane u chorych z mutacjami klasy I lub II – o genotypach F/F lub F/MF. Indywidualizowane leczenie objawowe stanowi zatem jedyny możliwy refundowany komparator dla wnioskowanej terapii. Wnioskowana terapia będzie rozpoczynana razem z dotychczas stosowanymi terapiami objawowymi. Oczekiwanie zmniejszenia intensywności przynajmniej części ze stosowanych terapii objawowych w toku leczenia skuteczną terapią przyczynową jest oczywiście uzasadnione, niemniej podstawą wniosków oceny efektywności klinicznej powinny być w pierwszym rzędzie badania, w których zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie leczonej nową terapią modulującą CFTR, prowadzono ustabilizowane leczenie objawowe – tylko takie postępowanie w badaniu umożliwia wiarygodne oszacowanie dodanego efektu nowej terapii, bez zakłócającego wpływu jednoczesnych zmian w zakresie leczenia objawowego. We włączonych do analizy

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

badaniach klinicznych zarówno w grupach leczonych ocenianą terapią, jak i w grupach kontrolnych, utrzymywano stabilne, rozpoczynane jeszcze przed włączeniem do badania, leczenie objawowe, tj. unikano wprowadzania istotnych zmian w ustalonym uprzednio schemacie podawania poszczególnych leków (zgoda na takie postępowanie stanowiła jeden z warunków włączenia do badania). Ponadto informacje dotyczące częstości stosowania poszczególnych terapii objawowych w porównywanych grupach opublikowano w ramach wyjściowej charakterystyki prób i można stwierdzić, że grupy badań klinicznych były pod tym względem właściwie zrównoważone. Dzięki temu z wysoką pewnością można stwierdzić, że różnice pomiędzy grupami interwencyjnymi i kontrolnymi wynikały właśnie z dodania trójskładnikowej terapii przyczynowej (a nie z różnic lub zmian w stosowanym równolegle leczeniu objawowym). Analogiczny warunek, tj. konieczność utrzymywania stabilnego schematu leczenia objawowego, nie był (z natury rzeczy) wprowadzany w badaniach obserwacyjnych, tj. w leczeniu terapią trójskładnikową w warunkach rutynowej praktyki klinicznej; mimo to wyniki badań obserwacyjnych wykazywały wysoką spójność z wynikami badań klinicznych, co wskazuje, że ewentualne zmiany w reżimie terapii objawowych, dokonywane w rutynowej praktyce, odpowiednio do stanu klinicznego indywidualnych pacjentów, nie powodują ograniczenia korzyści klinicznej ze stosowania wnioskowanej terapii przyczynowej. Całościowy, długofalowy wpływ wnioskowanej terapii na możliwość zmniejszenia intensywności reżimu terapeutycznego obecnie stosowanego u chorych z mukowiscydozą powinien być przedmiotem dalszych badań, prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej – co będzie możliwe po udostępnieniu wnioskowanej terapii, poprzez refundację, możliwie najszerszej grupie chorych.

14 Ograniczenia

Ograniczenia włączonych badań:

- Liczebność pacjentów w części badań włączonych do analizy była ograniczona; w szczególności w większości badań obserwacyjnych (*O'Shea 2020 – 14; Douglas 2020 – 25; DiMango 2020 – 43*). Mukowiscydoza należy jednak do chorób rzadkich, a ocena poszczególnych modulatorów CFTR musi być dodatkowo ograniczona do subpopulacji o określonym genotypie (co ma związek z mechanizmem działania tych leków – ukierunkowanych na korekcję lub wzmocnienie określonej nieprawidłowości procesu przezbłonowego transportu jonów chlorkowych za pomocą białka CFTR, charakterystycznych dla danej mutacji *CFTR*). Badania z randomizacją III fazy (*Middleton 2019* i *Heijerman 2019*) były przeprowadzone w próbach o stosunkowo wysokiej liczebności (odpowiednio 405 i 108 osób), ponadto zarówno w przypadku populacji M/F, jak i F/F możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań RCT, co pozwoliło na uzyskanie jeszcze większych prób i zwiększenie mocy statystycznej. Dostępne było również jedno badanie obserwacyjne, oparte na rejestrze pacjentów, w którym dokonano oceny jednego z najważniejszych punktów końcowych (ppFEV₁), przeprowadzone w bardzo dużej kohorcie chorych – 995 pacjentów o genotypie F/MF i 2200 o genotypie F/F.).
- W żadnym z badań włączonych do analizy nie oceniono wpływu terapii na przeżycie całkowite, co wynika z faktu, iż mukowiscydoza, jakkolwiek jest chorobą prowadzącą do przedwczesnej śmierci, jest jednak chorobą przewlekłą (przeżycia rzędu kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu lat); nie jest zatem możliwa ocena wpływu na przeżycie w szerokiej populacji chorych (nieograniczonej do najcięższych przypadków) w horyzoncie badań klinicznych, natomiast przeprowadzenie oceny wpływu wnioskowanej terapii na przeżycie na podstawie badań obserwacyjnych będzie możliwe po dłuższej obecności leku w praktyce klinicznej. Jednak większość analizowanych punktów końcowych. W szczególności wynik spirometrycznej oceny czynności płuc – ppFEV₁, zaostżenia płucne oraz wskaźniki stanu odżywienia [BMI czy masa ciała] wykazują dobrze udokumentowany, silny i istotnie statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (*Aaron 2015, Chamnan 2010, Corey 1996, Dasenbrook 2010, Fogarty 2012; Keogh 2019, Liou 2001, Liou 2020, Mayer-Hamblett 2002, McKone 2006, Nkam 2017, Rosenfeld 1997, Schechter 2020, Stanojevic 2019, Stephenson 2015, Stephenson 2017, Taylor-Robinson 2020; za: APD Kaftrio 2021*). Zatem wykazanie poprawy w zakresie wymienionych wyników pozwala na pośrednie

wnioskowanie o wysoce prawdopodobnym, korzystnym wpływie ocenianej terapii trójskładnikowej na przeżycie całkowite chorych na mukowiscydozę o genotypach F/MF lub F/F.

- W badaniu *Middleton 2019* wynik oceny głównego (I-rzędowego) punktu końcowego określono jako wynik analizy *interim*, jednak jak wyjaśnili badacze, z uwagi na szybszą niż oczekiwano rekrutację, możliwe było przeprowadzenie wspomnianej analizy w całej populacji badania, a nie, jak planowano, w subpopulacji chorych o wielkości co najmniej najwcześniej włączonych 140 pacjentów, posiadających wyniki oceny w 4 tygodniu – wynik analizy *interim* jest zatem w tym przypadku równoważny wynikowi analizy końcowej; nie są obecnie także dostępne końcowe wyniki przedłużonej fazy badań *Middleton 2019* i *Heijerman 2019* (publikacja *Griese 2020* opisuje wyniki analizy śródkresowej)
- W próbach *Middleton 2019*, *Heijerman 2019*, *VX18-445-109* i *Keating 2018* analizy skuteczności nie przeprowadzono w populacji ITT, tylko w populacji mITT, którą zdefiniowano jako chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej dawkę leku/placebo, jednak we wszystkich tych próbach co najmniej jedną dawkę leku otrzymało przynajmniej około 99% pacjentów.
- Większość wyników oceny jakości życia przeprowadzonej w badaniach *Middleton 2019* i *Heijerman 2019* pochodzi z doniesień konferencyjnych, a nie publikacji pełnotekstowych; jednak wyniki najważniejszego parametru jakości życia chorych na mukowiscydozę, tj. domeny oddechowej w kwestionariuszu CFQ-R, dla której wyznaczono wartość MCID, prezentowano w pełnotekstowych artykułach.
- W badaniach RCT oceniających efektywność kliniczną ELX/TEZ/IVA+IVA okres obserwacji był stosunkowo krótki – 4 lub 24 tygodnie – w stosunku do przewidywanego czasu trwania leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej; czas ten był jednak wystarczający na wykazanie istotnych statystycznie i klinicznie efektów terapii, ponieważ są one uzyskiwane, zwłaszcza poprawa czynności oddechowej i jakości życia, w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia. Ocenę utrzymywania się (już wykazanego w fazie RCT) efektu terapii po dłuższym czasie leczenia prowadzono jako kontynuację badań z randomizacją, w badaniu fazy wydłużonej, bez grupy kontrolnej i zaślepienia (*open-label extension*) *Griese 2020*. Przyjęcie takiego schematu badawczego jest uzasadnione zarówno ze względów etycznych (skuteczniejsze leczenie mogli otrzymać także pacjenci z grup kontrolnych), jak i metodologicznych (możliwość bardziej precyzyjnej oceny częstości zdarzeń niepożądanych, w dwukrotnie większej próbie chorych). Łącznie z fazą wydłużoną, ocena efektywności klinicznej terapii trójskładnikowej obejmowała zatem okres obserwacji 48 tyg. w populacji F/MF i 40 tyg. w populacji F/F.

- Do badania *Middleton 2019* zakwalifikowano pewien odsetek pacjentów niespełniających kryteriów włączenia w zakresie wyjściowej wartości ppFEV₁: 34 (8,4%) osoby z FEV₁ < 40% wartości należnej oraz 7 osób (1,7%) z FEV₁ > 90% wartości należnej (łącznie 10,2% populacji badania niespełniającej kryterium włączenia); podobnie było w przypadku próby *Heijerman 2019*, gdzie włączono 10 (9,3%) osób z FEV₁ < 40% wartości należnej. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], włączenie wspomnianych pacjentów nie stanowi istotnego ograniczenia wnioskowania (a nawet zwiększa wiarygodność zewnętrzną badań).
- W badaniach *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109* wszyscy pacjenci przechodzili okres wstępny (*run-in*), w którym byli poddawani terapii tezakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, wobec czego oszacowania zmian ocenianych parametrów względem wartości wyjściowych nie można bezpośrednio odnieść do polskiej praktyki klinicznej, w której pacjenci nie otrzymują żadnego leczenia przyczynowego; ograniczenie to działa jednak w kierunku konserwatywnym, tj. w kierunku niedoszacowania dodatkowej korzyści z terapii trójlekowej (pacjenci w Polsce, z uwagi na brak możliwości stosowania terapii modulatorami CFTR, będą startować z niższego poziomu wyjściowego, mają zatem szansę na uzyskanie większej korzyści z terapii trójskładnikowej, niż chorzy wcześniej otrzymujący terapię dwuskładnikową), ponadto różnica ta nie ma wpływu na różnice pomiędzy grupami (uwzględnione następnie w porównaniu pośrednim), ponieważ faza *run-in* była jednakowa dla obu grup w badaniu.
- Badanie *Keating 2018* było najmniej liczną próbą RCT włączoną do analizy, a ponadto w przeciwieństwie do pozostałych badań z randomizacją oceniających ELX/TEZ/IVA+IVA, uwzględniono w nim tylko dorosłych pacjentów, a nie chorych w wieku ≥ 12 lat – niemniej jego wyniki w zakresie ocenianych parametrów skuteczności były zbliżone do rezultatów z badań *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*.
- Badanie *VX18-445-109* nie zostało jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu – informacje dotyczące metodyki próby były jednak dostępne w rekomendacji agencji HAS (*HAS 2020*) oraz w rejestrach clinicaltrials.gov (*CT 2021*) oraz clinicaltrialsregister.eu (*CTREU 2021*), a wyniki zostały przeanalizowane i opisane w rekomendacji HAS, skąd zaczerpnięto je do niniejszej analizy (*HAS 2020*). Dokument wytworzony przez francuską agencję HTA można uznać za źródło o wysokiej wiarygodności, nieodbiegającej od wiarygodności pełnotekstowej publikacji w czasopiśmie naukowym.

- Wyniki dużego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej zaczerpnięto ze sprawozdania oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Kaftrio (EPAR Kaftrio 2020) – CFFPR 2020. Badanie przeprowadzono na danych ponad 3 tysięcy pacjentów z rejestru *US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR), zarządzanego przez *US Cystic Fibrosis Foundation*. Badanie to nie zostało opublikowane w czasopiśmie naukowym, ponieważ zostało przeprowadzone na potrzeby procesu rejestracyjnego w UE, a jego zakres był ograniczony (do jednego punktu końcowego – ppFEV1); niemniej dokument wytworzony przez Europejską Agencję Leków, z którego zaczerpnięto dane do analizy, podobnie jak źródłowy rejestr pacjentów, stanowi źródło o wysokiej wiarygodności.

Ograniczenia analizy:

- Interwencja stosowana w grupach kontrolnych badań *Heijerman 2019, VX18-445-109* i *Keating 2018*, populacji F/F, tj. terapia tezakaftor + iwakaftor, nie stanowi komparatora adekwatnego do warunków polskich, w których aktualnie nie ma refundacji leczenia przyczynowego modulatorami CFTR, stąd konieczne było przeprowadzenie w tej populacji porównania pośredniego (z samym leczeniem objawowym – SoC); wnioski z porównania pośredniego cechuje niższa wiarygodność niż porównania bezpośredniego (możliwego w populacji F/MF), należy jednak mieć na uwadze, że w populacji F/F w zakresie większości ocenianych punktów końcowych skuteczności bezpośrednio wykazano istotne statystycznie i klinicznie korzyści nad aktywną, dwuskładnikową terapią przyczynową (która wcześniej została zarejestrowana na podstawie przewagi nad samym leczeniem objawowym); ograniczenia pośredniego porównania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC dotyczą zatem precyzji przedstawionych oszacowań, a nie istotności statystycznej i klinicznej wykazanych różnic (zwłaszcza, że różnice wykazane w zakresie poprawy jakości życia w domenie oddechowej CFQ-R i w wartości BMI znacząco przekraczają predefiniowane wartości MCID; w odniesieniu do ppFEV1 wykazywane zmiany są na poziomie świadczącym, wg polskich konsultantów krajowych i ekspertów klinicznych, o „wyjątkowo wysokiej skuteczności” (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*)).
- Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się liczebnością pacjentów w poszczególnych ramionach. Do grup ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, uwzględnionych w 3 badaniach, zakwalifikowano 55 chorych w próbie *Heijerman 2019*, niemal połowę mniej w próbie *Keating 2018* (n = 28), a w badaniu *VX18-445-109* 87 chorych. Zaznaczyć należy jednak, że dla tych punktów

końcowych, gdzie było to możliwe wykonywano metaanalizę wyników i w przypadku większości punktów końcowych testy statystyczne nie wykazały istotnej heterogeniczności (co oznacza, że wyniki małych badań były spójne z wynikami dużych prób, a ewentualny błąd wynikający z niskiej liczebności niektórych badań nie ma wpływu na wyniki metaanalizy); w pozostałych badaniach porównujących terapię trójlekową z dwulekową, liczebności grup interwencji i kontrolnej były zbliżone). W przypadku badań oceniających terapię dwulekową w porównaniu do placebo również obserwowano duże zróżnicowanie liczebności pacjentów – dla ramienia TEZ/IVA od 248 w badaniu *EVOLVE*, do 17 w badaniu *Donaldson 2018* oraz dla ramienia PBO od 256 w próbie *EVOLVE* do 24 w próbie *Donaldson 2018* (grupa placebo licząca 14 osób nie była uwzględniana w ocenie skuteczności, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono obie grupy placebo). Niemniej jednak, podobnie jak w badaniach po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, w większości przypadków metaanaliza danych pozwalała uniknąć ryzyka wystąpienia błędu wynikającego z niskiej liczebności danej grupy – ograniczenie mogło powstać jedynie wtedy, gdy do porównania pośredniego wykorzystywano dane z pojedynczego badania o niskiej liczebności.

- Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się okresem obserwacji, co wynikało głównie z różnicy w okresie leczenia – ogółem, pacjentów poddawano analizie w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu. W badaniach *Heijerman 2019* oraz *Keating 2018* po stronie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC leczenie trwało 4 tygodnie, podobnie w próbie *Donaldson 2018*. Wśród badań oceniających terapię trójlekową najdłużej leczono pacjentów badania *VX18-445-109*, gdzie okres leczenia wynosił 24 tygodnie. Okresy leczenia w pozostałych badaniach po stronie terapii dwulekowej były nieco dłuższe: 8 tygodni w próbie *Schwarz 2020* oraz 24 tygodnie w próbie *EVOLVE* (należy zaznaczyć, że badanie to obejmowało największą liczebnie populację – ponad 500 pacjentów).
- Do części badań włączonych do analizy kwalifikowano wyłącznie dorosłych pacjentów (≥ 18 roku życia), co może ograniczać zewnętrzną wiarygodność analizy ([REDACTED] uczestniczyli w badaniach RCT o największych liczebnościach prób i stanowili 29% populacji (*Heijerman 2019*, *Middleton 2019*, *VX18-445-109*), a zatem mających największy wpływ na wyniki przeprowadzonych metaanaliz, a także w największym, obejmującym ponad 3000 pacjentów, badaniu obserwacyjnym (*CFPR 2020*), jednak w tym przypadku odsetek osób < 18 lat nie jest podany).
- W badaniach klinicznych z randomizacją (*Heijerman 2019*, *Middleton 2019*, *Keating 2018*, *VX18-445-109*) badane próby obejmowały pacjentów z wyjściową wartością FEV1 w zakresie 40–90%

wartości należnej – [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto, zgodnie z raportem dotyczącym polskiej populacji chorych, opracowanym pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, na niewydolność oddechową cierpi blisko 5% pacjentów, z czego część wymaga przeszczepienia płuc (*Sands 2019*). Wobec tego populacja badań z randomizacją jest reprezentatywna dla większości docelowej populacji wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, dla populacji chorych o gorszej wydolności płuc, tj. ppFEV1<40% dostępne było odrębne badanie obserwacyjne (*O'Shea 2020*).

- W dwóch badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w USA – *DiMango 2020* i *Douglas 2020*, uwzględniano populację pacjentów nieco szerszą od zdefiniowanej w PICOS pod względem genotypów – pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del (poza chorymi o genotypach F/F i F/MF badania mogły obejmować także pacjentów z genotypami F/G i F/RF, co wynika z szerszej rejestracji wnioskowanej terapii trójskładnikowej w USA niż w Unii Europejskiej); badania te miały jednak populacje o niewielkich liczebnościach (odpowiednio 43 i 25 chorych), wobec czego udział pewnej liczby pacjentów spoza zdefiniowanej grupy docelowej analizy nie wnosi istotnej niepewności do uzyskanych wyników i wniosków.
- Nie ma obecnie zgodności pomiędzy urzędami rejestracji leków i agencjami HTA co do wartości MCID dla poprawy parametru ppFEV1, w związku z czym w ramach APD przeprowadzono szczegółową analizę dotyczącą zaleceń poszczególnych gremiów naukowych w tym zakresie; w wyniku przeglądu walidacyjnego, opartego na dużych badaniach rejestrowych stwierdzono, że nawet najmniejsza zmiana wartości ppFEV1, o jeden punkt procentowy, u pacjenta z mukowiscydozą związana jest z istotną statystycznie poprawą (+1 p.p.) lub pogorszeniem (-1 p.p.) całkowitego przeżycia (zmiana ryzyka zgonu o 3-7%); a pogorszenie ppFEV1 o 10 p.p. związane jest z ponad dwukrotnym wzrostem ryzyka zgonu; zalecenia opracowane w ramach dyskusji grup eksperckich, zorganizowanych przez EMA sugerują przyjęcie MCID odpowiadającą wielkości średniego rocznego spadku FEV1 u chorych (1,5-6,3% wg różnych źródeł); natomiast agencje NICE i PBAC wartości MCID dla zmiany FEV1 określały na poziomie, odpowiednio, ≥ 5 i $\geq 10\%$ (*APD Kaftrio 2021*). Natomiast Z kolei we wspólnym stanowisku polskich konsultantów

krajowych i ekspertów klinicznych wartość poprawy ppFEV1 o 10 p.p. jest określona jako świadcząca o „wyjątkowo wysokiej skuteczności leku” (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019*). Poprawa ppFEV1 wykazana dla wnioskowanej terapii Kaftrio + Kalydeco wykazana w metaanalizie badań z randomizacją (populacja F/MF), jak i w porównaniu pośrednim opartym na metaanalizach badań z randomizacją (populacja F/F) wynosi 14 p.p., zatem wskazuje na wyjątkowo wysoką skuteczność terapii. Niepewność co do wartości MCID, biorąc pod uwagę tak dużą wielkość efektu ocenianej terapii (przekraczającą zarówno wartości MCID proponowane przez poszczególne agencje HTA, jak i wartość określoną przez polskich ekspertów jako świadcząca o wysokiej skuteczności), nie wpływa na zmianę wniosków, wobec czego nie stanowi istotnego ograniczenia analizy klinicznej.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

15 Wnioski

Mukowiscydoza jest rzadką, przewlekłą, nieuleczalną chorobą o podłożu genetycznym, która w związku z licznymi powikłaniami i zaburzeniami wielonarządowymi, prowadzi do znacznego upośledzenia funkcjonowania chorych i przedwczesnego zgonu – najczęściej w wyniku niewydolności oddechowej. Przewlekły charakter schorzenia oraz obecność uciążliwych objawów wymagających nieustannej opieki osób trzecich sprawiają, że niesie ona bardzo duże obciążenie psychiczne i fizyczne zarówno dla chorych, jak również ich opiekunów, co ma także istotne konsekwencje społeczne. Miarą skuteczności opieki nad chorymi na mukowiscydozę jest długość życia chorych. W Polsce wartość tego wskaźnika odbiega od wartości notowanych w krajach wysokorozwiniętych: obecnie mediana wieku w chwili zgonu wynosi blisko 24 lata, dla porównania w Kanadzie – blisko 39 lat, niższy jest też odsetek pacjentów dożywających wieku dorosłego.

Całkowite wyleczenie mukowiscydozy nie jest obecnie możliwe, leczenie obejmuje postępowanie ukierunkowane na kontrolę objawów i powikłań (leczenie standardowe – objawowe) oraz terapie modulatorami CFTR ukierunkowanymi na przyczynę choroby, tj. uszkodzenie czynności białka CFTR. Pierwszą terapię przyczynową modulatorem CFTR (iwakaftor) dopuszczono do stosowania w Unii Europejskiej w 2012 r., dla wąskiej grupy chorych z mutacjami bramkowania. Jest to obecnie jedyna terapia przyczynowa, udostępniona dla polskich chorych na mukowiscydozę – po 8 latach od rejestracji. Z uwagi na rzadkość genotypów kwalifikujących do jej zastosowania może z niej skorzystać jedynie ok. 10 pacjentów rocznie, obecny program leczenia przyczynowego nie może zatem zaspokoić w wystarczającym stopniu istniejących potrzeb klinicznych. [REDACTED]

[REDACTED]. Obecność wymienionych mutacji najczęściej wiąże się z klasyczną, ciężką postacią mukowiscydozy, charakteryzującą się przewlekłymi, postępującymi zmianami w układzie oddechowym, niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki powodującą niedożywienie oraz wysokim stężeniem jonów sodowych i chlorkowych w pocie. Dla pacjentów o genotypie F/F opracowano już trzy terapie modulatorami CFTR (lumakaftor/iwakaftor, tezakaftor/iwakaftor oraz najnowszą, wnioskowaną – eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor), z czego żadna nie jest refundowana. Dla chorych o genotypie F/MF wnioskowana terapia trójskładnikowa eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor stanowi pierwszą i jedyną możliwość leczenia przyczynowego mukowiscydozy.

Oceniana terapia złożona lekami Kaftrio i Kalydeco (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) jest pierwszą trójskładnikową terapią modulującą funkcję białka CFTR, zawierającą nowy składnik – eleksakaftor, będący korektorem CFTR nowej generacji. Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, teza-kaftoru (korektorów CFTR) i iwakaftoru (wzmacniacza CFTR) jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych. Z uwagi na ciężkość schorzenia i przewidywane, wysoce istotne korzyści z leczenia kombinacją eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor, decyzja rejestracyjna FDA została wydana z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu terapii statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierociego. Status leku sierociego został wnioskowanej terapii także nadany, a po rejestracji – podtrzymany, w Unii Europejskiej.

Dostępne dowody naukowe wysokiej jakości (metaanalizy badań z randomizacją i porównanie pośrednie oparte na metaanalizach badań z randomizacją) wskazują na wysoką skuteczność terapii Kaftrio + Kalydeco (prowadzonej jednocześnie ze standardowym leczeniem objawowym) w porównaniu do standardowego leczenia objawowego, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, zarówno w populacji F/F, jak i F/MF. Wykazano całościową poprawę stanu klinicznego pacjentów, zarówno w odniesieniu do parametrów stanowiących punkty końcowe „istotne klinicznie” zgodnie z wytycznymi AOTMIT, tj. poprawy jakości życia (wynik w domenie oddechowej kwestionariusza CFQ-R, >MCID) i zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych, jak również w zakresie wiarygodnych, istotnych predyktorów śmiertelności – poprawy czynności płuc wyrażonej zwiększeniem wartości ppFEV1 (o wielkość świadcząca o wysokiej efektywności klinicznej) i poprawy stanu odżywienia wyrażonej wzrostem BMI (>MCID). Stosowanie terapii trójskładnikowej prowadziło ponadto do istotnego obniżenia stężenia jonów chlorkowych w pocie – do wartości zbliżonych lub niższych od wartości diagnostycznej dla mukowiscydozy (tj. 60 mmol/l). Uzyskanie opisanych efektów klinicznych zostało wiarygodnie wykazane w badaniach z randomizacją, a badania typu *extension* wykazały stabilne utrzymywanie się uzyskanych korzyści w dłuższym okresie trwania terapii (jak również szybkie uzyskanie analogicznych korzyści po rozpoczęciu wnioskowanej terapii u pacjentów w grupach kontrolnych). Nie obserwowano natomiast tendencji do słabnięcia efektu terapii po dłuższym jej stosowaniu. Wyniki bardzo zbliżone do wykazanych w badaniach klinicznych uzyskano w badaniach obserwacyjnych – w rutynowej praktyce klinicznej, w bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów, m.in. u chorych z zaawansowaną chorobą płuc, oczekujących na przeszczep tego organu.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Populacja wnioskowanego programu obejmuje stosunkowo niewielką (choroba rzadka) grupę ciężko chorych, młodych osób, obciążonych ciężką i nieuleczalną chorobą o dramatycznym wpływie na jakość i długość życia. Doświadczenia innych krajów rozwiniętych pokazują jednocześnie, że znaczący postęp w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia tej grupy chorych, poprzez poprawę opieki medycznej, jest możliwy. Wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco pozwala na uzyskanie przełomowych wyników w terapii mukowiscydozy, nie tylko na tle standardowego leczenia objawowego, ale i wcześniej zarejestrowanych terapii modulatorami CFTR. Wykazany całościowy, istotny statystycznie i klinicznie wpływ terapii trójskładnikowej na jakość życia oraz parametry kliniczne o powszechnie uznawanym, istotnym wpływie na śmiertelność uzasadnia wniosek, że refundacja wnioskowanego programu pozwoli zarówno na złagodzenie objawów i poprawę codziennego funkcjonowania chorych, ale także przyczyni się do poprawy niekorzystnego wskaźnika śmiertelności polskich chorych na tle innych krajów.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16 Załączniki

16.1 Kaftrio® + Kalydeco® + SoC vs Placebo + IVA + TEZ + SoC; populacja homozygot F/F – porównanie bezpośrednie

16.1.1 Skuteczność kliniczna

Szczegółowe informacje na temat metodyki, charakterystyk populacji oraz definicji punktów końcowych z badań zestawiających ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (*Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109*) zamieszczono w rozdziale opisującym porównanie pośrednie.

16.1.1.1 Jakość życia – CFQ-R, domena oddechowa

Tabela poniżej zawiera informacje na temat oceny w CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji badań *Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109*. Zwiększenie wyniku w ocenie kwestionariusza CFQ-R w domenie oddechowej oznacza mniejszy wpływ objawów na jakość życia chorych, czyli jej poprawę. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla domeny oddechowej wynosi 4 punkty (*APD Kaftrio 2021*).

Tabela 95. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania *Heijerman 2019, Keating 2018 i VX-445-109*.

| Badanie | Okres obserwacji | Ocena w CFQ-R – domena oddechowa (SD, 95% CI), średnia bezwzględna zmiana [pkt] | | MD (95% CI), p | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 29 dni vs 24 tyg.), p* |
|---|------------------|---|--------------------------|--|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | | |
| Populacja F/F | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> (N = 55 vs N = 52) | 4 tyg. | 16,0 ^{^^} (14,43*, 12,1; 19,9) | -1,4 (14,37*, -5,4; 2,6) | 17,4 (11,8; 23,0), p < 0,0001^{^@} | 16,40 (13,11; 19,69), p < 0,0001[@] Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,9098, I ² = 0,0% |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7)** | 29 dni | 20,7 (18,33*, 12,5; 29,0) | 5,2 (18,78*, -9,5; 19,9) | MD = 15,50 (-0,47; 31,47), p = 0,0571* [@] | |
| <i>VX18-445-109</i> (N = 87 vs N = 88) | 24 tyg. | 17,1 (13,99*, 14,1; 20,1) | 1,2 (14,07*, -1,7; 4,2) | 15,9 (11,7; 20,1), p < 0,0001^{^@} | |

[^] dane pochodzące z badania – w próbie *Heijerman 2019* różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

^{^^} wartość przekroczyła 4-punktową poprawę, która jest uznawana za minimalnie istotną klinicznie różnicę u chorych z mukowiscydozą i chorobą stabilną;

[@] MCID dla ocenianego punktu końcowego wynosi 4 pkt.; próg MCID został przekroczony;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

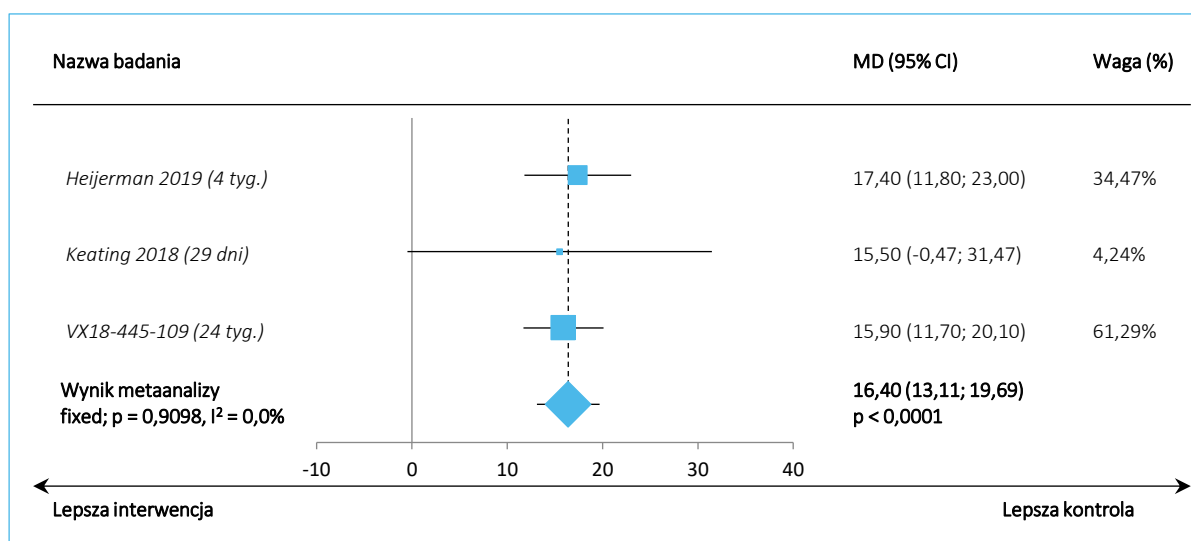
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

** w suplemencie do publikacji *Keating 2018* podano dodatkowo informacje na temat zmiany w CFQ-R w obrębie domeny oddechowej skorygowanej o wyjściową wartość CFQ-R, która wyniosła 20,7 (SE: 2,5, 95% CI: 15,4; 26,0) w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 4,4 (SE: 4,7; 95% CI: -5,3; 14,1) w grupie PBO+TEZ/IVA+SoC, obliczona MD przez autorów raportu wyniosła 16,30 (95% CI 5,86; 26,74), $p = 0,0022$.

W próbach *Heijerman 2019* i *VX18-445-109* odnotowano, że podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do PBO+TEZ/IVA+SoC nastąpiła znamienna poprawa punktacji oceniającej sprawność oddechową w ramach CFQ-R, odpowiednio MD = 17,4 pkt. (95% CI: 11,8; 23,0), $p < 0,0001$ i MD = 15,9 pkt. (95% CI: 11,7; 20,1), $p < 0,0001$. Podobną zmianę odnotowano także w próbie *Keating 2018*, ale nie była ona istotna statystycznie. Jednak metaanaliza wszystkich uwzględnionych prób wykazała, że terapia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC poprawia istotnie, o 16,4 punktu ocenę w obrębie domeny oddechowej CFQ-R w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = 16,40 pkt. (95% CI: 13,11; 19,69), $p < 0,0001$ – rezultat ten spełnił kryterium minimalnie istotnej poprawy klinicznej w postaci różnicy o wielkości co najmniej 4 pkt. Jej wynik przedstawiono graficznie na kolejnym wykresie.

Wykres 53. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX-445-109*.



16.1.1.2 Jakość życia – CFQ-R, pozostałe domeny

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Majoor 2020* przedstawiono bardziej szczegółowe informacje na temat oceny jakości życia w populacji F/F z badania *Heijerman 2019*. Pozyskane dane zebrano w kolejnej tabeli – istotną poprawę podczas stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do terapii PBO+TEZ/IVA+SoC stwierdzono dla oceny funkcjonowania fizycznego, witalności, problemów z żywieniem, postrzegania zdrowia, masy ciała, ról społecznych oraz funkcjonowania społecznego.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 96. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Heijerman 2019*.

| Badanie | Domena | MD (95% CI), p ^{^^} , ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC [pkt] |
|-----------------------------------|---|---|
| Populacja F/F | | |
| <i>Middleton 2019[^]</i> | Funkcjonowanie fizyczne | 11,8 (6,5; 17,0) |
| | Witalność (<i>Vitality</i>) | 12,5 (6,0; 19,0) |
| | Funkcjonowanie emocjonalne | 1,8 (-1,4; 5,1) |
| | Obraz ciała | 2,4 (-1,7; 6,6) |
| | Problemy żywieniowe | 6,8 (1,3; 12,4) |
| | Obciążenie terapią (<i>Treatment Burden</i>) | 3,4 (-2,0; 8,7) |
| | Postrzeganie stanu zdrowia | 9,5 (3,6; 15,4) |
| | Masa ciała | 12,5 (4,1; 20,9) |
| | Funkcjonowanie układ pokarmowego (<i>Digestion</i>) | 0,9 (-5,1; 6,9) |
| | Pełnienie ról społecznych | 6,0 (1,1; 10,9) |
| | Funkcjonowanie społeczne | 5,4 (1,2; 9,6) |

[^] dane pochodzące z badania (doniesienie konferencyjne *Majoor 2020*);

^{^^} pogrubione wyniki były istotne statystycznie (p < 0,05).

16.1.1.3 Wydolność płuc – odsetek należnej wartości FEV1 (ppFEV1) [p.p.]

16.1.1.3.1 Bezwzględna zmiana

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat bezwzględnej zmiany procenta wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji uwzględnionych badań dotyczących populacji F/F. Parametr ten ma wykazany, bardzo dobrze udokumentowany, silny i istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla ppFEV1 wynosi 10 p.p. (*APD Kaftrio 2021*).

Tabela 97. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania *Heijerman 2019, Keating 2018 i VX-445-109*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 (SD, 95% CI) [p.p.] | | MD (95% CI), p | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 29 dni vs 24 tyg.), p* |
|---|------------------|---|------------------------|---|--|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | | |
| Populacja F/F | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> (N = 55 vs N = 52) | 4 tyg. | 10,4 (6,66*, 8,6; 12,2) | 0,4 (6,65*, -1,4; 2,3) | 10,0 (7,4; 12,6), p < 0,0001 [^] @ | <u>10,16 (8,64; 11,67),</u> p < 0,0001 [@] |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana ppFEV1 (SD, 95% CI) [p.p.] | | MD (95% CI), p | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 29 dni vs 24 tyg.), p* |
|---|------------------|---|------------------------|--|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7) | 29 dni | 11,0 (6,87*, 7,9; 14,0)^^^ | 0,4 (7,41*, -5,4; 6,2) | MD = 10,60 (4,37; 16,83), p = 0,0008*[@] | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,9825, I ² = 0,0% |
| <i>VX18-445-109</i> (N = 86 vs N = 87) | 24 tyg. | 11,2 (6,49*, 9,8; 12,6) | 1,0 (6,53*, -0,4; 2,4) | 10,2 (8,2; 12,1), p < 0,0001^{^@} | |

[^] dane pochodzące z badania – w próbie *Heijerman 2019* różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

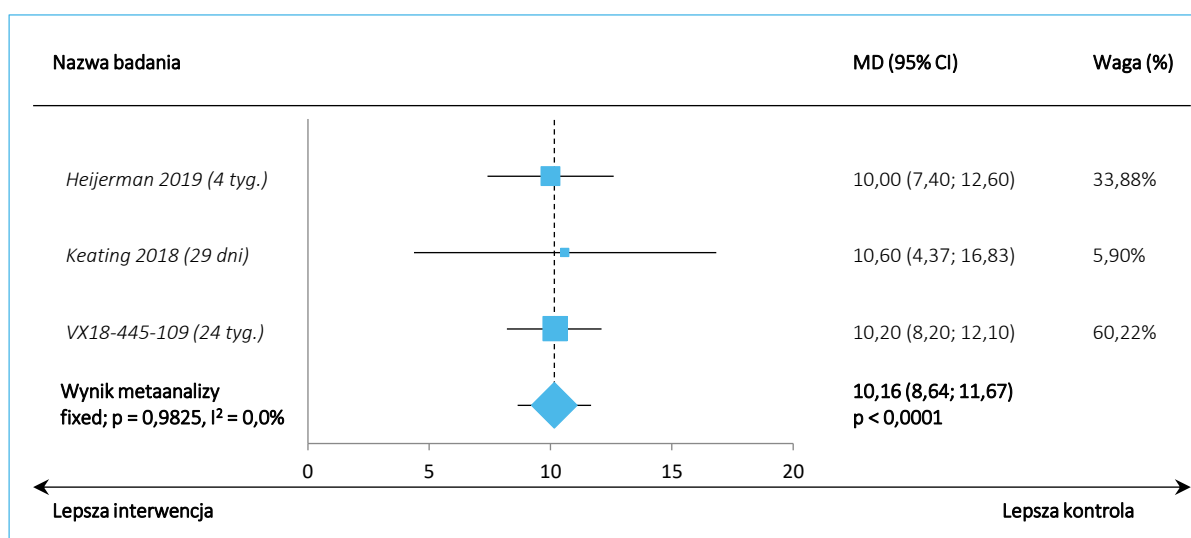
^{^^} zmiana istotna względem wyjściowej wartości; badacze podali dodatkowo, że poprawa ppFEV1 była odnotowana podczas pierwszej oceny 15 dnia i utrzymała się do dnia 29;

[@] MCID dla ocenianego punktu końcowego wynosi 10 p.p.; próg MCID został przekroczony;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich analizowanych badaniach odnotowano istotnie, o 10,0 p.p. w próbie *Heijerman 2019*, o 10,6 p.p. w badaniu *Keating 2018* i o 10,2 p.p. w próbie *VX18-445-109*, większą poprawę ppFEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC, odpowiednio MD = 10,0 p.p. (95% CI: 7,4; 12,6), p < 0,0001, MD = 10,60 p.p. (95% CI: 4,37; 16,83), p = 0,0008 i MD = 10,2 p.p. (95% CI: 8,2; 12,1), p < 0,0001. Istotny wpływ ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ma poprawę ppFEV1 wykazała także metaanaliza danych uwzględnionych badań – MD = 10,16 p.p. (95% CI: 8,64; 11,67), p < 0,0001. Wynik przeprowadzonej metaanalizy zaprezentowano graficznie na wykresie poniżej. Wszystkie wyniki spełniły kryterium istotności klinicznej w postaci różnicy o wielkości co najmniej 10 p.p.

Wykres 54. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX-445-109*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Dodatkowo w próbie *Middleton 2019* przedstawiono analizę bezwzględnej zmiany ppFEV1 w 4 tygodniu w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne. Analiza ta była zgodna z wynikami w populacji ogólnej i wskazywała na znamienne poprawę ppFEV1 u chorych otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do pacjentów z grupy PBO+TEZ/IVA+SoC. Jej wyniki zamieszczono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 98. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Heijerman 2019*.

| Badanie | Podgrupa | Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC) | MD (95% CI)^ [p.p.] |
|-----------------------------------|---|---|---------------------|
| <i>Heijerman 2019^a</i> | Ogółem | 53 vs 49 | 10,0 (7,4; 12,6) |
| | ≥ 12 do < 18 lat w momencie skryningu | 15 vs 11 | 14,7 (9,0; 20,4) |
| | ≥ 18 lat w momencie skryningu | 38 vs 38 | 8,4 (5,6; 11,2) |
| | < 70% wyjściowego ppFEV1 | 35 vs 37 | 11,2 (8,0; 14,4) |
| | ≥ 70% wyjściowego ppFEV1 | 18 vs 12 | 6,3 (2,3; 10,4) |
| | Mężczyźni | 23 vs 23 | 7,5 (4,1; 10,9) |
| | Kobiety | 30 vs 26 | 12,0 (8,1; 15,8) |
| | Północna Ameryka | 33 vs 32 | 10,8 (7,3; 14,2) |
| | Europa | 20 vs 17 | 8,7 (4,4; 13,0) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnych antybiotyków | 33 vs 28 | 10,6 (7,3; 14,0) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnych antybiotyków | 20 vs 21 | 9,5 (5,3; 13,6) |
| | Wcześniejsze stosowanie dornazy alfa | 49 vs 45 | 9,7 (7,1; 12,3) |
| | Brak wcześniejszego stosowania dornazy alfa | 4 vs 4 | 17,0 (4,3; 29,8) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela | 52 vs 44 | 9,8 (7,3; 12,3) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela | 1 vs 5 | 31,7 (13,5; 49,9) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnego hipertonicznego roztworu soli | 36 vs 38 | 9,2 (6,1; 12,2) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnego hipertonicznego roztworu soli | 17 vs 11 | 10,5 (5,4; 15,7) |
| | Wcześniejsze stosowanie wziewnych kortykosteroidów | 35 vs 27 | 9,6 (6,2; 12,9) |
| | Brak wcześniejszego stosowania wziewnych kortykosteroidów | 18 vs 22 | 10,8 (6,2; 15,3) |
| | Wcześniejsze stosowanie azytromycyny | 32 vs 25 | 9,8 (6,7; 12,9) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

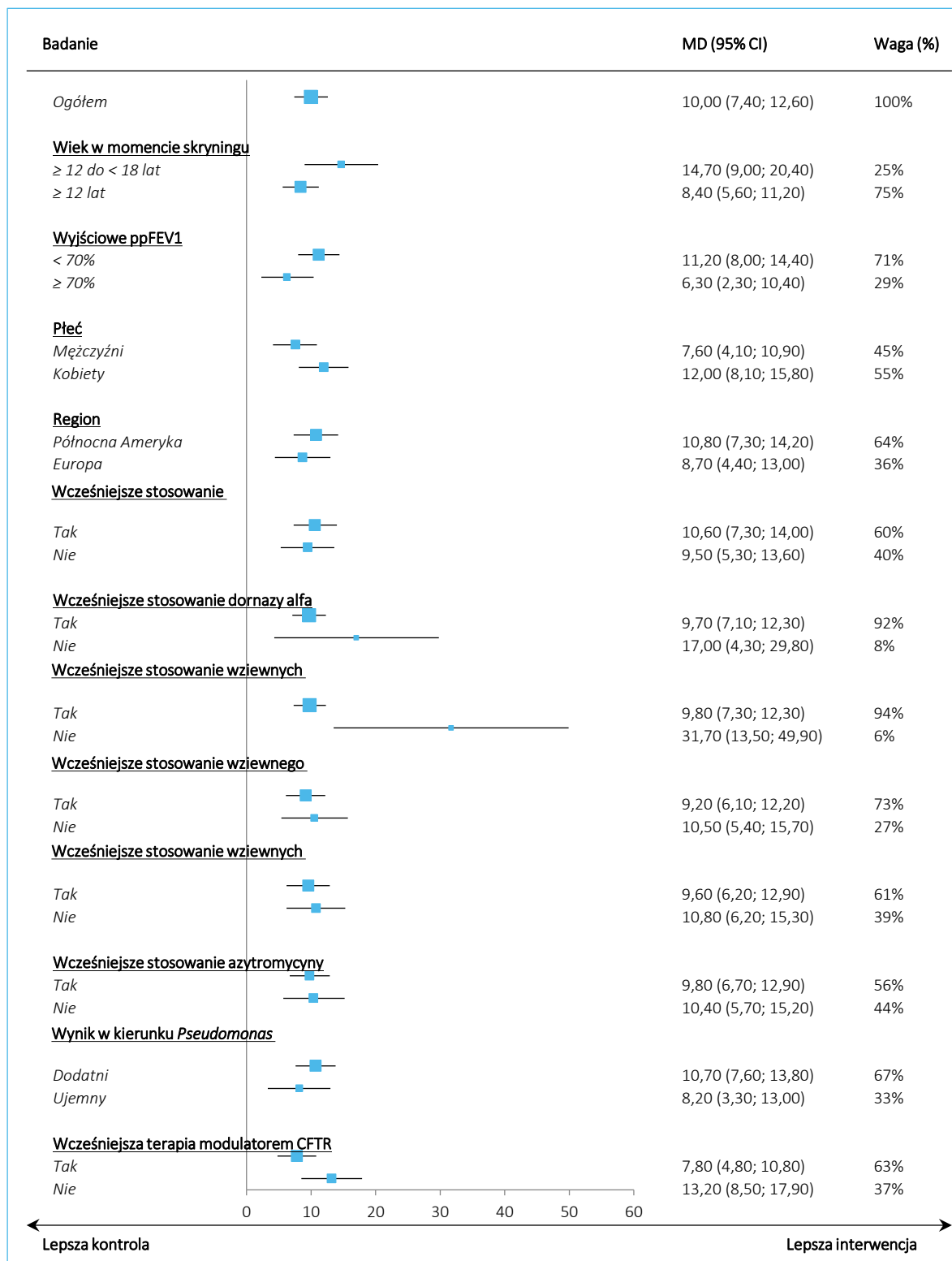
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Badanie | Podgrupa | Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC) | MD (95% CI) [^] [p.p.] |
|---------|--|---|---------------------------------|
| | Brak wcześniejszego stosowania azytromycyny | 21 vs 24 | 10,4 (5,7; 15,2) |
| | Dodatni wynik w kierunku <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w ciągu ostatnich 2 lat | 37 vs 31 | 10,7 (7,6; 13,8) |
| | Ujemny wynik w kierunku <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w ciągu ostatnich 2 lat | 16 vs 18 | 8,2 (3,3; 13,0) |
| | Wcześniejsza terapia modulatorem CFTR | 31 vs 33 | 7,8 (4,8; 10,8) |
| | Brak wcześniejszej terapii modulatorem CFTR | 22 vs 16 | 13,2 (8,5; 17,9) |

[^] dane pochodzące z badania;

^α dane z suplementu do publikacji Heijerman 2019.

Wykres 55. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Heijerman 2019*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakfaktor/tezakfaktor/iwakfaktor + iwakfaktor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.1.1.3.2 Względna zmiana [%]

Ponadto w suplemencie do publikacji *Keating 2018* odnaleziono także informacje na temat względnej zmiany procenta wartości należnej FEV1, które przedstawiono w tabeli poniżej. Podobnie jak w przypadku zmiany bezwzględnej, podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC odnotowano istotną poprawę tego parametru, MD = 17,80 p.p. (95% CI: 6,66; 28,94), p = 0,0017.

Tabela 99. Ocena względnej [%] zmiany odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia względna zmiana ppFEV1 (SD, 95% CI) [%] | | MD (95% CI), p* [p.p.] |
|---|------------------|---|--------------------------|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | |
| Populacja F/F | | | | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7) | 29 dni | 19,2 (12,37*, 13,7; 24,7) | 1,4 (13,23*, -9,0; 11,8) | MD = 17,80 (6,66; 28,94), p = 0,0017 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

16.1.1.4 Wydolność płuc – wartość FEV1 [litry]

16.1.1.4.1 Bezwzględna zmiana [litry]

Kolejna tabela przedstawia informacje na temat bezwzględnej zmiany natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) w badaniu *Keating 2018*.

Tabela 100. Ocena bezwzględnej zmiany FEV1 [litry]; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana FEV1 (SD) [litry] | | MD (95% CI), p* |
|--|------------------|--|-----------------|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7) ^α | 29 dni | 0,45 (0,32) | -0,01 (0,20) | 0,46 (0,26; 0,66), p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^α dane z suplementu do publikacji *Keating 2018*.

W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie FEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC. Wartość analizowanego parametru zwiększyła się znacznie, o 0,46 l, w porównaniu do zmiany odnotowanej w grupie kontrolnej: MD = 0,46 l (95% CI: 0,26; 0,66), p < 0,0001.

16.1.1.4.2 Względna zmiana [%]

Kolejna tabela przedstawia informacje na temat względnej (procentowej) zmiany natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), mierzonej w litrach, względem wartości wyjściowej w badaniu *Keating 2018*.

Tabela 101. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia względna zmiana FEV1 (SD) [%] | | MD (95% CI), p* [p.p.] |
|--|------------------|---------------------------------------|-----------------|--|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7) ^α | 29 dni | 20,55 (14,39) | 1,86 (11,03) | 18,69 (8,46; 28,92), p = 0,0003 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

α dane z suplementu do publikacji *Keating 2018*.

W badaniu *Keating 2018* odnotowano istotne zwiększenie FEV1 podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC. Biorąc pod uwagę zmianę względną, wartość analizowanego parametru zwiększyła się znamienne, o prawie 19 p.p., w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie kontrolnej: MD = 18,69 p.p. (95% CI: 8,46; 28,92), p = 0,0003.

16.1.1.5 Infekcyjne zaostrzenia płucne

W badaniach *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109* w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane na temat infekcyjnych zaostrzeń płucnych w przebiegu mukowiscydozy (*infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis* lub w próbie *VX18-445-109 exacerbation pulmonaire infectieuse*) – informacje te przedstawiono w niniejszym raporcie w ramach oceny skuteczności. Dane z analizowanych prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX-445-109*.

| Badanie | Odsetek chorych z zaostrzeniami płucnymi (%) | | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|--|--|-----------------|----------------------------------|---|---|
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | | | |
| Populacja F/F | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> (N = 55 vs N = 52) ^α | 1 (2%) | 6 (12%) | 0,16 (0,02; 1,26) p = 0,0821 | -0,10 (-0,19; 0,00) p = 0,0421 | 0,31 (0,18; 0,55), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 9) |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7) | 5 (23,8%) | 1 (14,3%) | 1,67 (0,23; 11,94) p = 0,6112 | 0,10 (-0,22; 0,41) p = 0,5558 | Wynik metaanalizy: fixed; |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

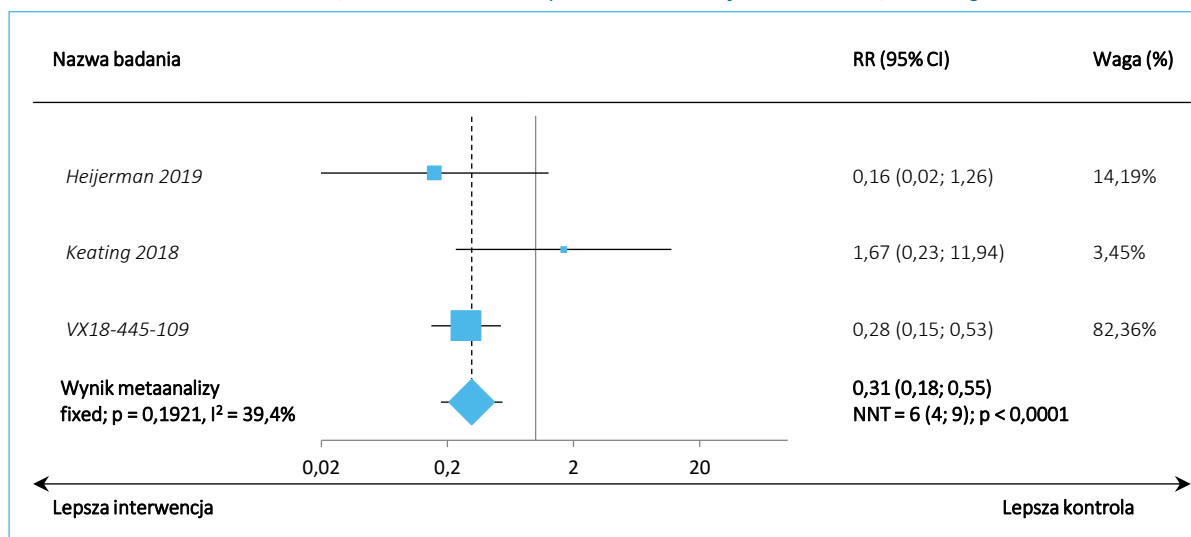
| Badanie | Odsetek chorych z zaostrzeniami płucnymi (%) | | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|------------------------------------|--|-----------------|---------------------------------|--|---------------------------------------|
| | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | | | |
| VX18-445-109 (N = 87 vs N = 88) | 10 (11,5%) | 36 (40,9%) | 0,28 (0,15; 0,53) p < 0,0001 | -0,29 (-0,42; -0,17) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001 | p = 0,1921, I ² = 39,4% |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu podano także, że w obu grupach odnotowano po 1 przypadku ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych, RR obliczony przez autorów raportu wskazywał na brak istotnych różnic między ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC a PBO+TEZ/IVA+SoC: 0,95 (95% CI: 0,06; 14,73), p = 0,9681.

W badaniach *Heijerman 2019* i *VX18-445-109* większy odsetek chorych z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi odnotowano w grupie PBO+TEZ/IVA+SoC, natomiast w próbie *Keating 2018* w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC. Tylko w badaniu *VX18-445-109* ryzyko wystąpienia takich zaostrzeń płucnych było istotnie, o 72% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, RR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,53), p < 0,0001, NNT = 4 (3; 6). W pozostałych próbach różnice między analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. Z kolei metaanaliza uwzględnionych badań wykazała, że ryzyko wystąpienia infekcyjnych zaostrzeń płucnych jest o 69% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC – RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55), p < 0,0001, NNT = 6 (4; 9).

Wykres 56. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX-445-109*.



16.1.1.6 Wskaźnik BMI

Tabela poniżej prezentuje dane na temat zmiany wartości parametru BMI w badaniu *Heijerman 2019* – parametr ten ma wykazany, dobrze udokumentowany, silny i istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością (zmniejszenie BMI wiąże się z większym ryzykiem/hazardem zgonu),

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

a minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi dla niego 0,3 kg/m² (APD Kaftrio 2021). W próbie odnotowano istotny wzrost parametru BMI podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do leczenia PBO+TEZ/IVA+SoC, o 0,60 kg/m². Rezultat ten spełnił kryterium minimalnie istotnej poprawy klinicznej.

Tabela 103. Ocena zmiany wartości parametru BMI; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie Heijerman 2019.

| Badanie | Okres obserwacji | Zmiana BMI (SD, 95% CI) [kg/m ²] | | MD (95% CI), p [^] |
|----------------------|------------------|--|-----------------|--|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | |
| Populacja F/F | | | | |
| Heijerman 2019 | 4 tyg. | bd. | bd. | 0,60 (0,41; 0,79), p < 0,0001*[@] |

[^] dane pochodzące z badania;

* wartość nominalna;

[@] MCID dla ocenianego punktu końcowego wynosi 0,3 kg/m²; próg MCID został przekroczony.

16.1.1.7 Masa ciała

Tabela przedstawiona poniżej zawiera informacje na temat zmiany masy ciała w badaniu Heijerman 2019. U chorych leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano istotne zwiększenie masy ciała, o 1,6 kg.

Tabela 104. Ocena zmiany masy ciała; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie Heijerman 2019.

| Badanie | Okres obserwacji | Bezwzględna zmiana masy ciała (SD, 95% CI) [kg] | | MD (95% CI), p [^] |
|----------------------|------------------|---|-----------------|---|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | |
| Populacja F/F | | | | |
| Heijerman 2019 | 4 tyg. | bd. | bd. | 1,6 (1,0; 2,1), p < 0,0001* |

[^] dane pochodzące z badania;

* wartość nominalna.

16.1.1.8 Stężenie jonów chlorkowych w pocie

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji uwzględnionych badań. Parametr ten jest istotnie skorelowany (pozwala na wiarygodną predykcję) z czynnością płuc, wyrażoną jako zmiana ppFEV1 (APD Kaftrio 2021).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 105. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania *Heijerman 2019* i *Keating 2018*.

| Badanie | Okres obserwacji | Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] | | MD (95% CI), p | Wynik metaanalizy (MD [95% CI], 4 tyg. vs 29 dni), p* |
|---|------------------|--|--------------------------|--|--|
| | | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | | |
| Populacja F/F | | | | | |
| <i>Heijerman 2019</i> (N = 55 vs N = 52) | 4 tyg. | -43,4 ^{^^} (12,76*, -46,9; -40,0) | 1,7 (12,93*, -1,9; 5,3) | -45,1 (-50,1; -40,1), p < 0,0001[^] | -44,30 (-48,86; -39,75), p < 0,0001 Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,4479, I ² = 0,0% |
| <i>Keating 2018</i> (N = 21 vs N = 7) | 29 dni | -39,6 (12,83*, -45,3; -33,8) | 0,8 (12,96*, -9,3; 11,0) | MD = -40,40 (-51,46; -29,34), p < 0,0001* | |

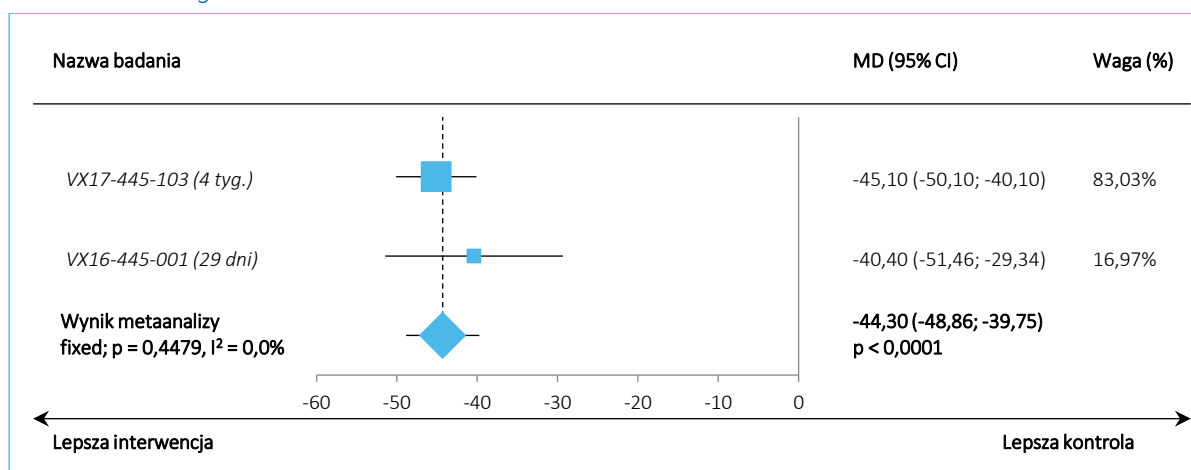
[^] dane pochodzące z badania – różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu efektów mieszanych dla powtarzających się pomiarów;

^{^^} uzyskana wartość średnia znajduje się poniżej progu diagnostycznego dla mukowiscydozy;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych próbach odnotowano istotne zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie po zastosowaniu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC – w badaniu *Heijerman 2019* stężenie to zostało zredukowane o -45,1 mmol/l, natomiast w próbie *Keating 2018* o -40,4 mmol/l, odpowiednio MD = -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1), p < 0,0001 i MD = -40,40 mmol/l (95% CI: -51,46; -29,34), p < 0,0001. Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu badań – MD = -44,30 mmol/l (95% CI: -48,86; -39,75), p < 0,0001.

Wykres 57. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań *Heijerman 2019* i *Keating 2018*.



Dodatkowo w próbie *Heijerman 2019* przedstawiono analizę stężenia jonów chlorkowych w pocie w 4 tygodniu w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

demograficzne i kliniczne. Analiza ta była zgodna z wynikami w populacji ogólnej – u chorych otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do pacjentów z grupy PBO+TEZ/IVA+SoC odnotowano istotną poprawę analizowanego parametru. Jej wyniki prezentuje kolejna tabela oraz wykres.

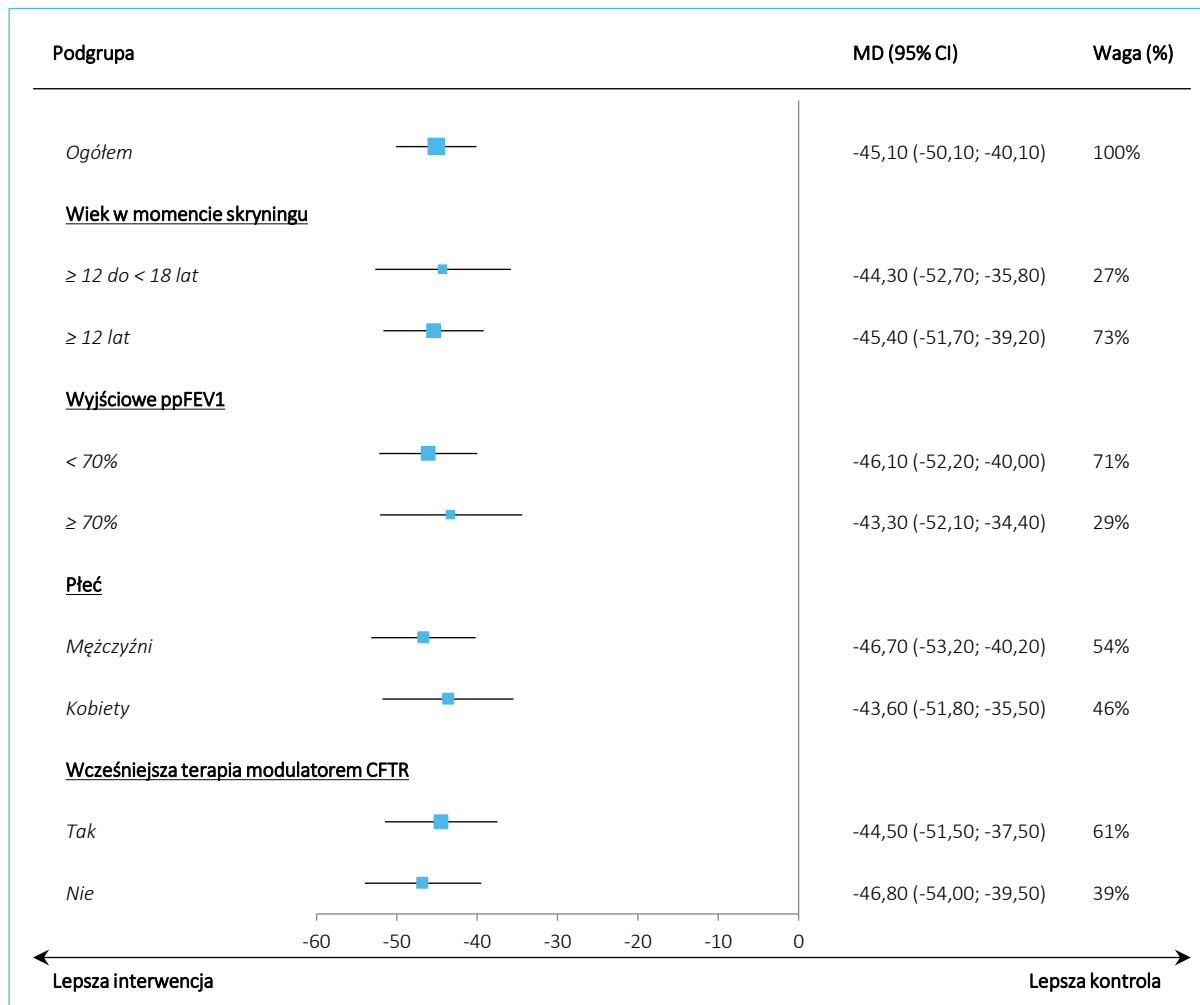
Tabela 106. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Heijerman 2019*.

| Badanie | Podgrupa | Liczba chorych (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC) | MD (95% CI) ^α [mmol/l] |
|------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| <i>Heijerman 2019</i> ^α | Ogółem | 54 vs 48 | -45,1 (-50,1; -40,1) |
| | ≥ 12 do < 18 lat w momencie skryningu | 15 vs 13 | -44,3 (-52,7; -35,8) |
| | ≥ 18 lat w momencie skryningu | 39 vs 35 | -45,4 (-51,7; -39,2) |
| | < 70% wyjściowego ppFEV1 | 37 vs 35 | -46,1 (-52,2; -40,0) |
| | ≥ 70% wyjściowego ppFEV1 | 17 vs 13 | -43,3 (-52,1; -34,4) |
| | Mężczyźni | 30 vs 25 | -46,7 (-53,2; -40,2) |
| | Kobiety | 24 vs 23 | -43,6 (-51,8; -35,5) |
| | Wcześniejsza terapia modulatorem CFTR | 31 vs 31 | -44,5 (-51,5; -37,5) |
| | Brak wcześniejszej terapii modulatorem CFTR | 23 vs 17 | -46,8 (-54,0; -39,5) |

^α dane pochodzące z badania;

^α dane z suplementu do publikacji *Heijerman 2019*.

Wykres 58. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie *Heijerman 2019*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.1.2 Bezpieczeństwo

16.1.2.1 Ogólne kategorie AEs

W próbie *Heijerman 2019* podano, że przeważnie zdarzenia niepożądane ustępowały w czasie trwania badania, a większość z nich miała charakter łagodny lub umiarkowany. Autorzy tej próby dodali, że profil bezpieczeństwa był spójny w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, wyjściowe ppFEV1, płeć i region geograficzny. W badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między grupami pod względem parametrów życiowych, oksymetrii, badań fizykalnych i laboratoryjnych, jak i wyników EKG. Także w badaniu *Keating 2018* AEs o łagodnym i umiarkowanym nasileniu stanowiły większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (79%).

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje odsetki pacjentów z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*, u których odnotowano poszczególne ogólne kategorie AEs.

Tabela 107. Ogólne kategorie AEs; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*.

| Kategoria AEs | Badanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------|---|--|--|
| Populacja F/F (w badaniu <i>Heijerman 2019</i> N = 55 vs N = 52, w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 7, a w badaniu <i>VX18-445-109</i> N = 87 i N = 88) | | | | | | |
| Jakiegokolwiek | <i>Heijerman 2019</i> | 32 (58%) | 33 (63%) | 0,92 (0,68; 1,24) p = 0,5761 | -0,05 (-0,24; 0,13) p = 0,5754 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,5211, I ² = 0,0% |
| | <i>Keating 2018</i> | 19 (90%) | 5 (71%) | 1,27 (0,78; 2,06) p = 0,3430 | 0,19 (-0,17; 0,55) p = 0,2963 | |
| | <i>VX18-445-109</i> | 77 (88,5%) | 81 (92,0%) | 0,96 (0,87; 1,06) p = 0,4305 | -0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,4288 | |
| Ciężkie [^] (serious) | <i>Heijerman 2019</i> | 2 (4%) | 1 (2%) | 1,89 (0,18; 20,23) p = 0,5984 | 0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5879 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,3232, I ² = 11,5% |
| | <i>Keating 2018</i> | 0 (0%) | 1 (14%) | 0,12 (0,01; 2,68) p = 0,1817 | -0,14 (-0,42; 0,13) p = 0,3131 | |
| | <i>VX18-445-109</i> | 5* (5,7%) | 14* (15,9%) | 0,36 (0,14; 0,96) p = 0,0411 | -0,10 (-0,19; -0,01) NNT = 10 (6; 92) p = 0,0281 | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|---|------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Prowadzące do zakończenia leczenia ^{^^^} | <i>Keating 2018</i> | 1 (5%) | 1 (14%) | 0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969 | <u>0,43 (0,07; 2,55),</u> <u>p = 0,3537</u> |
| | <i>VX18-445-109**</i> | 1 (1,1%) | 2 (2,3%) | 0,51 (0,05; 5,48) p = 0,5749 | -0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5660 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,8164, I ² = 0,0% |
| Łagodne | <i>Heijerman 2019</i> | 23 (42%) | 21 (40%) | 1,04 (0,66; 1,63) p = 0,8803 | 0,01 (-0,17; 0,20) p = 0,8802 | <u>1,11 (0,73; 1,71),</u> <u>p = 0,6253</u> |
| | <i>Keating 2018</i> | 10 (53% ^{^^}) | 2 (40% ^{^^}) | 1,67 (0,48; 5,84) p = 0,4247 | 0,19 (-0,21; 0,59) p = 0,3471 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,4818, I ² = 0,0% |
| Umiarkowane | <i>Heijerman 2019</i> | 9 (16%) | 11 (21%) | 0,77 (0,35; 1,71) p = 0,5268 | -0,05 (-0,20; 0,10) p = 0,5256 | <u>0,89 (0,45; 1,75),</u> <u>p = 0,7365</u> |
| | <i>Keating 2018</i> | 8 (42% ^{^^}) | 2 (40% ^{^^}) | 1,33 (0,37; 4,85) p = 0,6625 | 0,10 (-0,30; 0,49) p = 0,6356 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,4816, I ² = 0,0% |
| 3 lub 4 stopień nasilenia (poważne) [#] | <i>Heijerman 2019^{##}</i> | 0 (0%) | 1 (2%) | 0,32 (0,01; 7,57) p = 0,4768 | -0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4598 | <u>0,80 (0,33; 1,94),</u> <u>p = 0,2850</u> |
| | <i>Keating 2018</i> | 1 (5% ^{^^}) | 1 (20% ^{^^}) | 0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,6182, I ² = 0,0% |
| | <i>VX18-445-109^{***}</i> | 7 (8,0%) | 7 (8,0%) | 1,01 (0,37; 2,76) p = 0,9822 | 0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9822 | |
| Ciężkie związane z leczeniem | <i>Heijerman 2019</i> | 1 (2%) | 0 (0%) | 2,84 (0,12; 68,17) p = 0,5199 | 0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4730 | |
| Związane z leczeniem | <i>Heijerman 2019</i> | 12 (22%) | 9 (17%) | 1,26 (0,58; 2,74) p = 0,5589 | 0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5555 | nd. |
| Prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia | <i>Keating 2018</i> | 1 (5%) | 1 (14%) | 0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969 | |

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lek związany z depresją, która badacze określili jako związaną z prowadzonym leczeniem, a w grupie PBO+TEZ/IVA+SoC zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne i zaburzenia psychiczne, które uznano za niezwiązane z prowadzonym leczeniem;

*** w badaniu stwierdzono tylko zdarzenia w 3 stopniu nasilenia; podano także, że jedynym AEs w stopniu 3 odnotowanym u co najmniej 2 pacjentów było infekcyjne zaostrzenie płucne, które wystąpiło u 2 (2,3%) chorych z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC i 4 (4,5%) pacjentów z grupy PBO+TEZ/IVA+SoC – obliczony przez autorów raportu RR wyniósł 0,51 (95% CI: 0,10; 2,69), p = 0,4240;

w badaniach *Heijerman 2019* i *VX18-445-109* do oceny stopnia nasilenia AEs wykorzystano 4-stopniową skalę (łącznie z AEs zagrażającymi życiu jako 4 stopień), a w próbie *Keating 2018* 3-stopniową (autorzy dodatkowo zaznaczyli, że w badaniu żadne AEs nie zostały uznane za zagrażające życiu); w próbach *Keating 2018* (w analizowanych grupach) i *VX18-445-109* nie stwierdzono przypadków zgonu, a w badaniu *Heijerman 2019* żadnego AEs prowadzącego do zgonu;

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

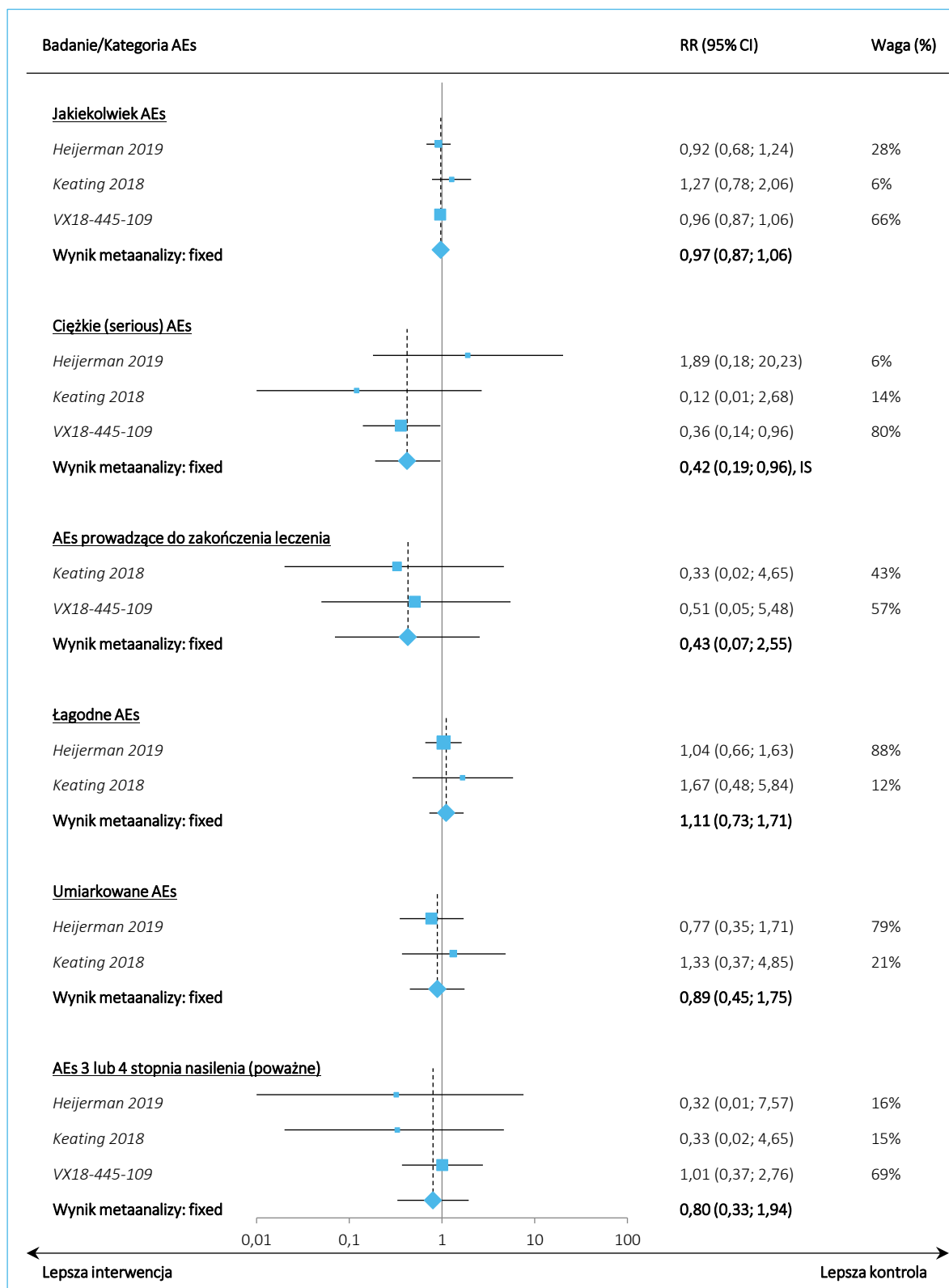
w próbie *Heijerman 2019* nie odnotowano żadnego przypadku AE zagrażającego życiu;
^ w badaniu *Heijerman 2019* w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wysypka i zaostżenia płucne, a w grupie PBO+TEZ/IVA+SoC zaostżenia płucne;
^^ w badaniu podano odsetki wyliczone na liczbę chorych z co najmniej 1 AE;
^^^ w próbie *Heijerman 2019* nie odnotowano takich zdarzeń.

Tylko w jednej z analizowanych prób stwierdzono istotne różnice między grupą ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a PBO+TEZ/IVA+SoC – w pierwszej z nich ryzyko wystąpienia ciężkich AEs było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej, RR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,96), p = 0,0411, NNT = 10 (95% CI: 6; 92). Podobne wnioskowanie w zakresie tej kategorii zdarzeń niepożądanych dała metaanaliza wszystkich analizowanych badań, w której wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkich AEs jest znamienne, o 58% niższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,96), p = 0,0395, NNT = 16 (95% CI: 9; 546).

Poza tym, w żadnej z analizowanych prób nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości poszczególnych kategorii AEs, w tym jakichkolwiek AEs i AEs prowadzących do zakończenia leczenia, a także poszczególnych stopni nasilenia zdarzeń niepożądanych. Wnioskowanie to potwierdziły metaanalizy przeprowadzone na podstawie danych z uwzględnionych prób.

Na poniższym wykresie zaprezentowano graficznie wyniki metaanaliz dotyczących poszczególnych AEs na podstawie danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*.

Wykres 59. Ogólne kategorie AEs; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakfaktor/tezakfaktor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.1.2.2 Poszczególne AEs

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*. W większości poszczególnych AEs nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych ich doświadczających pomiędzy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a PBO+TEZ/IVA+SoC – świadczą o tym wyniki pojedynczych badań, jak i przeprowadzone metaanalizy.

Odnotowano natomiast, że w badaniu *VX18-445-109* ryzyko wystąpienia kaszlu było istotnie, o 52% mniejsze podczas leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, RR = 0,48 (95% CI: 0,25; 0,93), p = 0,0297, NNT = 8 (95% CI: 4; 52). Odmiennie wyniki w tym zakresie dała metaanaliza wszystkich badań, w której nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie tego AE pomiędzy wyróżnionymi grupami leczenia. Dane z próby *VX18-445-109* wskazują także, że w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w porównaniu do PBO+TEZ/IVA+SoC istotnie częstsze są przypadki wysypki, RR = 5,56 (95% CI: 1,27; 24,37), p = 0,0228, NNH = 10 (95% CI: 6; 37). Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z prób *Heijerman 2019* i *VX18-445-109*, która wykazała, że ryzyko występowania wysypki jest ponad 3-krotnie wyższe podczas terapii ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 3,22 (95% CI: 1,08; 9,59), p = 0,0361, NNH = 16 (95% CI: 9; 114).

Tabela 108. Poszczególne AEs; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*.

| Kategoria AEs | Badanie [®] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------|--|--|---|
| Populacja F/F (w badaniu <i>Heijerman 2019</i> N = 55 vs N = 52, w próbie <i>Keating 2018</i> N = 21 vs N = 7, a w badaniu <i>VX18-445-109</i> N = 87 i N = 88) | | | | | | |
| Kaszel | <i>Heijerman 2019</i> | 8 (15%) | 4 (8%) | 1,89 (0,61; 5,91) p = 0,2729 | 0,07 (-0,05; 0,19) p = 0,2550 | <u>1,07 (0,35; 3,25)</u> p = 0,9069 Wynik metaanalizy: random; p = 0,0597, I ² = 64,5% |
| | <i>Keating 2018</i> | 7 (33,3%) | 1 (14,3%) | 2,33 (0,34; 15,80) p = 0,3853 | 0,19 (-0,14; 0,52) p = 0,2556 | |
| | <i>VX18-445-109</i> | 11 (12,6%) | 23 (26,1%) | 0,48 (0,25; 0,93) p = 0,0297 | -0,13 (-0,25; -0,02) NNT = 8 (4; 52) p = 0,0219 | |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła | <i>Heijerman 2019</i> | 4 (7%) | 2 (4%) | 1,89 (0,36; 9,89) p = 0,4504 | 0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4363 | <u>1,30 (0,72; 2,35)</u> p = 0,3779 |

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie® | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Ból jamy ustnej i gardła | Keating 2018 | 1 (4,8%) | 1 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,5423, I ² = 0,0% |
| | VX18-445-109 | 17 (19,5%) | 13 (14,8%) | 1,32 (0,68; 2,56) p = 0,4052 | 0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,4021 | |
| | Heijerman 2019 | 4 (7%) | 0 (0%) | 8,52 (0,47; 154,42) p = 0,1473 | 0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0601 | <u>1,78 (0,82; 3,87), p = 0,1476</u> |
| | Keating 2018 | 1 (4,8%) | 1 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,2554, I ² = 26,7% |
| | VX18-445-109 | 11 (12,6%) | 7 (8,0%) | 1,59 (0,65; 3,91) p = 0,3129 | 0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,3064 | |
| | Heijerman 2019 | 3 (5%) | 4 (8%) | 0,71 (0,17; 3,02) p = 0,6417 | -0,02 (-0,12; 0,07) p = 0,6410 | <u>1,17 (0,73; 1,89), p = 0,5193</u> |
| Ból głowy | Keating 2018 | 0 (0%) | 1 (14,3%) | 0,12 (0,01; 2,68) p = 0,1817 | -0,14 (-0,42; 0,13) p = 0,3131 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,2255, I ² = 32,9% |
| | VX18-445-109 | 25 (28,7%) | 18 (20,5%) | 1,40 (0,83; 2,38) p = 0,2074 | 0,08 (-0,04; 0,21) p = 0,2015 | |
| | Heijerman 2019 | 2 (4%) | 5 (10%) | 0,38 (0,08; 1,86) p = 0,2323 | -0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,2133 | <u>0,58 (0,23; 1,46), p = 0,2448</u> |
| | Keating 2018 | 3 (14,3%) | 0 (0%) | 2,55 (0,15; 44,03) p = 0,5206 | 0,14 (-0,08; 0,37) p = 0,2173 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,5099, I ² = 0,0% |
| VX18-445-109 | 3 (3,4%) | 6 (6,8%) | 0,51 (0,13; 1,96) p = 0,3237 | -0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,3106 | | |
| Zwiększona objętość płwociny | Keating 2018 | 8 (38,1%) | 0 (0%) | 6,18 (0,40; 95,26) p = 0,1917 | 0,38 (0,12; 0,64) p = 0,0046 | <u>1,38 (0,15; 12,61), p = 0,7777</u> |
| | VX18-445-109 | 10 (11,5%) | 16 (18,2%) | 0,63 (0,30; 1,32) p = 0,2198 | -0,07 (-0,17; 0,04) p = 0,2111 | Wynik metaanalizy: random; p = 0,0988, I ² = 63,3% |
| | Heijerman 2019 | 4 (7%) | 2 (4%) | 1,89 (0,36; 9,89) p = 0,4504 | 0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4363 | <u>1,84 (0,76; 4,47), p = 0,1779</u> |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | VX18-445-109 | 9 (10,3%) | 5 (5,7%) | 1,82 (0,64; 5,21) p = 0,2644 | 0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2546 | Wynik metaanalizy: fixed; p = 0,9698, I ² = 0,0% |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie [®] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaana- lizy RR (95% CI), p* |
|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------|--|--|---|
| Wysypka** | Heijerman 2019 | 2 (4%) | 2 (4%) | 0,95 (0,14; 6,47) p = 0,9544 | 0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9544 | 3,22 (1,08; 9,59), p = 0,0361, NNH = 16 (95% CI: 9; 114) |
| | VX18-445- 109 | 11 (12,6%) | 2 (2,3%) | 5,56 (1,27; 24,37) p = 0,0228 | 0,10 (0,03; 0,18) NNH = 10 (6; 37) p = 0,0079 | Wynik metaana- lizy: fixed; p = 0,1487, I ² = 52,1% |
| Zwiększenie ak- tywności amino- transferaz [^] | Heijerman 2019 | 2 (4%) | 1 (2%) | 1,89 (0,18; 20,23) p = 0,5984 | 0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5879 | 3,95 (0,86; 18,15), p = 0,0780 |
| | VX18-445- 109 | 6 [@] (6,9%) | 1 (1,1%) | 6,07 (0,75; 49,37) p = 0,0918 | 0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0503 | Wynik metaana- lizy: fixed; p = 0,4658, I ² = 0,0% |
| Wzrost stężenia kinazy kreatyno- wej we krwi | Keating 2018 | 4 (19,0%) | 0 (0%) | 3,27 (0,20; 54,22) p = 0,4078 | 0,19 (-0,05; 0,43) p = 0,1164 | 2,36 (0,56; 9,95), p = 0,2424 |
| | VX18-445- 109 | 4 (4,6%) | 2 (2,3%) | 2,02 (0,38; 10,76) p = 0,4087 | 0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3980 | Wynik metaana- lizy: fixed; p = 0,7710, I ² = 0,0% |
| Biegunka [#] | VX18-445- 109 | 8 (9,2%) | 7 (8,0%) | 1,16 (0,44; 3,05) p = 0,7696 | 0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,7694 | |
| Aktywność AST lub ALT > 3× GGN ^{^^} | Heijerman 2019 | 4 (7%) | 0 (0%) | 8,52 (0,47; 154,42) p = 0,1473 | 0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0601 | |
| Aktywność AST lub ALT > 5× GGN | | 2 (4%) | 0 (0%) | 4,73 (0,23; 96,30) p = 0,3120 | 0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2351 | |
| Aktywność AST lub ALT > 1× i ≤ 3× GGN | | 4 (19,0%) | 2 (28,6%) | 0,67 (0,15; 2,89) p = 0,5878 | -0,10 (-0,47; 0,28) p = 0,6181 | |
| Aktywność AST lub ALT > 3× i ≤ 5× GGN ^{###} | | 2 (9,5%) | 1 (14,3%) | 0,67 (0,07; 6,28) p = 0,7231 | -0,05 (-0,34; 0,24) p = 0,7459 | nd. |
| Aktywność AST lub ALT > 8× i ≤ 20× GGN | Keating 2018 ^{***} | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,09 (0,05; 24,13) p = 0,9561 | 0,05 (-0,15; 0,25) p = 0,6375 | |
| Aktywność ALT > 1× i ≤ 3 × GGN | | 3 (14,3%) | 2 (28,6%) | 0,12 (0,01; 2,68) p = 0,1817 | -0,14 (-0,42; 0,13) p = 0,3131 | |
| Aktywność ALT > 3× i ≤ 5× GGN | | 1 (4,8%) | 1 (14,3%) | 0,50 (0,10; 2,41) p = 0,3873 | -0,14 (-0,51; 0,22) p = 0,4450 | |

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor +
iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji
genu CFTR

| Kategoria AEs | Badanie® | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | PBO+TEZ/IVA+SoC | RR (95% CI), p* | RD (95% CI), p* | Wynik metaanalizy RR (95% CI), p* |
|--|----------|---------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Aktywność AST > 1x i ≤ 3x GGN | | 4 (19,0%) | 3 (42,9%) | 0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969 | |
| Aktywność AST > 3x i ≤ 5x GGN### | | 2 (9,5%) | 0 (0%) | 1,82 (0,10; 33,93) p = 0,6889 | 0,10 (-0,12; 0,31) p = 0,3827 | |
| Aktywność AST > 8x i ≤ 20x GGN | | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,09 (0,05; 24,13) p = 0,9561 | 0,05 (-0,15; 0,25) p = 0,6375 | |
| Stężenie bilirubiny całkowitej > 1x i ≤ 1,5x GGN | | 3 (14,3%) | 0 (0%) | 2,55 (0,15; 44,03) p = 0,5206 | 0,14 (-0,08; 0,37) p = 0,2173 | |
| Stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5x i ≤ 2x GGN | | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,09 (0,05; 24,13) p = 0,9561 | 0,05 (-0,15; 0,25) p = 0,6375 | |
| Stężenie bilirubiny całkowitej > 2x i ≤ 3x GGN### | | 0 (0%) | 1 (14,3%) | 0,12 (0,01; 2,68) p = 0,1817 | -0,14 (-0,42; 0,13) p = 0,3131 | |
| Gorączka | | 3 (14,3%) | 1 (14,3%) | 1,00 (0,12; 8,13) p = 1,0000 | 0,00 (-0,30; 0,30) p = 1,0000 | |
| Nudności | | 1 (4,8%) | 1 (14,3%) | 0,33 (0,02; 4,65) p = 0,4141 | -0,10 (-0,37; 0,18) p = 0,4969 | |
| Zmęczenie^^^ | | 4 (19,0%) | 0 (0%) | 3,27 (0,20; 54,22) p = 0,4078 | 0,19 (-0,05; 0,43) p = 0,1164 | |
| Wzrost aktywności AST | | 3 (14,3%) | 0 (0%) | 2,55 (0,15; 44,03) p = 0,5206 | 0,14 (-0,08; 0,37) p = 0,2173 | |
| Nieprawidłowe oddychanie (<i>respiration abnormal</i>) | | 2 (9,5%) | 0 (0%) | 1,82 (0,10; 33,93) p = 0,6889 | 0,10 (-0,12; 0,31) p = 0,3827 | |
| Wodnisty wyciek z nosa (<i>rhinorrhoea</i>)@@@ | | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1,09 (0,05; 24,13) p = 0,9561 | 0,05 (-0,15; 0,25) p = 0,6375 | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *Heijerman 2019* podano, że wysypkę stwierdzono tylko u kobiet – odnotowane zdarzenia były ładne i nie wymagały przerwania lub zakończenia leczenia; oba przypadki wysypki z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC ustąpiły podczas badania; po jednej chorej z każdej z grup stosowało współtowarzyszącą hormonalną antykoncepcję doustną, natomiast pacjentka z grupy PBO+TEZ/IVA+SoC odstawiła takie leczenie; natomiast w badaniu *VX18-445-109* żadne z odnotowanych przypadków nie uznano za ciężki lub związany z leczeniem;

*** w badaniu podano, że nie odnotowano żadnego przypadku ostrego skurczy oskrzeli (*acute bronchoconstriction*) po podaniu ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC;

w próbie *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono żadnego przypadku biegunki;

w badaniu *Heijerman 2019* nie stwierdzono przypadku aktywności AST lub ALT > 8x GGN;

w badaniu *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono żadnego przypadku aktywności AST > 5x i ≤ 8x GGN, aktywności AST lub ALT > 5x i ≤ 8x GGN i stężenia bilirubiny całkowitej > 3x i ≤ 10x GGN;

^ w badaniu *Heijerman 2019* ocenione jako zdarzenia łagodne i nie ciężkie;

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

^^ nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia aktywności AST lub ALT $> 3 \times$ GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN; żaden z odnotowanych wzrostów aktywności AST lub ALT nie wymagał przerwania lub zakończenia leczenia;

^^^ w badaniu *VX18-445-109* podano, że częstość występowania zmęczenia w obu grupach wynosiła $< 5\%$;

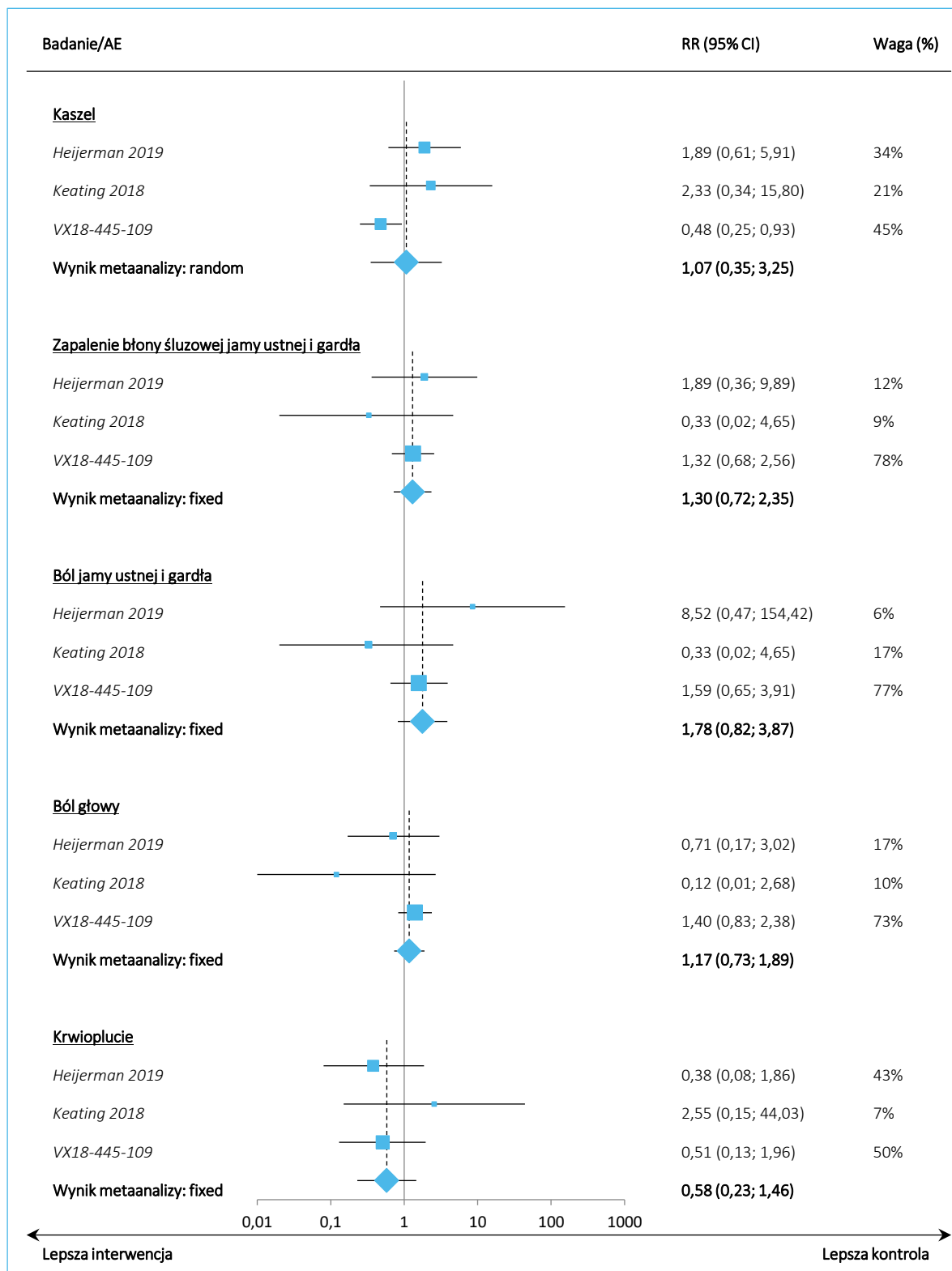
@ większość danych o częstości poszczególnych AEs pochodzi z suplementu do publikacji *Keating 2018* (wyjątkami są kaszel, zwiększona objętość płwociny, krwioplucie oraz gorączka);

@@ u jednego pacjenta takie AE określono jako ciężkie;

@@@ w badaniu *Keating 2018* w analizowanych grupach nie stwierdzono żadnego przypadku zatkania nosa.

Na poniższych wykresach zaprezentowano graficznie wyniki metaanaliz dotyczących poszczególnych AEs na podstawie danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*.

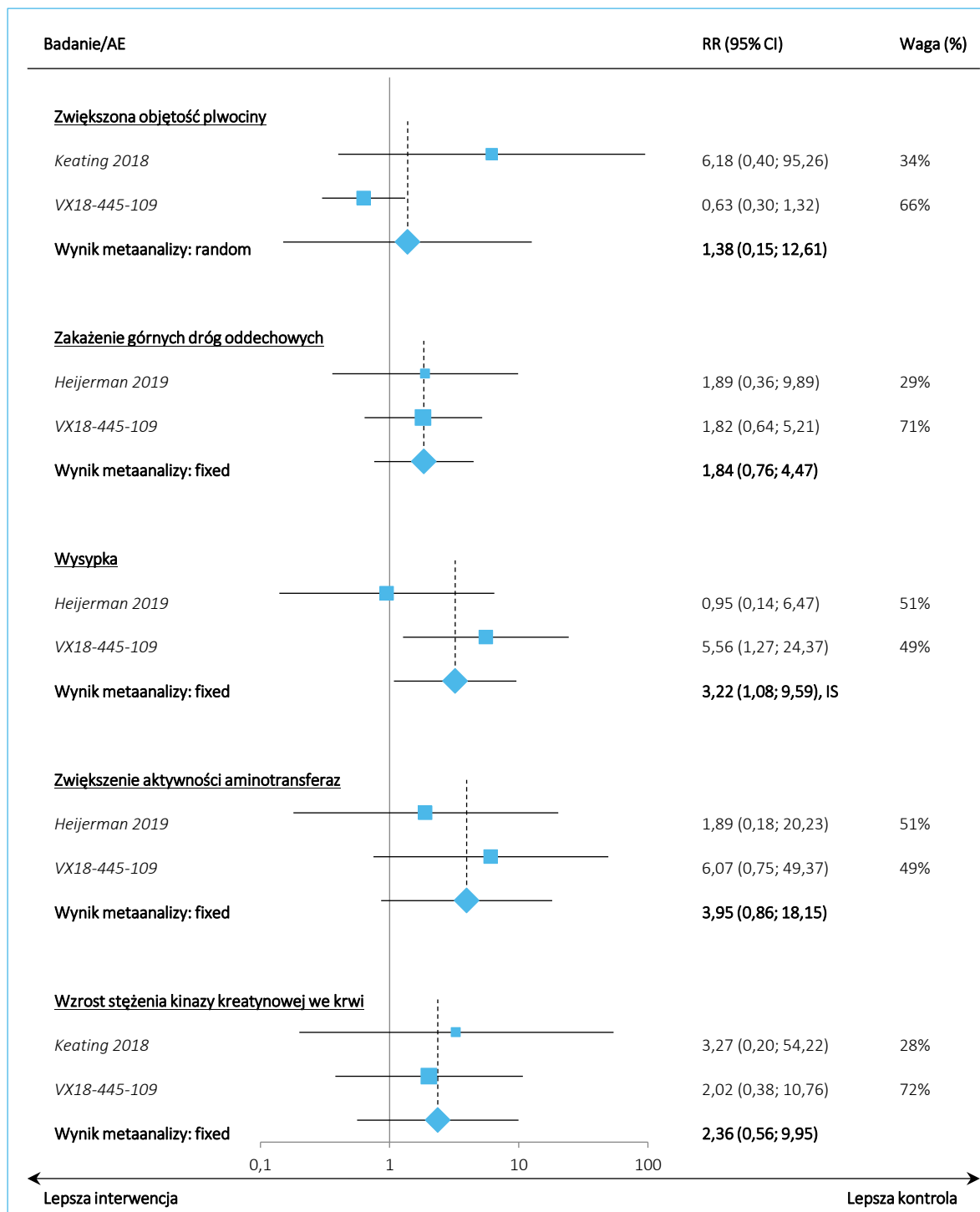
Wykres 60. Poszczególne AEs – kaszel, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, ból głowy i krwioplucie; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań *Heijerman 2019*, *Keating 2018* i *VX18-445-109*.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wykres 61. Poszczególne AEs – zwiększona objętość płwociny, zakażenie górnych dróg oddechowych, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferaz i wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań Heijerman 2019, Keating 2018 i VX18-445-109.



Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

16.1.1 Middleton 2019

Tabela 109. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *Middleton 2019*.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---|---|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | <i>Middleton 2019</i> | |
| Oceniane porównanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Tak | Randomizację w stosunku 1:1 do wyróżnionych grup przeprowadzono przy użyciu bloków permutacyjnych, ze stratyfikacją ze względu na wartość ppFEV ₁ w momencie skryningu (< 70% i ≥ 70%), wiek w momencie skryningu (< 18 lat vs ≥ 18 lat) oraz płeć. W celu przypisania pacjentów do leczenia wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS, z ang. <i>interactive web response system</i>). Listy randomizacyjne zostały przygotowane przez firmę <i>Vertex Biometrics</i> |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | W celu przypisania pacjentów do leczenia wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS, z ang. <i>interactive web response system</i>). Listy randomizacyjne zostały przygotowane przez firmę <i>Vertex Biometrics</i> |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki kliniczne oraz demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepione, pacjenci oraz personel danego ośrodka nie byli świadomi przydziału chorych do ramienia badania |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepione, pacjenci oraz personel danego ośrodka nie byli świadomi przydziału chorych do ramienia badania |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---------------|--|
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Częściowo tak | W badaniu wykluczano chorych, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia, ale co najmniej jedną dawkę leczenia otrzymało odpowiednio 200 (99,5%) i 203 pacjentów (99,5%) |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| <u>Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV₁ (ppFEV₁), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zmiana wartości współczynnika BMI, ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne, infekcyjne zaostrzenia płucne, AEs ogółem</u> | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo tak | W badaniu wykluczano chorych, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia, ale co najmniej jedną dawkę leczenia otrzymało odpowiednio 200 (99,5%) i 203 pacjentów (99,5%) |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, | Tak | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|-----------|
| który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego? | | |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ryzyko błędu systematycznego ogółem | | |
| Niskie | | |

16.1.2 Heijerman 2019

Tabela 110. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *Heijerman 2019*.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|---|--|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | <i>Heijerman 2019</i> | |
| Oceniane porównanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Częściowo tak | Randomizacja przy pomocy interaktywnego systemu sieciowego obsługiwanego przez zewnętrzny podmiot, ale nie podano konkretnej metody uzyskania losowości |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | Randomizacja przy pomocy interaktywnego systemu sieciowego obsługiwanego przez zewnętrzny podmiot, z wykorzystaniem stratyfikacji względem wieku oraz wyjściowej wartości należącej FEV1 |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki kliniczne oraz demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|---------------|---|
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepienie, pacjenci oraz personel danego ośrodka nie byli świadomi przydziału chorych do ramienia badania (również pracownicy sponsora odpowiedzialni za ocenę wyników nie byli świadomi przypisanego leczenia) |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepienie, pacjenci oraz personel danego ośrodka nie byli świadomi przydziału chorych do ramienia badania (również pracownicy sponsora odpowiedzialni za ocenę wyników nie byli świadomi przypisanego leczenia) |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Częściowo tak | W badaniu wykluczano chorych, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia, ale ogółem w ten sposób wykluczono tylko 1 (0,9%) pacjenta |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| <u>Bezwzględna zmiana należytej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zmiana wartości współczynnika BMI, ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne, infekcyjne zaostrzenia płucne, AEs ogółem</u> | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo tak | W badaniu wykluczano chorych, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia, ale ogółem w ten sposób wykluczono tylko 1 (0,9%) pacjenta |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|-----------|
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ryzyko błędu systematycznego ogółem | | |
| Niskie | | |

16.1.1 Keating 2018

Tabela 111. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *Keating 2018*.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|---|-----------|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | Keating 2018 | |
| Oceniane porównanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs TEZ/IVA+SoC lub ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|---|---|
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Częściowo tak | Podczas randomizacji zastosowano stratyfikację z uwagi na wartość ppFEV ₁ (< 70% i ≥ 70%; nie objęła ona pierwszych 10 pacjentów z populacji F/MF). W celu przypisania pacjentów do leczenia wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS, z ang. <i>interactive web response system</i>). Listy randomizacyjne zostały przygotowane przez firmę <i>Vertex Biometrics</i> |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | W celu przypisania pacjentów do leczenia wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS, z ang. <i>interactive web response system</i>). Listy randomizacyjne zostały przygotowane przez firmę <i>Vertex Biometrics</i> |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Częściowo nie | Autorzy nie odnotowali istotnych różnic w zakresie większości charakterystyk wyjściowych pacjentów, z wyjątkiem masy ciała w grupie chorych F/MF (p < 0,05) |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Badanie opisano jako podwójnie zaślepione |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Badanie opisano jako podwójnie zaślepione |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Tak | W badaniu zaznaczono, że ocena będzie prowadzona w populacji chorych poddanych randomizacji otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia, ale w praktyce wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przepisane leczenie |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| <u>Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana absolutnej wartości FEV1, zmiana stężenia jonów chlorkowych w płynie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zmiana wartości współczynnika BMI, infekcyjne zaostrzenia płucne, AEs ogółem</u> | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|-----------|
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | brak |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ryzyko błędu systematycznego ogółem | | |
| Niskie | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.1.2 VX18-445-109

Tabela 112. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu VX18-445-109.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---|--|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | VX18-445-109 | |
| Oceniane porównanie | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+ SoC | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Brak danych | Badanie opisane jako randomizowane, ale nie podano szczegółowych informacji odnośnie procesu randomizacji |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Brak danych | Badanie opisane jako randomizowane, ale nie podano szczegółowych informacji odnośnie procesu randomizacji |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | brak |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepienie |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepienie |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Częściowo tak | W badaniu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa założono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia - ale w praktyce wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przypisane leczenie |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|-----------|
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| <u>Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, AEs ogółem</u> | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | brak |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego | Nie | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|-----------|-----------|
| wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | | |
| Ryzyko błędu systematycznego ogółem | | |
| | Średnie | |

16.1.3 EVOLVE

Tabela 113. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *EVOLVE*.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---|--|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | EVOLVE | |
| Oceniane porównanie | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Częściowo tak | Randomizację przeprowadzono przy użyciu internetowego systemu responsywnego, ale nie podano szczegółów odnośnie procedury generowania kolejności randomizacji |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | Randomizacja prowadzona przy pomocy internetowego systemu sieciowego |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | Autorzy podali, że najważniejsze charakterystyki wyjściowe (wiek, płeć, użycie dodatkowego leczenia, region geograficzny, infekcje <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , wartość naleźna FEV1) |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepienie |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepienie |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---------------|---|
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Częściowo tak | W badaniu wykluczano chorych, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia, ale ogółem w ten sposób wykluczono tylko 1 (0,2%) pacjenta; dodatkowo wykluczono 5 (1%) chorych nie spełniających kryteriów włączenia (brak potwierdzonego statusu F/F) |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana absolutnej wartości FEV1, zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmiany wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R, zmiana wartości współczynnika BMI | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo tak | Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji n = 504 chorych, stanowiących 98,8% populacji poddanej randomizacji (n = 510) |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, | Tak | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|---|
| który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | | |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| <u>Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne, infekcyjne zaostrzenia płucne, AEs ogółem</u> | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji n = 509 chorych, stanowiących 99,8% populacji poddanej randomizacji (n = 510) |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed | Tak | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|-----------|
| udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | | |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ryzyko błędu systematycznego ogółem | | |
| Niskie | | |

16.1.4 Donaldson 2018

Tabela 114. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *Donaldson 2018*.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|---|--|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | <i>Donaldson 2018</i> | |
| Oceniane porównanie | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Brak danych | Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez podania szczegółów |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Brak danych | Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez podania szczegółów |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | brak |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepione |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| | | |
|---|---------------|---|
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Badanie podwójnie zaślepione |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |
| 2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Nie | W badaniu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w ramach populacji chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę leku: w obrębie ramion uwzględnionych w analizie, w grupie placebo odpowiednio 2/26 (7,7%) oraz 2/33 (6,1%) chorych poddanych randomizacji nie otrzymało przepisanej dawki leku w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | Częściowo tak | w obrębie ramion uwzględnionych w analizie, w grupie placebo 2/26 (7,7%) oraz 2/33 (6,1%) chorych poddanych randomizacji nie otrzymało przepisanej dawki leku (w zależności od oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) - liczba osób jest niska, ale z uwagi na małą liczebność grupy, pacjenci którzy nie otrzymali leczenia stanowili stosunkowo wysoki odsetek całej grupy |
| <u>Bezwzględna zmiana należnej wartości FEV1 (ppFEV1), zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne, infekcyjne zaostrzenia płucne</u> | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo nie | W grupie placebo leczenia nie otrzymało 2/26 (7,7%) chorych poddanych randomizacji, ale ogółem w obu ramionach leczenie otrzymało 95,4% chorych (41/43) |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | Brak danych | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | Nie | Brak danych wynikał z usunięcia chorych, którzy nie otrzymali żadnej dawki przepisanej dawki leku |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia? | Nie | brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| | | |
|--|---------------|--|
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| <u>Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne, infekcyjne zaostrzenia płucne, AEs ogółem</u> | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo nie | Punkty końcowe bezpieczeństwa oceniano względem połączonych grup placebo (n = 33). W grupie placebo leczenia nie otrzymało 2/33 (6,1%) chorych poddanych randomizacji, ale ogółem w obu ramionach leczenie otrzymało 96,0% chorych (48/50) |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | Brak danych | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | Nie | Brak danych wynikał z usunięcia chorych, którzy nie otrzymali żadnej dawki przepisanej lekczenia |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| | | |
|--|-----|------|
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ryzyko błędu systematycznego ogółem | | |
| Wysokie | | |

16.1.5 Schwarz 2020

Tabela 115. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu *Schwarz 2020*.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|---|--|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | <i>Schwarz 2020</i> | |
| Oceniane porównanie | PBO+SoC vs TEZ/IVA+SoC | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Brak danych | Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez podania szczegółów |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---------------|---|
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Brak danych | Badanie opisano jedynie jako randomizowane, bez podania szczegółów |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | Autorzy zaznaczyli, że oceniane grupy były dobrze zbalansowane |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |
| 2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Częściowo tak | Ocenie poddano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku, ale tylko 1/98 (1,0%) chory został wykluczony w ten sposób |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| <u>Ciężkie infekcyjne zaostrzenia płucne, infekcyjne zaostrzenia płucne, AEs ogółem</u> | | |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo tak | Ocenie poddano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku, ale tylko 1/98 (1,0%) chory został wykluczony w ten sposób |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | brak |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|-----------|
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ryzyko błędu systematycznego ogółem | | |
| Średnie | | |

16.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2

Tabela 116. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF lub F/F chorych z mukowiscydozą.

| <i>Bailey 2020</i> | <i>Dagenais 2020</i> | <i>Gramegna 2020</i> | <i>Guerra 2020</i> | <i>Southern 2020</i> |
|--|--|--|---|--|
| Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1] | | | | |
| SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2] | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO |
| Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3] | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia | Włączono jedynie badania, które pozwalały ocenić rzeczywistą praktykę kliniczną | Włączano badania II i III fazy bez dokładnego uzasadnienia | Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia | Włączono badania RCT celem wykonania wiarygodnych metaanaliz |
| Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4] | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Przeszukiwano bazy danych: Medline (Ovid), Embase i CINAHL (EBSCO) Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia | Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science Core Collection Przejrzano szarą literaturę oraz referencje odnalezionych badań Podano kwerendy Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia | Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register for Controlled Trials i Cochrane Database of Systematic Reviews Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia | Przeszukiwano bazy danych: Medline, Embase i The Cochrane Central Register of Controlled Trials Podano kwerendy Nie podano informacji o restrykcjach językowych | Przeszukiwano bazy: Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register (na bieżąco aktualizowany rejestr obejmujący dane dotyczące badań odnośnie mukowiscydozy z Cochrane, MEDLINE oraz EMBASE, oraz dane z czasopism Pediatric Pulmonology oraz Journal of Cystic Fibrosis) Dodatkowo przejrano referencje odnalezionych badań, rejestry badań w toku, kontaktowano się również za autorami odnalezionych badań oraz producentami modulatorów CFTR w celu uzyskania dodatkowych informacji. Podano kwerendy Nie zastosowano restrykcji językowych |
| Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5] | | | | |
| SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| | | | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję | |
| Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6] | | | | |
| SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | |
| Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7] | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| <i>Bailey 2020</i> | <i>Dagenais 2020</i> | <i>Gramegna 2020</i> | <i>Guerra 2020</i> | <i>Southern 2020</i> |
|--|--|---|--|---|
| NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8] | | | | |
| SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9] | | | | |
| SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB |
| Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10] | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11] | | | | |
| NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | SPEŁNIONO |
| Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12] | | | | |
| SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB |
| Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13] | | | | |
| SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB |
| Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14] | | | | |
| SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15] | | | | |
| NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | SPEŁNIONO |
| Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16] | | | | |
| SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów | SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, oraz brak zewnętrznego finansowania opracowania | SPEŁNIONO Autorzy podali informację o tym, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych oraz o potencjalnym konflikcie interesów | SPEŁNIONO Autorzy podali informację o tym, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych oraz, że nie wykazują oni żadnego potencjalnego konfliktu interesów | SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów |
| KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | UMIARKOWANA WIARYGODNOŚĆ |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.3.1 Narzędzie ROB2

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 117. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

| Pytanie sygnalizujące | Możliwe odpowiedzi |
|--|---|
| Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji? | tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji | |
| 2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| 2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie |
| 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji? | tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/ |
| (Jeśli T/PT w 2.3a.) | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie |
| 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik? | tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |

| Pytanie sygnalizujące | Możliwe odpowiedzi |
|--|---|
| 2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| 2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji |
| 2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli dotyczy) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli dotyczy) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli dotyczy) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 3.1.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> |
| (Jeśli N/PN w 3.2.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 3.3.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 4.3.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego? | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Pytanie sygnalizujące | Możliwe odpowiedzi |
|--|--|
| (Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego? | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy? | <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| 5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| 5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|--|
| 1.1. | 1.2. | 1.3. | |
| T/PT/BI | T/PT | BI/N/PN | Niskie |
| T/PT | T/PT | T/PT | Pośrednie |
| N/PN/BI | T/PT | T/PT | Pośrednie |
| Dowolna | BI | N/PN/BI | Pośrednie |
| Dowolna | BI | T/PT | Wysokie |
| Dowolna | N/PN | Dowolna | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 119. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|--|
| Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a. | | | | | |
| 2.1a. | 2.2a. | 2.3a. | 2.4a. | 2.5a. | - |
| Obydwe N/PN | | ND | ND | ND | Niskie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | N/PN | ND | ND | Niskie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | BI | ND | ND | Pośrednie |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|--|------|--------------------------------|---------|--|
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT | ND | ND | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT | T/PT/BI | ND | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie |
| Część druga: pytania 2.6a.-2.7a. | | | | |
| 2.6a. | | 2.7a. | | - |
| T/PT | | ND | | Niskie |
| N/PN/BI | | N/PN | | Pośrednie |
| N/PN/BI | | T/PT/BI | | Wysokie |
| Ostateczna ocena | | | | |
| Ocena w części pierwszej | | Ocena w części drugiej | | - |
| Niskie | | Niskie | | Niskie |
| Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej | | | | Pośrednie |
| | | Wysokie w którejkolwiek części | | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 120. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|-----------|-----------|--|
| 2.1b. | 2.2b. | 2.3b. | 2.4b. | 2.5b. | 2.6b. | |
| N/PN | N/PN | ND | N/PN/ND | N/PN/ND | ND | Niskie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT/ND | N/PN/ND | N/PN/ND | N/PN/ND | ND | Niskie |
| N/PN | N/PN | ND | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT | Pośrednie |
| N/PN | N/PN | ND | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT | Pośrednie | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT | Pośrednie | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | N/PN/BI | Dowolna | T/PT | Pośrednie | Pośrednie | Pośrednie |
| N/PN | N/PN | ND | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI | Wysokie |
| N/PN | N/PN | ND | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI | Wysokie | Wysokie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie | Wysokie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | N/PN/BI | Dowolna | N/PN/BI | Wysokie | Wysokie | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 121. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|---------|--|
| 3.1. | 3.2. | 3.3. | 3.4. | |
| T/PT | ND | ND | ND | Niskie |
| N/PN/BI | T/PT | ND | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | N/PN | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | N/PN | Pośrednie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 122. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|--|
| 4.1. | 4.2. | 4.3. | 4.4. | 4.5. | |
| N/PN/BI | N/PN | N/PN | ND | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | N/PN | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN | Pośrednie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie |
| N/PN/BI | BI | N/PN | ND | ND | Pośrednie |
| N/PN/BI | BI | T/PT/BI | N/PN | ND | Pośrednie |
| N/PN/BI | BI | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN | Pośrednie |
| N/PN/BI | BI | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie |
| T/PT | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie |
| Dowolna | T/PT | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 123. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------------------------|------|--|
| 5.1. | 5.2. | 5.3. | |
| T/PT | N/PN | N/PN | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | N/PN | Pośrednie |
| Dowolna | N/PN | BI | Pośrednie |
| Dowolna | BI | N/PN | Pośrednie |
| Dowolna | BI | BI | Pośrednie |
| Dowolna | Co najmniej jedna T/PT | | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 124. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

| Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów) |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^] |
| Dodatkowe punkty można przyznać, gdy: |
| <ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy. |
| Punkty można odjąć gdy: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy. |

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 125. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

| Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów) |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? |

16.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 126. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 127. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

16.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Tabela 128. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|--|---|--|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| 1. | Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i> | – | <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) |
| 2. | Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i> | Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego | Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu |
| 3. | Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i> | – | W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT |
| 4. | Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i> | Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania | Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu |
| 5. | Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i> | – | Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone |

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|---|--|--|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| 6. | Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i> | – | 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$ |
| 7. | Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i> | przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu | uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań |
| 8. | Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i> | Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>) | Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczerogółowo populację szczerogółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji |
| 9. | Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i> | Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności) | RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych |
| | | Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>) | nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|---|--|---|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| 10. | Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i> | – | podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach |
| | | | RCTs |
| | | – | Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności |
| | | | nie-RCT |
| 11. | Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i> | – | Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań |
| 12. | Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i> | – | przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT) |
| 13. | Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i> | – | do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono |

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|--|--|---|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| | | | badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu |
| 14. | Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i> | – | brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu |
| 15. | Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i> | – | wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu |
| 16. | Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i> | – | autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów |

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftror/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.3.6 Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

CFQ-R to Kwestionariusz Jakości Życia przeznaczony dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców. Jest to instrument specyficzny dla choroby składający się z 50 pytań i obejmujący 12 domen HRQoL, w którym wyższe wyniki wskazują lepsze zdrowie (*Quittner 2005*). Kwestionariusz Jakości Życia Związanej z Chorobą przeznaczony dla chorych na mukowiscydozę obejmuje ocenę: funkcjonowania fizycznego, ról jakie pacjent wypełnia, witalności, funkcjonowania społecznego i emocjonalnego, postrzegania własnego zdrowia. Obejmuje również zakresy specyficzne dla mukowiscydozy, takie jak: wizerunek ciała, zaburzenia odżywiania, obciążenie spowodowane leczeniem, objawy ze strony układu oddechowego i pokarmowego. Wynik umożliwi pełne obrazowanie funkcjonowania pacjenta i pozwala ocenić metody leczenia stosowane przez chorych (leczenie zaostrzeń płucnych, stosowanie nowych leków, przeszczepienie płuc). Kwestionariusz posiada kilka wersji, dla osób w różnym wieku: dla młodzieży i dorosłych (14 lat i starsi), dla dzieci szkolnych starszych (12-13 lat), dla dzieci szkolnych młodszych (6-11 lat) i wersja dla rodziców dzieci w wieku 6-13 lat. Celem takiego podziału jest uwzględnienie różnic w poszczególnych etapach rozwoju i umożliwienie monitorowania jakości życia pacjentów od 6 roku życia do dorosłości.

Test zawiera pytania, na które odpowiada się na 4-stopniowej skali Likerta. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wyniki w poszczególnych domenach są obliczane i standaryzowane, mogą wynosić od 0 do 100 punktów.

Kwestionariusz CFQ-R składa się z oceny 12 domen: funkcjonowanie fizyczne, witalność, stan emocjonalny, zachowania związane z jedzeniem, ograniczenia związane z leczeniem, postrzeganie zdrowia, funkcjonowanie społeczne, wygląd ciała, role społeczne, masa ciała, funkcjonowanie układu oddechowego, funkcjonowanie układu pokarmowego (*Sands 2009*).

W ocenie domeny oddechowej za minimalnie istotną klinicznie zmianę przyjmuje się zmianę o 4 punkty (MCID = 4).

16.3.7 Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22)

Kwestionariusz SNOT-22 służy do oceny objawów zatokowo-nosowych, w którym niższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie objawów (*Kennedy 2013*). Kwestionariusz składa się z oceny 22 objawów, które trzeba ocenić w skali 0-5, gdzie 0 oznacza brak problemów z danym objawem a 5 wskazuje na maksymalne problemy. Za zmianę istotną klinicznie (MCID) przyjmuje się zmianę o przynajmniej 8 punktów (MCID = 8)

Oceniane objawy (częstość występowania oraz nasilenie):

1. Potrzeba wydmuchania nosa
2. Kichanie
3. Katar
4. Kaszel
5. Sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie nosa
6. Gęsta wydzielina z nosa
7. Zatkane uszy
8. Zawroty głowy
9. Ból ucha
10. Ból/ucisk twarzy
11. Trudności z zasypianiem
12. Nocne budzenia
13. Brak dobrego snu w nocy
14. Budzenie się z uczuciem zmęczenia
15. Zmęczenie
16. Zmniejszona produktywność
17. Zmniejszona koncentracja
18. Sfrustrowanie / niepokój / drażliwość
19. Smutek
20. Zakłopotanie
21. Zmysł smaku / zapachu
22. Niedrożność / przekrwienie nosa

16.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- DiMango 2020** DiMango E, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020
- DiMango 2021** DiMango E, Spielman D B, Overdevest J, Keating C, Francis S F, Dansky D, Gudis D A. Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11(1):75-78
- Donaldson 2018** Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang LT. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(2):214-224
- Douglas 2020** Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjilias D, Hong G, Dorgan DJ, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa ND. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020
- Fajac 2020 (doniesienie konferencyjne)** Fajac I, Brunt K, Daines C, Durieu I, Goralski J, Heijerman H, Knoop C, Majoor C, Booth J, Moskowitz SM, Savage J, Wang C, Quittner A. P221 Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19:S118-S119. doi:10.1016/S1569-1993(20)30555-5
- Griese 2020** Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines CL. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for ≥ 24 Weeks in People With CF and ≥ 1 F508del Allele: Interim Results of an Open-Label Phase Three Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS, McCoy K, Donaldson S, Walker S, Chmiel J, Rubenstein R, Froh DK, Neuringer I, Jain M, Moffett K, Taylor-Cousar JL, Barnett B, Mueller G, Flume P, Livingston F, Mehdi N, Teneback C, Welter J, Jain R, Kissner D, Patel K, Calimano FJ, Johannes J, Daines C, Keens T, Scher H, Chittivelu S, Reddivalam S, Klingsberg RC, Johnson LG, Verhulst S, Macedo P, Downey D, Connett G, Nash E, Withers N, Lee T, Bakker M, Heijerman H, Vermeulen F, Knoop C, De Wachter E, van der Meer R, Merkus P, Majoor C. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212):1940-1948
- Keating 2018** Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018; 379(17):1612-1620
- Majoor 2020 (doniesienie konferencyjne)** Majoor C, Brunt K, Daines C, Durieu I, Fajac I, Goralski J, Heijerman H, Knoop C, Booth J, Moskowitz SM, Savage J, Wang C, Quittner A. WS19.6 Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19:S32. doi:10.1016/S1569-1993(20)30268-X

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

- Middleton 2019** Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- O'Shea 2020** O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, Nicholson T, Gallagher CG, McKone EF. The efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2020
- Schwarz 2020** Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, Klingsberg RC, Fischer R, Rowe SM, Audhya PK, Ahluwalia N, You X, Ferro TJ, Duncan ME, Bruinsma BG. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros* 2020
- Taylor-Cousar 2017** Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2013-2023

16.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Akshintala VS, Kamal A, Faghih M, Cutting GR, Cebotaru L, West NE, Jennings MT, Dezube R, Whitcomb DC, Lechtzin N, Merlo CA, Singh VK. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis. *Pancreatology* 2019; 19(8):1023-1026
- Munck A, Kerem E, Ellemunter H, Campbell D, Wang LT, Ahluwalia N, Owen CA, Wainwright C. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *J Cyst Fibros* 2020
- O'Connor KE, Goodwin DL, NeSmith A, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resolves subfertility in females with CF: A two center case series. *Journal of Cystic Fibrosis*. doi:10.1016/j.jcf.2020.12.011
- Rotolo SM, Duehlmeier S, Slack SM, Jacobs HR, Heckman B. Testicular pain following initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in males with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020; 19(5):e39-e41
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2024-2035
- Safirstein J, Grant JJ, Clausen E, Savant D, Dezube R, Hong G. Biliary disease and cholecystectomy after initiation of elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu przedstawiono serię 15 przypadków chorych z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, którzy otrzymywali modulatory CFTR - żadnej z pacjentów nie otrzymał terapii trójskładnikowej iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor
- Nieodpowiednia populacja - chorzy na mukowiscydozę heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji [genotyp F/MF], otrzymujący terapię dwulekową (IVA+TEZ) lub placebo - populacja F/MF nie była uwzględniana w ramach prowadzonego porównania pośredniego
- Nieodpowiedni rodzaj badania - opis serii 14 przypadków; retrospektywna ocena kohorty kobiet z mukowiscydozą z problemami z płodnością w dwóch ośrodkach badawczych (Uniwersytet Alabama i Uniwersytet Północna Karolina)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia serię 7 przypadków mężczyzn leczonych preparatem Kaftrio, u których wystąpił ból jąder po podaniu leku (przedstawiono charakterystykę tych pacjentów i nie analizowano skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii Kaftrio)
- Nieodpowiednia populacja - chorzy na mukowiscydozę heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji [genotyp F/MF], otrzymujący terapię dwulekową (IVA+TEZ) lub placebo - populacja F/MF nie była uwzględniana w ramach prowadzonego porównania pośredniego
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia serię 7 przypadków leczonych preparatem Kaftrio, u których wystąpiła choroba żółciowa lub zaistniała konieczność wykonania cholecystektomii (przedstawiono charakterystykę

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

tych pacjentów i nie analizowano skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii Kaftrio)

16.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

| | |
|----------------------|--|
| Bailey 2020 | Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, Padula L, Porco K, Alvarez JA. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. <i>J Acad Nutr Diet</i> 2020 |
| Dagenais 2020 | Dagenais R V E, Su V C H, Quon B S. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. <i>J Clin Med</i> 2020; 10(1) |
| Gramegna 2020 | Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From ivacaftor to triple combination: A systematic review of efficacy and safety of cftr modulators in people with cystic fibrosis. <i>Int J Mol Sci</i> 2020; 21(16):1-23 |
| Guerra 2020 | Guerra L, Favia M, Di Gioia S, Laselva O, Bisogno A, Casavola V, Colombo C, Conese M. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis. <i>Expert Opin Drug Discov</i> 2020; 15(8):873-891 |
| Southern 2020 | Southern K W, Murphy J, Sinha I P, Nevitt S J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020; 12:Cd010966 |

16.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

| | |
|---|--|
| Egan ME. Cystic fibrosis transmembrane conductance receptor modulator therapy in cystic fibrosis, an update. <i>Curr Opin Pediatr</i> 2020; 32(3):384-388 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające przegląd badań dotyczących terapii modulatorami CFTR, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (w szczególności, nie podano informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych) |
| Gavioli E M, Guardado N, Haniff F, Deiab N, Vider E. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. <i>J Clin Pharm Ther</i> 2020 | Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji opisano wyniki przeglądu badań w kierunku oceny bezpieczeństwa regulatorów CFTR stosowanych w leczeniu mukowiscydozy, ale nie przedstawiono szczegółów pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny |
| Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Development of elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor: highly effective CFTR modulation for the majority of people with cystic fibrosis. <i>Expert Rev Respir Med</i> 2020 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające przegląd badań dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (w szczególności, nie podano informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych) |
| Ridley K, Condren M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. <i>J Pediatr Pharmacol Ther</i> 2020; 25(3):192-197 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające przegląd badań dotyczących terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (w szczególności, nie podano informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych) |
| Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. <i>Eur Respir Rev</i> 2020; 29(155) | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające przegląd badań dotyczących terapii modulatorami CFTR, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (w szczególności, nie podano informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych) |
| Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, McKee CM, Waltz D, Moskowitz SM, Savage J, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające przegląd badań dotyczących terapii modulatorami CFTR, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. ERJ open research 2019; 5(2)

Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. Adv Ther 2019; 36(2):451-461

przeгляд jako systematyczny (w szczególności, nie podano informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przeгляд systematyczny porównujący skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii modulatorami CFTR u chorych z mukowiscydozą, ale nie oceniono skojarzenia ELX/TEZ/IVA+IVA

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezaakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 1 lutego 2021 roku.

Tabela 129. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|-------------------------------------|----------------|
| 1 | elexacaftor[nm] OR elexacaftor[all] | 55 |
| 2 | tezacaftor[nm] OR tezacaftor[all] | 134 |
| 3 | ivacaftor[nm] OR ivacaftor[all] | 804 |
| 4 | #2 AND #3 | 127 |
| 5 | #1 OR #4 | 128 |

Tabela 130. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | ('elexacaftor'/exp OR elexacaftor) AND [embase]/lim | 117 |
| 2 | ('tezacaftor'/exp OR tezacaftor) AND [embase]/lim | 489 |
| 3 | ('ivacaftor'/exp OR ivacaftor) AND [embase]/lim | 2850 |
| 4 | #2 AND #3 | 464 |
| 5 | #1 OR #4 | 465 |

Tabela 131. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|-------------|----------------|
| 1 | elexacaftor | 19 |
| 2 | tezacaftor | 93 |
| 3 | ivacaftor | 403 |
| 4 | #2 AND #3 | 93 |
| 5 | #1 OR #4 | 93 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.9.1 Badania RCT oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA

16.9.1.1 Badanie *Middleton 2019*

Tabela 132. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Middleton 2019*.

| Metodyka | |
|------------------------------------|---|
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z grupą kontrolną w postaci placebo |
| Zaślepienie | Tak, podwójne |
| Skala Jadad | 5 (R2; B2; W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA |
| Liczba ośrodków | 115 (13 krajów) Sponsor Vertex Pharmaceuticals |
| Okres obserwacji | łącznie ok. 32 tygodnie (w tym 4 tyg. skryningu, 24 tyg. leczenia oraz 4 tyg. obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa) + faza OLE (24 tygodnie) |
| Oszacowanie wielkości próby | Oszacowano, że przy założeniu odsetka utraty pacjentów z badania na poziomie 5% w 4 tygodniu i wewnątrzgrupowego odchylenia standardowego wynoszącego 7 p.p., włączenie do analizy wstępnej 70 pacjentów do każdej z grup zapewniłoby około 98% moc statystyczną do wykrycia różnicy między grupami na poziomie 5 p.p. dla oceny średniej bezwzględnej zmiany ppFEV1 w 4 tyg. z wykorzystaniem dwustronnego testu t dwóch prób przy poziomie istotności wynoszącym 0,044 |
| Analiza statystyczna | <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanego leczenia.</p> <p>Bezwzględną zmianę ppFEV1 w 4 tyg. modelowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów, ze zmienną zależną w postaci wyjściowej wartości ppFEV1, czynnikami stałymi w postaci grupy, wizyty oraz interakcji między grupą a wizytą (<i>trial-group-by-visit interaction</i>) oraz ciągłą wyjściową wartością ppFEV1, wiekiem w momencie skryningu (< 18 lat vs ≥ 18 lat) i płcią jako zmiennymi towarzyszącymi. Podobny model zastosowano także do analizy ppFEV1 w 24 tyg., stężenia jonów chlorkowych w pocie, oceny domeny oddechowej CFQ-R oraz wartości BMI. Z kolei częstość zaostrzeń płucnych analizowano z wykorzystaniem modelu regresji ujemnej dwumianowej.</p> <p>Analizę <i>interim</i> dla głównego punktu końcowego zaplanowano w momencie, gdy ≥ 140 pacjentów odbędą wizytę kontrolną w 4 tyg. i ≥ 100 chorych w 12 tyg.</p> <p>W analizach przyjęto poziom istotności p = 0,05</p> |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana wartości należnej FEV1 po 4 tyg. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna zmiana wartości należnej FEV1 po 24 tyg. • Częstość zaostrzeń płucnych w okresie 24 tyg. • Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tyg. • Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg. • Bezwzględna zmiana BMI w 24 tyg. • Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 4 tyg. • Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tyg. • Czas do pierwszego zaostrzenia płucnego w okresie 24 tyg. |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Middleton 2019 (NCT03525444, publikacja *Middleton 2019*, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-102 + faza OLE opisana w publikacji *Griese 2020*)

- Bezwzględna zmiana BMI odniesionego do wieku (*BMI-for-age z score*) w 24 tyg.
- Bezwzględna zmiana masy ciała w 24 tyg.
- Bezpieczeństwo

W fazie OLE głównym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa, w tym analiza poszczególnych AEs, parametrów laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych oraz pulsoksymetrii.

Interwencja i komparatory

Elaksakator/tezakator/iwakaftor (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC)

Elaksakator 200 mg podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg i iwakaftorem 150 mg (dawki uzyskiwano przez podanie dwóch tabletek trójskładnikowych rano) + iwakaftor 150 mg podawanym wieczorem jako jedna tabletkę – leczenie skojarzone dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy.

PBO+SoC

Placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (w celu utrzymania zaślepienia rano podawano 2 tabletki placebo dopasowane do tabletki trójskładnikowej oraz wieczorem jedną tabletkę placebo dopasowaną do tabletki iwakaftoru), które dodano do standardowej terapii otrzymywanej już przez chorych w ramach leczenia mukowiscydozy.

W obu ramionach leczenie prowadzono przez 24 tyg.

W fazie OLE chorzy z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania *Middleton 2019* kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek 12 lat lub więcej
- Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy
- Ustabilizowana mukowiscydoza w ocenie lekarza
- Genotyp F508del-MF (układ heterozygotyczny, F/MF)
- $ppFEV_1 \geq 40\%$ do $\leq 90\%$ podczas skryningu
- Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur
- Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy, którą zdefiniowano jako obecny schemat leczenia, przy którym chorzy byli obserwowani przez co najmniej 28 dni przed wizytą 1 dnia badania

Kryteria wykluczenia

- Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta, które w ocenie lekarzy mogą zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, m.in.:
 - Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia wrotnego
 - Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny
 - Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów
 - Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy *in situ* w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat)
- Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:
 - Hemoglobina < 10 g/dl
 - Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN
 - Aktywność ALT, AST, GGTP oraz ALP $\geq 3 \times$ GGN
 - Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakator/tezakator/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Middleton 2019 (NCT03525444, publikacja Middleton 2019, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-102 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2020)

- Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. *Burkholderia cenocepacia*, *B. dolosa*, *Mycobacterium abscessus*)
- Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. nieżyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Udział w innym badaniu klinicznym z udziału leku w fazie badań w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej)
- Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką terapii analizowanych w badaniu
- Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii analizowanych w badaniu
- W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania lub której bliska osoba pełniła taką funkcję

| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Liczba kobiet (%) | Średnia wyjściowa wartość należnej FEV ₁ (SD) [%] | Średnie wyjściowe stężenie jonów chlorkowych w płynie (SD) [mmol/l] | Średni wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R (SD) [pkt] |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------|--|---|--|
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 200) | 25,6 (9,7) | 96 (48,0%) | 61,6 (15,0) | 102,3 (11,9) | 68,3 (16,9) |
| PBO+SoC (N = 203) | 26,8 (11,3) | 98 (48,3%) | 61,3 (15,5) | 102,9 (9,8) | 70,0 (17,8) |

Wyjściowe różnice między grupami

Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami

Przebieg chorych

W badaniu łącznie randomizacji poddano 405 chorych – 201 przydzielono do grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC, a 204 chorych do grupy PBO+SoC. Z tego co najmniej jedną dawkę leczenia otrzymało odpowiednio 200 (99,5%) i 203 pacjentów (99,5%). W grupie PBO+SoC żaden z pacjentów nie przerwał przedwcześnie leczenia, natomiast w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC przedwcześnie terapię zakończyło 3 (1,5%) chorych (1 z uwagi na zajście w ciążę i 2 z powodu AEs). W grupie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC pełny okres terapii ukończyło 197 (98%) chorych, a w grupie PBO+SoC 203 (99,5%) pacjentów. Do fazy OLE włączono 399 chorych, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia w próbie Middleton 2019

Wyniki

Analiza skuteczności, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 200 vs n = 203)

- Bezwzględna zmiana ppFEV₁ po 4 tyg. [p.p.]: 13,6 (95% CI: 12,4; 14,8) vs -0,2 (95% CI: -1,3; 1,0), MD = 13,8 (95% CI: 12,1; 15,4), p < 0,001
- Bezwzględna zmiana ppFEV₁ po 24 tyg. [p.p.]: 13,9 (95% CI: 12,8; 15,0) vs -0,4 (95% CI: -1,5; 0,7), MD = 14,3 (95% CI: 12,7; 15,8), p < 0,001
- Liczba (roczna częstość) zaostrzeń płucnych ogółem: 41 (0,37) vs 113 (0,98), iloraz częstości = 0,37 (95% CI 0,25; 0,55), p < 0,001
- Liczba (roczna częstość) zaostrzeń płucnych prowadzących do hospitalizacji: bd. (0,07) vs bd. (0,24), iloraz szans = 0,29 (95% CI: 0,14; 0,61)
- Liczba (roczna częstość) zaostrzeń płucnych leczonych antybiotykami: bd. (0,08) vs bd. (0,36), iloraz szans = 0,22 (95% CI: 0,11; 0,43)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Middleton 2019 (NCT03525444, publikacja Middleton 2019, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-102 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2020)

- Liczba i odsetek chorych z zaostrzeniami płucnymi: 44 (21,8%) vs 95 (47,3%)
- Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zaostrzeniami płucnymi: 11 (5,4%) vs 33 (16,4%)
- Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tyg. [pkt]: 18,1 (95% CI: 15,9; 20,4) vs -1,9 (95% CI: -4,2; 0,3), MD = 20,1 (95% CI: 16,9; 23,2), $p < 0,001$
- Bezwzględna zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tyg. [pkt]: 17,5 (95% CI: 15,6; 19,5) vs -2,7 (95% CI: -4,6; -0,8), MD = 20,2 (95% CI: 17,5; 23,0), $p < 0,001$
- Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 4 tygodniach [mmol/l]: -41,2 (95% CI: -43,1; -39,2) vs 0,1 (95% CI: -1,9; 2,0), MD = -41,2 (95% CI: -44,0; -38,5), $p < 0,001$
- Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tygodniach [mmol/l]: -42,2 (95% CI: -44,0; -40,4) vs -0,4 (95% CI: -2,2; 1,4), MD = -41,8 (95% CI: -44,4; -39,4), $p < 0,001$
- Bezwzględna zmiana BMI ogółem [kg/m²]: 1,13 (95% CI: 0,99; 1,26) vs 0,09 (95% CI: -0,05; 0,22), MD = 1,04 (95% CI: 0,85; 1,23), $p < 0,001$
- Bezwzględna zmiana BMI odniesionego do wieku (*BMI-for-age z score*) [z score]: 0,34 (95% CI: 0,25; 0,44) vs 0,04 (95% CI: -0,05; 0,41), MD = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,43)
- Bezwzględna zmiana masy ciała [kg]: 3,4 (95% CI: 3,0; 3,8) vs 0,5 (95% CI: 0,2; 0,9), MD = 2,9 (95% CI: 2,3; 3,4)

Faza OLE:

- częstość zaostrzeń płucnych oszacowana na 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła 0,30 (95% CI: 0,24; 0,39)
- liczby i odsetek chorych z infekcyjnymi zaostrzeniami płucnymi ogółem i ciężkimi, które w publikacji do fazy wydłużonej przedstawiono w ramach oceny bezpieczeństwa (wyniki prezentują dane zarówno dla populacji F/MF i F/F)

| Zaostrzenia płucne | Badanie Middleton 2019, N = 202 | | Faza wydłużona (Griese 2020), N = 506 | |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat |
| Ogółem | 44 (21,8%) | 64,9 | 127 (25,1%) | 49,6 |
| Ciężkie | 11 (5,4%) | 12,0 | 42 (8,3%) | 12,2 |

▪ inne wyniki:

| Parametr | Grupa | Bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, n | Bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE, n, łączny okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC |
|--|--|---|--|
| Populacja F/MF (24 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+SoC] w badaniu podstawowym Middleton 2019 + 24 tyg. leczenia w fazie OLE)[^] | | | |
| Jakość życia - ocena CFQ-R - domena oddechowa | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (Middleton 2019 i OLE) | 16,8 (95% CI: 14,4; 19,3)[®] , n = 197 | 20,1 (95% CI: 17,6; 22,6)[®] , n = 192, 48 tygodni |
| | PBO+SoC (Middleton 2019) → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (OLE) | -2,5 (95% CI: -4,9; 0,0), n = 202 | 19,2 (95% CI: 16,7; 21,7)[®] , n = 197, 24 tygodnie |
| ppFEV ₁ [p.p.] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 13,9 (95% CI: 12,7; 15,2)[®] , n = 183 | 14,3 (95% CI: 12,9; 15,7)[®] , n = 180, 48 tygodni |
| | PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -1,0 (95% CI: -2,2; 0,3), n = 191 | 14,9 (95% CI: 13,5; 16,3)[®] , n = 189, 24 tygodnie |
| BMI [kg/m ²] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 1,13 (95% CI: 0,99; 1,26)[®] , n = 198 | 1,28 (95% CI: 1,09; 1,46)[®] , n = 190, 48 tygodni |
| | PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 0,09 (95% CI: -0,05; 0,22), n = 202 | 1,21 (95% CI: 1,03; 1,40)[®] , n = 196, 24 tygodnie |

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor + iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| Parametr | Grupa | Bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, n | Bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE, n, łączny okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC |
|---|----------------------------------|---|--|
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -45,0 (95% CI: -47,4; -42,5) , n = 185 | -49,0 (95% CI: -51,6; -46,4) , n = 183, 48 tygodni |
| | PBO+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -0,9 (95% CI: -3,3; 1,5), n = 190 | -50,3 (95% CI: -52,9; -47,8) , n = 187, 24 tygodnie |

[^] dane z publikacji *Griese 2020*;

[@] MCID dla domeny oddechowej CFQ-R wynosi 4 pkt., dla ppFEV₁ 10 p.p., a dla BMI 0,3 kg/m²; próg MCID został przekroczony we wszystkich tych punktach końcowych.

Analiza bezpieczeństwa, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 202 vs n = 201)

- AEs ogółem: 188 (93,1%) vs 193 (96,0%)
- AEs w podziale na ciężkość i stopień nasilenia:
 - Łagodne: 67 (33,2%) vs 53 (26,4%)
 - Umiarkowane: 102 (50,5%) vs 125 (62,2%)
 - Poważne (*severe*): 19 (9,4%) vs 14 (7,0%)
 - Zagrożające życiu: 1 (0,5%) vs 0 (0%)
 - Jakiegokolwiek z wyłączeniem zaostrzeń płucnych: 187 (92,6%) vs 187 (93,0%)
 - Ciężkie (*serious*) AEs: 28 (13,9%) vs 42 (20,9%)
 - Ciężkie z wyłączeniem zaostrzeń płucnych: 20 (9,9%) vs 16 (8,0%)
 - AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 2 (1,0%) vs 0 (0%)
 - AEs prowadzące do zgonu: 0 (0%) vs 0 (0%)
- Poszczególne AEs:
 - Zwiększona objętość płwociny: 40 (19,8%) vs 39 (19,4%)
 - Ból głowy: 35 (17,3%) vs 30 (14,9%)
 - Kaszel: 34 (16,8%) vs 77 (38,3%)
 - Biegunka: 26 (12,9%) vs 14 (7,0%)
 - Zakażenie górnych dróg oddechowych: 24 (11,9%) vs 22 (10,9%)
 - Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła: 22 (10,9%) vs 26 (12,9%)
 - Ból jamy ustnej i gardła: 20 (9,9%) vs 25 (12,4%)
 - Krwioplucie: 11 (5,4%) vs 28 (13,9%)
 - Zmęczenie: 9 (4,5%) vs 20 (10,0%)
 - Aktywność AST lub ALT > 3× GGN: 16 (7,9%) vs 11 (5,5%)

Faza OLE (wyniki na temat bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla populacji F/MF i F/F):

- co najmniej jedno AEs wystąpiło u 93,1% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15,8% pacjentów
- większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz były zbliżone do tych, które obserwowano w badaniach *Middleton 2019* i *Heijerman 2019*. Cechowała je także podobna lub niższa częstość w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w porównaniu do pierwszego z tych badań

| AEs | Badanie <i>Middleton 2019</i> , N = 202 | | Faza wydłużona (<i>Griese 2020</i>), N = 506 | |
|----------------|---|---------------------------|--|---------------------------|
| | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat | Liczba chorych (%) | Częstość/100 pacjento-lat |
| Jakiegokolwiek | 188 (93,1%) | 1096,0 | 471 (93,1%) | 739,9 |
| Łagodne | 0 (0%) | nd. | 180 (35,6%) | nd. |
| Umiarkowane | 102 (50,5%) | nd. | 238 (47,0%) | nd. |
| Poważne | 19 (9,4%) | nd. | 51 (10,1%) | nd. |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| | | | | |
|---|------------|------|-------------|------|
| Zagrażające życiu | 0 (0%) | nd. | 2 (0,4%) | nd. |
| Prowadzące do zakończenia leczenia | 2 (1,0%) | 3,0 | 7 (1,4%) | 3,3 |
| Prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia | 19 (9,4%) | 26,0 | 29 (5,7%) | 13,7 |
| Prowadzące do zgonu | 0 (0%) | 0 | 0 (0%) | 0 |
| Ciężkie | 28 (13,9%) | 36,9 | 80 (15,8%) | 27,5 |
| Najczęstsze AEs w fazie OLE (≥ 10%) | | | | |
| Kaszel | 34 (16,8%) | 38,9 | 118 (23,3%) | 44,3 |
| Ból jamy ustnej i gardła | 20 (9,9%) | 27,0 | 74 (14,6%) | 25,7 |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła | 22 (10,9%) | 30,0 | 69 (13,6%) | 21,6 |
| Ból głowy | 35 (17,3%) | 48,9 | 66 (13,0%) | 24,9 |
| Zwiększona objętość płwociny | 40 (19,8%) | 46,9 | 63 (12,5%) | 20,6 |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych | 24 (11,9%) | 30,0 | 60 (11,9%) | 18,3 |
| Zmęczenie | 9 (4,5%) | 9,0 | 51 (10,1%) | 16,3 |
| Najczęstsze ciężkie AEs w fazie OLE (≥ 1%) | | | | |
| Krwopłucie | 2 (1,0%) | 2,0 | 5 (1,0%) | 1,5 |
| Zespół dystalnej niedrożności jelit | 1 (0,5%) | 1,0 | 5 (1,0%) | 1,5 |
| Wysypka | | | | |
| Jakakolwiek | 22 (10,9%) | 30,0 | 50 (9,9%) | 15,8 |
| Ciężka | 3 (1,5%) | 3,0 | 1 (0,2%) | 0,3 |
| Prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia | 4 (2,0%) | 4,0 | 5 (1,0%) | 1,3 |
| Prowadząca do zakończenia leczenia | 1 (0,5%) | 1,0 | 1 (0,2%) | 0,3 |
| Wzrost aktywności ALT lub AST | | | | |
| > 3x i ≤ 5x GGN | 11 (5,4%) | nd. | 21 (4,2%) | nd. |
| > 5x i ≤ 8x GGN | 2 (1,0%) | nd. | 8 (1,6%) | nd. |
| > 8x GGN | 3 (1,5%) | nd. | 3 (0,6%) | nd. |
| AEs w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz | | | | |
| Jakiegokolwiek | 22 (10,9%) | 42,9 | 36 (7,1%) | 16,5 |
| Ciężkie | 0 (0%) | 0 | 2 (0,4%) | 1,0 |
| Prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia | 2 (1,0%) | 3,0 | 11 (2,2%) | 5,1 |
| Prowadząca do zakończenia leczenia | 0 (0%) | 0 | 3 (0,6%) | 1,5 |
| Uwagi | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

- W badaniu podano definicję zaostrzeń płucnych, za które uważano nowe zdarzenie lub zmiana w terapii antybiotykowej (dożylny wziewny czy doustny) w przypadku stwierdzenia ≥ 4 następujących objawów: zmiana w płwocinie, nowe lub zwiększone krwiopłucie, nasilony kaszel, zwiększona duszność, złe samopoczucie, zmęczenie lub ospałość (*lethargy*), temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, anoreksja lub utrata masy ciała, ból lub tkliwość zatok, zmiana wydzieliny z zatok, zmiana w badaniu fizykalnym klatki piersiowej, zmniejszenie czynności płuc o 10% oraz zmiany radiograficzne wskazujące na infekcję płuc
- Dwóch pacjentów przydzielonych w wyniku randomizacji do grupy PBO+SoC próby *Middleton 2019* otrzymało co najmniej jedną dawkę ELX/TEZ/IVA lub IVA z powodu błędu, więc zostali włączeni w ocenie bezpieczeństwa do grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC
- W protokole globalnym analizę *interim* (przy zakładanym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,044$) zaplanowano na moment, w którym co najmniej 140 pacjentów odbędzie wizytę w tygodniu 4 oraz co najmniej 100 pacjentów – wizytę w tyg. 12-tym; analiza końcowa (przy $\alpha = 0,01$) miała zostać przeprowadzona w przypadku nieosiągnięcia istotności statystycznej w analizie *interim*; ostatecznie jednak, z uwagi na szybką rekrutację do badania, w analizie *interim* uwzględniono wszystkich pacjentów (od podania pierwszej dawki ostatniemu pacjentowi włączonemu do badania upłynęło ≥ 4 tyg.), w związku z czym analizę *interim* przeprowadzono przy założeniu niepodzielonej wartości α ($\alpha = 0,05$)

16.9.1.2 Badanie Heijerman 2019

Tabela 133. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Heijerman 2019.

| Metodyka | | | |
|-----------------------------|---|---------------------|-------------------------------------|
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z aktywną grupą kontrolną | | |
| Zaślepienie | Tak, podwójne | | |
| Skala Jadad | 5 (R2; B2; W1) | Klasyfikacja AOTMiT | IIA |
| Liczba ośrodków | 44 (4 kraje) | Sponsor | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| Okres obserwacji | 4 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa + faza OLE (dla oceny ppFEV1 i BMI wynosił on 36 tygodnie, a dla analizy stężenia jonów chlorkowych w pocie i domeny oddechowej CFQ-R 24 tygodnie) | | |
| Oszacowanie wielkości próby | Oszacowano, że należy uwzględnić około 50 chorych w każdej z rozpatrywanych grup, by z mocą statystyczną przynajmniej 90% wykryć różnicę rzędu 5 punktów procentowych w średniej zmianie należnej wartości FEV1 po 4 tygodniach leczenia, przy założeniu progu istotności $p = 0,05$ | | |
| Analiza statystyczna | <p>Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia. Zmianę wartości należnej FEV1 modelowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów, z dopasowaniem względem wieku w momencie skryningu, wyjściowego wyniku należnej FEV1 (kowarianty) oraz względem grupy, wizyty, oraz interakcji leczenie/wizyta jako czynników stałych.</p> <p>W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$</p> | | |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości należnej FEV1 po 4 tygodniach leczenia <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach leczenia • Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe • Bezpieczeństwo <p><u>W fazie OLE</u> głównym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa, w tym analiza poszczególnych AEs, parametrów laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych oraz pulsoksymetrii.</p> | | |
| Interwencja i komparatory | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Heijerman 2019 (NCT03525548, publikacja *Heijerman 2019*, doniesienie konferencyjne *Majoor 2020*, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji *Griese 2020*)

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

- Eleksakaftor 100 mg + tezakaftor 50 mg + iwakaftor 75 mg (trzykładnikowa tabletkowa) podawane jako 2 tabletki raz dziennie, rano
- Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem
- Placebo (w celu utrzymania zaślepienia)

PBO+TEZ/IVA+SoC

- Tezakaftor 100 mg + iwakaftor 150 mg (tabletkowa dwuskładnikowa) podawane jako 1 tabletkowa raz dziennie, rano
- Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem
- Placebo (w celu utrzymania zaślepienia)

W obu ramionach leczenie prowadzono przez 4 tygodnie.

W celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w badaniu chorzy otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu)

W fazie OLE chorzy z grupy ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC badania *Heijerman 2019* kontynuowali leczenie tą terapią, natomiast pacjenci z grupy PBO+TEZ/IVA+SoC rozpoczęli leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC.

| | Populacja |
|----------------------|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy ▪ Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza ▪ Status homozygoty względem delecji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> - w przypadku braku wyniku oceny na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem właściwego leczenia w ramach badania, można było wykorzystać wcześniejsze wyniki oceny statusu tego genu. Pacjenci włączeni do badania bez późniejszego potwierdzenia statusu F/F byli wykluczani z próby ▪ Wartość należąca FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta według metod GLFI (ang. <i>Global Lung Function Initiative</i>); pomiary spirometryczne musiały spełniać wytyczne ATS/ERS (ang. <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>) ▪ Gotowość pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy – zdefiniowana jako utrzymanie aktualnie stosowanego (≥ 28 dni przed fazą leczenia wstępnego TEZ/IVA) leczenia stosowanego w mukowiscydozie aż do zakończenia udziału w badaniu ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłach wrotnej • Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny • Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów • Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnocomórkowego skóry, oraz raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat) ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN • Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Heijerman 2019 (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2020)

- Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat
- Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej
- Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. *Burkholderia cenocepacia*, *B. dolosa*, *Mycobacterium abscessus*) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia:
 - Brak dodatniego wyniku testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
 - Przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezbyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej
- Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkowany przez firmę Vertex, w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej)
- Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA stosowanych w ramach terapii wstępnej
- Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczu)
- W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami:
 - Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania
 - Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym niż ośrodek, w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania

| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Płeć męska, n (%) | Wyjściowa wartość należącej FEV1, średnia (SD) [%] | Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l] | Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R, średnia (SD) [punkty] | Wyjściowe stosowanie modulatorów CFTR, n (%) |
|---|---|-------------------|--|--|---|--|
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 55) | 28,8 (11,5) | 24 (44%) | 61,6 (15,4) | 91,4 (11,0) | 70,6 (16,2) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tak: 32 (58%) ▪ Nie: 23 (42%) |
| PBO+TEZ/IVA+SoC (N = 52) | 27,9 (10,8) | 24 (46%) | 60,2 (14,4) | 90,0 (12,3) | 72,6 (17,9) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tak: 34 (65%) ▪ Nie: 18 (35%) |
| Wyjściowe różnice między grupami | Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne w obu grupach | | | | | |
| Przeptyw chorych | W badaniu na etapie skryningu uwzględniono 113 pacjentów i rozpoczęli oni okres leczenia wstępnego TEZ/IVA – z dalszej analizy wykluczono 6 (5,3%) chorych: 4 (3,5%) z uwagi na zdarzenia niepożądane oraz 2 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Pozostałych 108 (95,6%) chorych poddano randomizacji, przy czym 1 (0,9%) chory nie otrzymał przepisanych leczenia. Pozostali pacjenci | | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Heijerman 2019 (NCT03525548, publikacja *Heijerman 2019*, doniesienie konferencyjne *Majoor 2020*, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji *Griese 2020*)

zostali przypisani do grupy ELX/TEZ/IVA (n = 55) oraz TEZ/IVA (n = 52), otrzymali \geq dawkę leków i ukończyli cały 4 tygodniowy okres leczenia. Do fazy OLE włączono 107 chorych, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres leczenia w próbie *Heijerman 2019*

Wyniki

Analiza skuteczności, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (n = 55 vs n = 52)

- Średnia zmiana ppFEV1 po 4 tygodniach [p.p.]: 10,4 (95% CI: 8,6; 12,2) vs 0,4 (95% CI: -1,4; 2,3), MD = 10,0 (95% CI: 7,4; 12,6), p < 0,0001
- Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach [mmol/l]: -43,4 (95% CI: -46,9; -40,0) vs 1,7 (95% CI: -1,9; 5,3), MD = -45,1 (95% CI: -50,1; -40,1), p < 0,0001
- Średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tygodniach [mmol/l]: 16,0 (95% CI: 12,1; 19,9) vs -1,4 (95% CI: -5,4; 2,6), MD = 17,4 (95% CI: 11,8; 23,0), p < 0,0001
- Różnice w zmianie wyniku poszczególnych domen (na podstawie doniesienia *Majoor 2020*), MD (95% CI):
 - zmiana wyniku domeny „Funkcjonowanie fizyczne”: 11,8 (6,5; 17,0)
 - zmiana wyniku domeny „Witalność (*vitality*)”: 12,5 (6,0; 19,0)
 - zmiana wyniku domeny „Stan emocjonalny”: 1,8 (-1,4; 5,1)
 - zmiana wyniku domeny „Wygląd (*body image*)”: 2,4 (-1,7; 6,6)
 - zmiana wyniku domeny „Problemy żywieniowe”: 6,8 (1,3; 12,4)
 - zmiana wyniku domeny „Trudności w przyjmowaniu leków (*Treatment Burden*)”: 3,4 (-2,0; 8,7)
 - zmiana wyniku domeny „Postrzeganie zdrowia”: 9,5 (3,6; 15,4)
 - zmiana wyniku domeny „Masa ciała”: 12,5 (4,1; 20,9)
 - zmiana wyniku domeny „Funkcjonowanie układu pokarmowego (*Digestion*)”: 0,9 (-5,1; 6,9)
 - zmiana wyniku domeny „Role społeczne”: 6,0 (1,1; 10,9)
 - zmiana wyniku domeny „Funkcjonowanie społeczne”: 5,4 (1,2; 9,6)

Faza OLE:

- częstość zaostżeń płucnych oszacowana na 48 tygodni leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC wyniosła 0,30 (95% CI: 0,20; 0,45)
- inne wyniki:

| Parametr | Grupa | Bezwzględna zmiana analizowanego parametru w badaniu podstawowym, n | Bezwzględna zmiana analizowanego parametru w okresie badania podstawowego i fazy OLE, n, łączny okres leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC |
|---|---|---|--|
| Populacja F/F (4 tyg. leczenia [ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC lub PBO+TEZ/IVA+SoC] w <i>Heijerman 2019</i> + 24 tyg. leczenia w fazie OLE dla oceny stężenia jonów chlorkowych w pocie i domeny oddechowej CFQ-R lub 36 tyg. w fazie OLE dla oceny ppFEV1 i BMI)^a | | | |
| Jakość życia - ocena CFQ-R - domena oddechowa | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (<i>Heijerman 2019</i> i OLE) | 16,0 (95% CI: 12,1; 19,9) [®] , n = 55 | 14,3 (95% CI: 9,5; 19,2) [®] , n = 54, 28 tygodni |
| | PBO+TEZ/IVA+SoC (<i>Heijerman 2019</i>) → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (OLE) | -1,4 (95% CI: -5,4; 2,6), n = 52 | 13,8 (95% CI: 8,9; 18,8) [®] , n = 51, 24 tygodni |
| ppFEV1 [p.p.] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 10,4 (95% CI: 8,6; 12,2) [®] , n = 53 | 11,9 (95% CI: 9,3; 14,5) [®] , n = 51, 40 tygodni |
| | PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 0,4 (95% CI: -1,4; 2,3), n = 49 | 12,8 (95% CI: 10,1; 15,4) [®] , n = 49, 36 tygodni |
| BMI [kg/m ²] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 0,53 (95% CI: 0,39; 0,66) [®] , n = 55 | 1,30 (95% CI: 0,95; 1,65) [®] , n = 53, 40 tygodni |

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Heijerman 2019 (NCT03525548, publikacja Heijerman 2019, doniesienie konferencyjne Majoor 2020, nazwa kodowa sponsora: VX17-445-103 + faza OLE opisana w publikacji Griese 2020)

| | | | |
|---|--|--|--|
| | PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -0,07 (95% CI: -0,21; 0,06), n = 52 | 1,18 (95% CI: 0,82; 1,54)[@] , n = 51, 36 tygodni |
| Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l] | ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | -43,4 (95% CI: -46,9; -40,0) , n = 54 | -47,2 (95% CI: -52,0; -42,5) , n = 50, 28 tygodni |
| | PBO+TEZ/IVA+SoC → ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC | 1,7 (95% CI: -1,9; 5,3), n = 48 | -49,4 (95% CI: -54,3; -44,5) , n = 48, 24 tygodni |

[^] dane z publikacji Griese 2020;

[@] MCID dla domeny oddechowej CFQ-R wynosi 4 pkt., dla ppFEV1 10 p.p., a dla BMI 0,3 kg/m²; próg MCID został przekroczony we wszystkich tych punktach końcowych.

Analiza bezpieczeństwa, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC, (n = 55 vs n = 52)

- AEs ogółem: 32 (28%) vs 33 (63%)
- AEs uznane za związane z leczeniem: 12 (22%) vs 9 (17%)
- AEs w podziale na ciężkość i stopień nasilenia:
 - Łagodne: 23 (42%) vs 21 (40%)
 - Umiarkowane: 9 (16%) vs 11 (21%)
 - Poważne (ang. *severe*): 0 (0%) vs 1 (2%)
 - Zagrożające życiu: 0 (0%) vs 0 (0%)
 - AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 0 (0%) vs 1 (2%)
 - Ciężkie (ang. *serious*) AEs: 2 (4%) vs 1 (2%)
 - Ciężkie AEs uznane za związane z leczeniem: 1 (2%) vs 0 (0%)
 - AEs prowadzące do przerwania leczenia: 0 (0%) vs 0 (0%)
 - AEs prowadzące do zgonu: 0 (0%) vs 0 (0%)
- Poszczególne AEs:
 - Kaszel: 8 (15%) vs 4 (8%)
 - Zapalenie nosa i gardła: 4 (7%) vs 2 (4%)
 - Ból jamy ustnej/gardła: 4 (7%) vs 0 (0%)
 - Zakażenia górnych dróg oddechowych: 4 (7%) vs 2 (4%)
 - Ból głowy: 3 (5%) vs 4 (8%)
 - Krwioplucie: 2 (4%) vs 5 (10%)
 - Zaostrzenie objawów płucnych: 1 (2%) vs 6 (12%)
 - Wysypka: 2 (4%) vs 2 (4%)
- Wyniki badań laboratoryjnych:
 - Wzrost aktywności aminotransferaz: 2 (4%) vs 1 (2%)
 - ALT lub AST > 3 × GGN: 4 (7%) vs 0 (0%)
 - ALT lub AST > 5 × GGN: 2 (4%) vs 0 (0%)
 - ALT lub AST > 8 × GGN: 0 (0%) vs 0 (0%)

Uwagi

- Zaostrzenie objawów płucnych, według kryteriów MedDRA, definiowano jako zaostrzenie objawów ze strony płuc z powodu zakażenia w przebiegu mukowiscydozy

16.9.1.3 Badanie Keating 2018

Tabela 134. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Keating 2018.

| Keating 2018 (NCT03227471, publikacja Keating 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001) | | | |
|--|--|---------------------|-------------------------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane II fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z aktywną grupą kontrolną oraz grupą kontrolną z placebo | | |
| Zaślepienie | Tak, podwójne | | |
| Skala Jadad | 5 (R2; B2; W1) | Klasyfikacja AOTMiT | IIA |
| Liczba ośrodków | badanie wieloośrodkowe, nie podano informacji o liczbie ośrodków | Sponsor | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| Okres obserwacji | 4 tyg. leczenia + 4 tyg. wymywania + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | | |
| Oszacowanie wielkości próby | Oszacowano, że uwzględnienie przynajmniej 18 chorych w każdej z analizowanych grup pozwoli z mocą statystyczną 90% wykryć zmianę od wartości wyjściowej należnej wartości FEV1 rzędu 7 punktów procentowych | | |
| Analiza statystyczna | W badaniu nie wykonano porównawczej analizy, oceniono jedynie istotność zmian wyniku punktów końcowych od wartości wyjściowej. W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$ | | |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości należnej FEV1 po 4 tygodniach leczenia • Bezpieczeństwo <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach leczenia • Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe | | |
| Interwencja i komparatory | | | |
| Część pierwsza – ocena w populacji F/MF | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC: eleksakaftor 50, 100 lub 200 mg (trzy osobne ramiona badania) podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie, oraz z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. ▪ PBO+SoC: potrójne placebo dopasowane do schematu dawkowania w grupie interwencji | | | |
| Część druga – ocena w populacji F/F | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC: eleksakaftor 200 mg) podawany raz dziennie w skojarzeniu z tezakaftorem 100 mg podawanym raz dziennie, oraz z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin. ▪ PBO+TEZ/IVA+SoC: tezakaftor 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin, placebo dopasowane do eleksakaftoru stosowanego w ramieniu interwencji | | | |
| W obu ramionach leczenie prowadzono przez 4 tygodnie | | | |
| Z uwagi na fakt, że obecnie zalecanym dawkowaniem dla eleksakaftoru jest 200 mg, tylko to ramię zostało przedstawione w analizie, natomiast wyników dla pozostałych dwóch ramion nie przedstawiano | | | |
| W celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w badaniu chorzy z populacji F/F otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA przez 4 tygodnie (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu) | | | |
| W badaniu każdy ze składników terapii podawano w postaci osobnych tabletek | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Keating 2018 (NCT03227471, publikacja Keating 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001)

| Populacja | | | | | |
|------------------------------|---|-------------------|---|--|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 18 lat lub więcej ▪ Status homozygoty względem delekcji F508del (populacja F/F) w genie <i>CFTR</i> lub układ heterozygotyczny (F/MF) ▪ Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$ ▪ Masa ciała ≥ 35 kg ▪ Ustabilizowana mukowiscydoza ▪ Gotowość pozostania na ustalonej dawce dodatkowego leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur | | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenia dróg oddechowych lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leku w ramach badania ▪ Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) ▪ Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta ▪ Klinicznie istotna marskość wątroby w wywiadzie ▪ Hemoliza w wywiadzie ▪ Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie ▪ Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków ▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 10 g/dl • Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN • Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN • Wskaźnik przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² ▪ Obecne czynniki ryzyka wystąpienia choroby <i>Torsade de Pointes</i> ▪ Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej ▪ Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leków stosowanych w badaniu ▪ Odstęp QTc > 450 ms w momencie skryningu ▪ Wcześniejszy udział w badaniu eksperymentalnego leku innego niż modulatory CFTR, w ciągu ostatnich 28 dni ▪ Cięża lub karmienie piersią | | | | |
| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Płeć męska, n (%) | Wyjściowa wartość należnej FEV1, średnia (SD) [%] | Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l] | Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R, średnia (SD) [punkty] |
| Populacja F/MF | | | | | |
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 21) | 33,3 (10,3) | 10 (48%) | 59,4 (18,0) | 103,9 (9,7) | 61,1 (17,5) |
| PBO+SoC (N = 12) | 29,7 (7,5) | 10 (83%) | 59,0 (14,9) | 103,1 (8,2) | 57,4 (14,1) |
| Populacja F/F | | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Keating 2018 (NCT03227471, publikacja Keating 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001)

| | | | | | |
|---------------------------------|------------|----------|-------------|-------------|-------------|
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 21) | 29,9 (7,6) | 12 (57%) | 60,0 (15,1) | 92,7 (11,1) | 71,2 (17,3) |
| PBO+TEZ/IVA+SoC (N = 7) | 27,9 (8,0) | 6 (86%) | 62,8 (13,2) | 99,5 (9,0) | 73,0 (22,3) |

Wyjściowe różnice między grupami Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami interwencji a grupą kontrolną ($p > 0,05$ w ocenie istotności różnic)

Przeptyw chorych

- W obrębie populacji F/MF, ocenie poddano 65 chorych i zostali oni poddani randomizacji do 3 grup interwencji: ELX 50/TEZ/IVA ($n = 10$), ELX 100/TEZ/IVA ($n = 22$) oraz ELX 200/TEZ/IVA ($n = 21$) oraz do grupy kontrolnej placebo ($n = 12$). Wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymywali przypisaną dawkę leku. W grupie ELX 200/TEZ/IVA (opisana w niniejszej analizie) wszyscy chorzy ukończyli 4-tygodnie leczenia, podobnie w grupie placebo
- W obrębie populacji F/F uwzględniono 28 chorych – zostali poddani randomizacji do grupy ELX/TEZ/IVA ($n = 21$) oraz do grupy TEZ/IVA ($n = 7$), wszyscy chorzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. W grupie kontrolnej TEZ/IVA wszyscy chorzy ukończyli 4-tygodniowy okres leczenia, natomiast w grupie ELX/TEZ/IVA 1 pacjent (4,7%) zakończył przedwcześnie leczenie z powodu AEs. W okresie wymywania (ang. *washout*) badania zakończyło kolejnych 2 pacjentów, po jednym w każdej z grup.

Wyniki**Analiza skuteczności, populacja F/MF, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 21 vs n = 12)**

- Średnia zmiana ppFEV1 po 4 tygodniach [p.p.]: 13,8 (95% CI: 10,9; 16,6; SE: 1,4), $p < 0,001$ vs 0,0 (95% CI: -3,9; 4,0; SE: 2,0), $p = 0,99$
- Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach [mmol/l]: -39,1 (95% CI: -44,9; -33,3; SE: 2,9) vs -2,2 (95% CI: -9,9; 5,6; SE: 3,9),
- Średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tygodniach [mmol/l]: 25,7 (95% CI: 18,3; 33,1; SE: 3,7) vs 4,2 (95% CI: -5,6; 14,0; SE: 4,9)

Analiza skuteczności, populacja F/F, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (n = 21 vs n = 7)

- Średnia zmiana ppFEV1 po 4 tygodniach [p.p.]: 11,10 (95% CI: 7,9; 14,0; SE: 1,5), $p < 0,001$ vs 0,4 (95% CI: -5,4; 6,2; SE: 2,8), $p = 0,89$
- Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach [mmol/l]: -39,6 (95% CI: -45,3; -33,8; SE: 2,8) vs 0,8 (95% CI: -9,3; 11,0; SE: 4,9),
- Średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tygodniach [mmol/l]: 20,7 (95% CI: 12,5; 29,0; SE: 4,0) vs 5,2 (95% CI: -9,5; 19,9; SE: 7,1)

Analiza bezpieczeństwa, populacja F/MF, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 21 vs n = 12)

- AEs ogółem: 18 (86%) vs 12 (100%)
- AEs w podziale na ciężkość i stopień nasilenia:
 - Łagodne: 13 (72%) vs 5 (42%)
 - Umiarkowane: 5 (28%) vs 6 (50%)
 - Poważne (ang. *severe*): 0 (0%) vs 1 (8%)
- Ciężkie (ang. *serious*) AEs: 0 (0%) vs 2 (17%)
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 2 (10%) vs 0 (0%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 0 (0%) vs 0 (0%)
- Poszczególne AEs (występujące z częstością $\geq 10\%$ w jednym z ramion):
 - Kaszel: 7 (33%) vs 1 (8%)
 - Zwiększenie płwociny: 5 (24%) vs 3 (25%)
 - Zaostrzenie objawów płucnych: 2 (10%) vs 4 (33%)
 - Krwioplucie: 2 (10%) vs 2 (17%)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Keating 2018 (NCT03227471, publikacja *Keating 2018*, nazwa kodowa sponsora: VX16-445-001)

- Gorączka: 1 (5%) vs 1 (8%)

Analiza bezpieczeństwa, populacja F/F, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (n = 21 vs n = 7)

- AEs ogółem: 19 (90%) vs 5 (71%)
- AEs w podziale na ciężkość i stopień nasilenia:
 - Łagodne: 10 (53%) vs 2 (40%)
 - Umiarkowane: 8 (42%) vs 2 (40%)
 - Poważne (ang. *severe*): 1 (5%) vs 1 (20%)
- Ciężkie (ang. *serious*) AEs: 0 (0%) vs 1 (14%)
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 1 (5%) vs 1 (14%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 1 (5%) vs 1 (14%)
- Poszczególne AEs (występujące z częstością $\geq 10\%$ w jednym z ramion):
 - Kaszel: 7 (33%) vs 1 (14%)
 - Zwiększenie płwociny: 8 (38%) vs 0 (0%)
 - Zaostrenie objawów płucnych: 5 (24%) vs 1 (14%)
 - Krwioplucie: 3 (14%) vs 0 (0%)
 - Gorączka: 3 (14%) vs 1 (14%)

Uwagi

- Badanie początkowo zaprojektowano jako próbę I fazy, następnie poprawką z 30 marca 2017 roku poszerzono badanie o pełną część będącą próbą fazy II
- Badanie składało się z 3 części:
 - w pierwszej porównywano trójlekową terapię skojarzoną ELX/TEZ/IVA z placebo – w części tej wykorzystano 3 różne schematy leczenia różnice się dawką ELX i ocenę wykonano wśród chorych z populacji F/MF
 - w drugiej części porównano schemat ELX/TEZ/IVA ze schematem dwulekowym TEZ/IVA wśród chorych z populacji F/F
 - w trzeciej części oceniono eksperymentalne skojarzenie ELX/TEZ/IVA (bez grupy kontrolnej), w którym użyto nowej formuły iwakaftoru, która mogła być stosowana raz dziennie (VX-561)
- W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane dla pierwszej i drugiej części badania, przy czym w przypadku pierwszej części przedstawiono wyniki dla ramienia gdzie ELX podawano w obecnie zalecanej dawce 200 mg

16.9.1.4 Badanie VX18-445-109

Tabela 135. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania VX18-445-109.

| VX18-445-109 (NCT04105972) | | | |
|----------------------------|---|---------------------|-------------------------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane fazy IIIb, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z aktywną grupą kontrolną | | |
| Zaślepienie | Tak, podwójne | | |
| Skala Jadad | 4 (R1; B2; W1) | Klasyfikacja AOTMiT | IIA |
| Liczba ośrodków | 35 (4 kraje) | Sponsor | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| Okres obserwacji | 24 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

VX18-445-109 (NCT04105972)

| | |
|------------------------------------|---|
| Oszacowanie wielkości próby | Oszacowano, że potrzeba uwzględnić przynajmniej 158 chorych, by z mocą statystyczną 90% wykryć różnicę rzędu 10 punktów w zmianie wyniku domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R po 24 tygodniach leczenia, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ oraz zakładanej utraty pacjentów rzędu 10% |
| Analiza statystyczna | Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia. Analizę dla głównego punktu końcowego wykonano za pomocą modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów, z uwzględnieniem bezwzględnej zmiany wyniku CFQ-R w tygodniach 4, 8, 16 oraz 24 jako zmiennej zależnej. Nie wprowadzono imputacji dla brakujących danych, z uwagi na charakter zastosowanego modelu. W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$ |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tygodniach leczenia <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości należytnej FEV1 po 24 tygodniach leczenia • Zmiana stężenia chlorków w pocie po 24 tygodniach leczenia • Bezpieczeństwo |

Interwencja i komparatory

ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC

- Eleksakaftor 100 mg + tezakaftor 50 mg + iwakaftor 75 mg (trzykładnikowa tabletkowa) podawane jako 2 tabletki raz dziennie, rano
- Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem
- Placebo (w celu utrzymania zaślepienia)

PBO+TEZ/IVA+SoC

- Tezakaftor 100 mg + iwakaftor 150 mg (tabletkowa dwuskładnikowa) podawane jako 1 tabletkowa raz dziennie, rano
- Iwakaftor 150 mg, podawane w postaci 1 tabletki wieczorem
- Placebo (w celu utrzymania zaślepienia)

W obu ramionach leczenie prowadzono przez 24 tygodnie.

W celu zapewnienia porównywalnych warunków początkowych badania, przed rozpoczęciem właściwego leczenia ocenianego w badaniu chorzy otrzymywali wstępnie terapię dwulekową TEZ/IVA (w schemacie identycznym jak w ramieniu TEZ/IVA w dalszej części badania) przez 4 tygodnie (poprzedzał ją 4-tygodniowy okres skryningu)

W dostępnych obecnie materiałach dotyczących badania nie podano szczegółów odnośnie terapii składającej się na standardową opiekę medyczną stosowaną w ramionach badania.

Populacja

Kryteria włączenia

- Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej
- Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy
- Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza
- Status homozygoty względem delekcji F508del (populacja F/F) w genie *CFTR* - w przypadku braku wyniku oceny na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem właściwego leczenia w ramach badania, można było wykorzystać wcześniejsze wyniki oceny statusu tego genu. Pacjenci włączeni do badania bez późniejszego potwierdzenia statusu F/F byli wykluczani z próby
- Wartość należytnej FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta według metod GLFI (ang. *Global Lung Function Initiative*); pomiary spirometryczne musiały spełniać wytyczne ATS/ERS (ang. *American Thoracic Society/European Respiratory Society*)
- Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy do zakończenia badania

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

VX18-445-109 (NCT04105972)

Kryteria
wykluczenia

- Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur
- Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta, w tym:
 - Klinicznie istotna marskość wątroby z lub bez nadciśnienia w żyłę wrotnej
 - Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny
 - Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego badanie, w tym stosowanie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów
 - Obecność choroby nowotworowej, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry, oraz raka szyjki macicy in situ w stadium 0 (przy braku nawrotu tych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat)
- Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:
 - Hemoglobina < 10 g/dl
 - Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN
 - Aktywność ALT, AST, GGTP $\geq 3 \times$ GGN
 - Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat
- Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej
- Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. *Burkholderia cenocepacia*, *B. dolosa*, *Mycobacterium abscessus*) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia:
 - Brak dodatniego wyniku testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
 - Przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- Ostre schorzenia nie związane z mukowiscydozą (np. niezbyt żołądka i jelit) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA w ramach terapii wstępnej
- Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek inny niż modulator białka CFTR produkowany przez firmę Vertex, w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej)
- Stosowanie zabronionych terapii (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA stosowanych w ramach terapii wstępnej
- Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w momencie skryningu (test z osocza) oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA (test z moczu)
- W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami:
 - Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania
 - Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania

VX18-445-109 (NCT04105972)

| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Płeć męska, n (%) | Wyjściowa wartość należnej FEV1, średnia (SD) [%] | Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l] | Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R, średnia (SD) [punkty] | Wyjściowe stosowanie modulatorów CFTR, n (%) |
|------------------------------|-------------------------|-------------------|---|--|---|--|
| ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC (N = 87) | 27,9 (11,8) | 44 (50,6%) | 63,0 (16,7) | 89,0 (12,2) | 71,2 (19,6) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Tak: 39 (44,8%) ■ Nie: 48 (55,2%) |
| PBO+TEZ/IVA+SoC (N = 88) | 27,8 (11,0) | 43 (48,9%) | 64,2 (15,1) | 89,8 (11,7) | 73,1 (17,6) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Tak: 39 (44,3%) ■ Nie: 49 (55,7%) |

Wyjściowe różnice między grupami

Brak danych

Przeptyw chorych

W badaniu okres terapii wstępnej rozpoczęto 176 chorych, przy czym 1 (0,6%) zakończył badanie na tym etapie. Pozostałych 175 chorych poddano randomizacji i przydzielono do grupy terapii trójlekowej (n = 87) oraz do grupy dwulekowej (n = 88); wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia i stanowili populację mITT, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo

W grupie terapii trójlekowej 2 (2,3%) chorych zakończyło leczenie przedwcześnie, w porównaniu do 1 (1,1%) chorego w grupie terapii dwulekowej.

Wyniki

Analiza skuteczności, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (n = 87 vs n = 88)

- Średnia zmiana ppFEV1 po 24 tygodniach [p.p.]: 11,2 (95% CI: 9,8; 12,6; SE: 0,7) vs 1,0 (95% CI: -0,4; 2,4; SE: 0,7), MD = 10,2 (95% CI: 8,2; 12,1), p < 0,0001
- Średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tygodniach [mmol/l]: 17,1 (95% CI: 14,1; 20,1; SE: 1,5) vs 1,2 (95% CI: -1,7; 4,2; SE: 1,5), MD = 15,9 (95% CI: 11,7; 20,1), p < 0,0001

Analiza bezpieczeństwa, ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC (n = 87 vs n = 88)

- AEs ogółem: 77 (88,5%) vs 81 (92,0%)
- AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 7 (8,0%) vs 7 (8,0%)
- Ciężkie (ang. *serious*) AEs: 5* (5,7%) vs 14* (15,9%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 1 (1,1%) vs 2 (2,3%)
- AEs prowadzące do zgonu: 0 (0%) vs 0 (0%)
- Poszczególne AEs:
 - Infekcyjne zaostrzenie płucne: 10 (11,5%) vs 36 (40,9%)
 - Zwiększona ilość płwociny: 10 (11,5%) vs 16 (18,2%)
 - Ból głowy: 25 (28,7%) vs 18 (20,5%)
 - Kaszel: 11 (12,6%) vs 23 (26,1%)
 - Biegunka: 8 (9,2%) vs 7 (8,0%)
 - Zakażenia górnych dróg oddechowych: 9 (10,3%) vs 5 (5,7%)
 - Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 17 (19,5%) vs 13 (14,8%)
 - Ból jamy ustnej/gardła: 11 (12,6%) vs 7 (8,0%)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

VX18-445-109 (NCT04105972)

- Krwioplucie: 3 (3,4%) vs 6 (6,8%)
- Zmęczenie: ogółem < 5% chorych
- AEs specjalnego zainteresowania:
 - Wysypka skórna: 11 (12,6%) vs 2 (2,3%)
 - Wzrost aktywności transaminaz: 6 (6,9%) vs 1 (1,1%)
 - Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej: 4 (4,6%) vs 2 (2,3%)

Uwagi

- Badanie nie zostało jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej – szczegóły dotyczące metodyki próby oraz wyniki zaczerpnięto z dokumentu agencji HAS (*HAS 2020*) oraz z danych dostępnych w portalu clinicaltrials.gov (*CT 2021*) oraz clinicaltrialsregister.eu (*CTREU 2021*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

16.9.2 Badania RCT oceniające TEZ/IVA vs PBO, wykorzystane w porównaniu pośrednim

16.9.2.1 Badanie EVOLVE

Tabela 136. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EVOLVE.

| EVOLVE (NCT02347657, publikacja Taylor-Cousar 2017, nazwa kodowa sponsora: VX14-661-106) | | | |
|--|--|---------------------|-------------------------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z kontrolą placebo | | |
| Zaślepienie | Tak, podwójne | | |
| Skala Jadad | 5 (R2; B2; W1) | Klasyfikacja AOTMiT | IIA |
| Liczba ośrodków | 91 (USA, Kanada, Europa) | Sponsor | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| Okres obserwacji | 24 tygodnie leczenia + 4 tygodnie dodatkowej obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | | |
| Oszacowanie wielkości próby | Oszacowano, że uwzględnienie w badaniu 245 chorych w każdej z grup pozwoli na uzyskanie mocy statystycznej 90%, do wykazania różnicy pomiędzy grupami w ppFEV1 po 24 tygodniach leczenia rzędu 2,5%, przy dwustronnym poziomie ufności $p = -0,05$ | | |
| Analiza statystyczna | <p>Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanoego leczenia i mieli status homozygoty względem delecji w genie <i>CFTR</i> (populacja F/F). Zmianę wartości należnej FEV1 modelowano przy pomocy modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów.</p> <p>W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$</p> | | |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości należnej FEV1 po 24 tygodniach leczenia <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Względna zmiana wartości należnej FEV1 po 24 tygodniach leczenia • Liczba zaostreżeń objawów płucnych w ciągu 24 tygodni leczenia | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

EVOLVE (NCT02347657, publikacja *Taylor-Cousar 2017*, nazwa kodowa sponsora: VX14-661-106)

- Zmiana wskaźnika BMI w ciągu 24 tygodni leczenia
- Zmiana statystyki z dla BMI należnego dla danego wieku (ang. *BMI-to-age z score*) u pacjentów w wieku < 20 lat, w ciągu 24 tygodni leczenia
- Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 5godniach leczenia
- Czas do pierwszego zaostrzenia objawów płucnych
- Zmiana stężenia chlorków w pocie po 24 tygodniach leczenia
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

TEZ/IVA+SoC

Tezakaftor 100 mg w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg (jedna tabletkę zawierająca oba składniki podawana rano) + 150 mg iwakaftoru podawanego wieczorem

PBO+SoC

Placebo dopasowane do grupy interwencji

W obu ramionach leczenie prowadzono przez 24 tygodnie

Populacja

Kryteria włączenia

- Mężczyźni lub kobiety w wieku 12 lat lub więcej
- Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy
- Ustabilizowana (w ocenie lekarza) mukowiscydoza
- Status homozygoty względem delekcji F508del (populacja F/F) w genie *CFTR*, potwierdzony w trakcie skryningu
- Wartość należna FEV1 $\geq 40\%$ do $\leq 90\%$, ustalona względem wieku, płci, oraz wzrostu pacjenta
- Gotowość pozostania na ustalonej dawce leczenia stosowanego w leczeniu mukowiscydozy przez 24 tygodnie badania (lub do końca wizyty w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, o ile pacjent nie brał następnie udziału w fazie wydłużonej badania)
- Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz gotowość wypełniania postanowień protokołu badania i przestrzegania ustalonych procedur

Kryteria wykluczenia

- Choroby współistniejące lub stany zdrowotne pacjenta które, w ocenie lekarzy, mogły zaburzać wyniki oceny terapii stosowanych w ramach badania, lub stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta
- Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:
 - Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez ≥ 2 wyniki z poniższych:
 - całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN
 - aktywność ALT, AST, GGTP, ALP $\geq 3 \times$ GGN
 - Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN
- Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat
- Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką ocenianych w ramach badania terapii
- Zakażenia płucne patogenami związanymi z szybkim pogorszeniem czynności płuc (np. *Burkholderia cenocepacia*, *B. dolosa*, *Mycobacterium abscessus*) – u chorych z dodatnim wynikiem testów posiewowych dla takich patogenów w wywiadzie wprowadzono dodatkowe kryteria braku aktywnego zakażenia:
 - Przynajmniej 2 ujemne wyniki testu posiewowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, w odstępie ≥ 3 miesięcy, przy czym ostatni wynik musiał być uzyskany w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

EVOLVE (NCT02347657, publikacja Taylor-Cousar 2017, nazwa kodowa sponsora: VX14-661-106)

- QTc > 450 ms w momencie skryningu – w przypadku, gdy wynik EKG wskazywał na QTc > 450 ms, pomiar powinien zostać powtórzony jeszcze 2-krotnie w ciągu skryningu i średnia wartość z 3 pomiarów powinna zostać użyta do określenia możliwości udziału pacjenta w badaniu
- Przeszczep organów lub przeszczep hematologiczny w wywiadzie
- Nadużywanie alkoholu lub używanie narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym użycie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów
- Katarakta (w wywiadzie lub aktywna), zmętnienie soczewki, uwidocznienie szwu soczewki „Y”, zmiany warstwowe w oku (ang. *lamellar rings*), uznane za klinicznie istotne przez okulistę w trakcie skryningu (badanie nie musiało być powtarzane w trakcie skryningu, jeśli był dostępny wynik takiego badania nie starszy niż 3 miesiące)
- Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym inne modulatory białka CFTR (w tym VX-661 lub iwakaftor) w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych
- Stosowanie zabronionych terapii lub pokarmów (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA
- Ciąża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciąży w momencie skryningu
- Brak zgody na stosowanie określonych protokołem metod antykoncepcyjnych w przypadku osób aktywnych seksualnie
- W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami:
 - Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania
 - Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania

| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Płeć męska, n (%) | Wyjściowa wartość należącej FEV1, średnia (SD) [%] | Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l] | Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych CFQ-R, średnia (SD) [punkty] |
|---------------------------|-------------------------|-------------------|--|--|---|
| TEZ/IVA+SoC (N = 248) | 26,9 (11,2) | 127 (51,2%) | 59,6 (14,7) | 101,3 (10,9) | 70,1 (16,8) |
| PBO+SoC (N = 256) | 25,7 (9,5) | 131 (51,2%) | 60,4 (15,7) | 100,5 (10,2) | 69,9 (16,6) |

Wyjściowe różnice między grupami

Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne w obu grupach

Przeptyw chorych

510 chorych poddano randomizacji, przy czym 509 otrzymało przynajmniej 1 dawkę leku (1 pacjent przydzielony do grupy placebo nie otrzymał leczenia z uwagi na zaostrzenie objawów płucnych): 251 w grupie TEZ/IVA+SoC oraz 258 w grupie PBO+SoC. Leczenie przedwcześnie zakończyło 16 (6,4%) chorych w grupie TEZ/IVA+SoC oraz 18 (7,0%) w grupie PBO+SoC. W obu grupach najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były AEs. Dodatkowo, 5 chorych (3 w grupie TEZ/IVA+SoC oraz 2 w grupie PBO+SoC) nie miało potwierdzonego statusu homozygoty F/F, więc zostali wykluczeni z analizy skuteczności klinicznej, ale zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa

Wyniki**Analiza skuteczności, TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 248 vs n = 256)**

- Średnia zmiana ppFEV1 po 24 tygodniach [p.p.]:

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

EVOLVE (NCT02347657, publikacja Taylor-Cousar 2017, nazwa kodowa sponsora: VX14-661-106)

- Bezwzględna: 3,4 (95% CI: 2,7; 4,0) vs -0,6 (95% CI: -1,3; 0,0), MD = 4,0 (95% CI: 3,1; 4,8), p < 0,001
- Względna: 6,3 (95% CI: 5,1; 7,4) vs -0,5 (95% CI: -1,7; 0,6), MD = 6,8 (95% CI: 5,3; 8,3), p < 0,001
- Średnia zmiana ppFEV1 po 24 tygodniach [l]:
 - Bezwzględna: 0,12 (SD: 0,19) vs -0,02 (SD: 0,16), MD = 0,14 (0,11; 0,17), p < 0,0001
 - Względna: 6,39% (SD: 9,72) vs -0,25% (SD: 8,05), MD = 6,64 (95% CI: 5,08; 8,20) punktów procentowych
- Średnia zmiana wskaźnika BMI po 24 tygodniach leczenia [kg/m²]: 0,18 (95% CI: 0,08; 0,28) vs 0,12 (95% CI: 0,03; 0,22), MD = 0,06 (95% CI: 0,48; 0,88), p = 0,005
- Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie po 24 tygodniach [mmol/l]: -9,9 (95% CI: -10,9; -8,9) vs 0,2 (95% CI: -0,8; 1,2), MD = -10,1 (95% CI: -11,4; -8,8)
- Średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 24 tygodniach [mmol/l]: 5,0 (95% CI: 3,5; 6,5) vs -0,1 (95% CI: -1,6; 1,4), MD = 5,1 (95% CI: 3,2; 7,0)
- Ciężkie zaostrzenia płucne, n (%): 23 (9,2%) vs 32 (12,4%)
- Infekcyjne zaostrzenia płucne, n (%): 75 (29,9%) vs 96 (37,2%)

Analiza bezpieczeństwa, TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC, (n = 251 vs n = 258)

- AEs ogółem: 227 (90,4%) vs 245 (95,0%)
- AEs uznane za związane z leczeniem: 64 (25,5%) vs 66 (25,6%)
- Ciężkie (*serious*) AEs: 31 (12,4%) vs 47 (18,2%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 7 (2,8%) vs 8 (3,1%)
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 2/251 (0,8%) vs 8/258 (3,1%)
- AEs o łagodnym nasileniu: 114 (45,4%) vs 99 (38,4%)
- AEs o umiarkowanym nasileniu: 91 (36,3%) vs 117 (45,3%)
- AEs o poważnym nasileniu (*severe*): 21 (8,4%) vs 29 (11,2%)
- Utrudnione oddychanie (*respiration abnormal*): 11 (4,4%) vs 11 (4,3%)
- Kaszel: 66 (26,3%) vs 84 (32,6%)
- Ból głowy: 44 (17,5%) vs 37 (14,3%)
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 36 (14,3%) vs 42 (16,3%)
- Zwiększenie ilości plwociny: 36 (14,3%) vs 42 (16,3%)
- Gorączka: 28 (11,2%) vs 32 (12,4%)
- Krwioplucie: 26 (10,4%) vs 35 (13,6%)
- Ból jamy ustnej i gardła: 22 (8,8%) vs 29 (11,2%)
- Zmęczenie: 16 (6,4%) vs 31 (12,0%)
- Nudności: 23 (9,2%) vs 18 (7,0%)
- Nieżyt nosa: 8 (3,2%) vs 16 (6,2%)
- Wysypka: 4 (1,6%) vs 13 (5,0%)
- Zwiększona aktywność ALT >3× GGN do ≤5× GGN: 7 (2,8%) vs 9 (3,5%)
- Zwiększona aktywność AST >3× GGN do ≤5× GGN: 7 (2,8%) vs 3 (1,2%)
- Zwiększona aktywność AST >8× GGN: 0 (0,0%) vs 2 (0,8%)
- Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN: 5 (2,0%) vs 5 (1,9%)
- Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN: 2 (0,8%) vs 5 (1,9%)

Uwagi

- W tabeli przedstawiono wyniki dla punktów końcowych, które planowano uwzględnić w porównaniu pośrednim

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.9.2.2 Badanie Donaldson 2018

Tabela 137. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Donaldson 2018.

| Donaldson 2018 (NCT01531673, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX11-661-101) | | | |
|---|---|---------------------|-------------------------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane II fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z kontrolą placebo | | |
| Zaślepienie | Tak, podwójne | | |
| Skala Jadad | 4 (R1; B2; W1) | Klasyfikacja AOTMiT | IIA |
| Liczba ośrodków | 37 (USA, Kanada, Niemcy, UK) | Sponsor | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| Okres obserwacji | 4 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | | |
| Oszacowanie wielkości próby | W badaniu nie wykonano statystycznego oszacowania wielkości próby | | |
| Analiza statystyczna | <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisane go leczenia.</p> <p>W ocenie różnic zarówno pomiędzy analizowanymi grupami, jak i zmian wewnątrz danej grupy, przyjęto poziom istotności $p = 0,05$</p> | | |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo w 56 dniowym okresie badania (4 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji) • Zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach leczenia <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości należnej FEV1 po 4 tygodniach leczenia • Zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tygodniach • Ocena parametrów farmakokinetycznych | | |
| Interwencja i komparatory | | | |
| <p>W badaniu uwzględniono łącznie 14 ramion, oceniając różne stężenia podawanych substancji oraz różne częstotliwości podawania leków – w niniejszej analizie wykorzystano jedynie wyniki dla obecnie zalecanego dawkowania, które stosowane było również w pozostałych badaniach oceniających ramię tezakaftor/iwakaftor, uwzględnionych w porównaniu pośrednim.</p> | | | |
| TEZ/IVA+SoC | | | |
| Tezakaftor 100 mg raz dziennie w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg podawanym co 12 godzin | | | |
| PBO+SoC | | | |
| Placebo dopasowane do stosowanych schematów leczenia | | | |
| W obu ramionach leczenie prowadzono przez 4 tygodnie | | | |
| Populacja | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat (analiza w populacji homozygot F/F) lub ≥ 12 lat (analiza w populacji heterozygot F/MF) ▪ Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy (stężenie chlorków w pocie > 60 mmol/l lub obecność przynajmniej dwóch mutacji charakterystycznych dla mukowiscydozy, objawy ze strony układu oddechowego lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe/zaburzenia odżywiania) ▪ FEV1 w zakresie 40-90% wartości należnej dla wieku, płci, rasy oraz wzrostu ▪ Masa ciała ≥ 40 kg ▪ BMI $\geq 18,5$ kg/m² | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Donaldson 2018 (NCT01531673, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX11-661-101)

| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Płeć męska, n (%) | Wyjściowa wartość naleźnej FEV1, średnia (SD) [%] | Stężenie chlorków w pocie, średnia (SD) [mmol/l] |
|---|---|-------------------|---|--|
| TEZ/IVA+SoC (N = 17) | 31,0 (9,3) | 6 (35,3%) | 58,7 (16,0) | 103,3 (6,0) |
| PBO+SoC, porównanie eskalacji dawki (N = 24) | 30,2 (7,8) | 16 (66,7%) | 57,8 (15,3) | 102,3 (8,2) |
| PBO+SoC, porównanie różnych schematów dawkowania (N = 14) | 31,4 (9,1) | 8 (57,1%) | 58,7 (14,8) | 92,5 (16,9) |
| Wyjściowe różnice między grupami | Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi ramionami | | | |

Przeptyły chorych

Ogółem, w badaniu randomizowano chorych do 14 grup, otrzymujących różne schematy dawkowania i różne schematy podania ocenianych interwencji. Ogółem, do badania włączono 190 osób, spośród których 185 (97,4%) ukończyło badanie, natomiast pełny schemat leczenia otrzymało 94,2% chorych, ze średnim przestrzeganiem zaleconego dawkowania (stosunek liczby tabletek faktycznie przyjętych do liczby tabletek wydanych) wynoszącym 97,9%

Wyniki

Analiza skuteczności, TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 17 vs n = 24)

- Średnia zmiana ppFEV1 po 4 tygodniach [p.p.]:
 - Bezwzględna zmiana: MD = 3,89 (95% CI: 0,94; 6,83), p = 0,0101
 - Względna zmiana: MD = 7,04 (95% CI: 1,77; 12,31), p = 0,0093
- Średnia zmiana stężenia chlorków w pocie po 4 tygodniach [mmol/l]: MD = -5,19 (95% CI: -9,16; -1,21), p = 0,0110
- Średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza CFQ-R oceniającej objawy oddechowe po 4 tygodniach [mmol/l]: podano jedynie, że nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami

Analiza bezpieczeństwa, TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 17 vs n = 33)

- AEs ogółem: 10 (28%) vs 30 (90,9%)
- AEs związane z leczeniem: 0 (0%) vs 0 (0%)
- Ciężkie (*serious*) AEs: 2 (11,8%) vs 5 (15,2%)
- Ciężkie (*serious*) AEs związane z leczeniem: 0 (0%) vs 0 (0%)
- Ciężkie zaostrzenia płucne: 2 (11,8%) vs 5 (15,2%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 2 (11,8%) vs 0 (0%)
- Kaszel: 1 (14,3%) vs 7 (33,3%)
- Infekcyjne zaostrzenie płucne: 4 (23,5%) vs 9 (27,3%)
- Ból głowy: 0 (0,0%) vs 8 (24,2%)
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 2 (11,8%) vs 2 (6,1%)
- Zwiększenie ilości plwociny: 2 (11,8%) vs 2 (6,1%)
- Gorączka: 0 (0,0%) vs 2 (6,1%)
- Krwioplucie: 1 (5,9%) vs 2 (6,1%)
- Zmęczenie: 0 (0,0%) vs 3 (9,1%)
- Nudności: 1 (5,9%) vs 1 (3,0%)

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Donaldson 2018 (NCT01531673, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX11-661-101)

Uwagi

- W badaniu uwzględniono łącznie 14 grup interwencji oraz różne populacje (homozygoty F/F, heterozygoty F/MF) – na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono i wykorzystano jedynie dane dla porównania ramienia TEZ/IVA+SoC z PBO+SoC, w dawkowaniu obecnie zalecanym (TEZ 100 mg raz dziennie, IVA 150 mg co 12 godzin), w populacji F/F
- W ramach charakterystyk wyjściowych przedstawiono dane dla dwóch grup placebo – jednej obecnej w ramach porównania eskalacji dawki (n = 24), drugiej – w ramach porównania różnych schematów podawania (n = 14). Ramię TEZ/IVA+SoC z odpowiednim dawkowaniem było obecne zarówno w analizie eskalacji dawki, jak i w ramach porównania różnych schematów podawania – ale w obu przypadkach była to ta sama grupa chorych. Skuteczność porównywano względem grupy placebo uwzględnionej w ramach oceny eskalacji dawki, natomiast bezpieczeństwo – względem połączonych grup placebo z obu analiz (n = 33 – z uwagi na obecność 5 pacjentów jednocześnie w obu grupach, populacja ta nie liczyła 38 pacjentów, jakby wynikało z sumy liczebności obu grup), nie przedstawiono jednak charakterystyk wyjściowych dla połączonej grupy placebo – dlatego przedstawiono charakterystyki osobno każdej z tych grup
- W podsumowaniu skuteczności oraz bezpieczeństwa w ramach niniejszej tabeli, uwzględniono jedynie te punkty końcowe, które planowano ocenić w ramach porównania pośredniego

16.9.2.3 Badanie Schwarz 2020

Tabela 138. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Schwarz 2020.

| Schwarz 2020 (NCT03150719, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-661-114) | | | |
|---|---|---------------------|-------------------------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane fazy IIIb, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z kontrolą placebo | | |
| Zaślepienie | Tak, podwójne | | |
| Skala Jadad | 4 (R1; B2; W1) | Klasyfikacja AOTMiT | IIA |
| Liczba ośrodków | Badanie wieloośrodkowe | Sponsor | Vertex Pharmaceuticals Incorporated |
| Okres obserwacji | 8 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji w kierunku bezpieczeństwa | | |
| Oszacowanie wielkości próby | Założono, że przy uwzględnieniu w badaniu ogółem 90 chorych, przy założeniu średniej różnicy 3 punktów procentów oraz SD 6 w zmianie ppFEV1 pomiędzy analizowanymi grupami, oraz utraty pacjentów rzędu 5%, prawdopodobieństwo wykazania efektu leczniczego terapii skojarzonej względem placebo wyniesie 93%. | | |
| Analiza statystyczna | W analizie skuteczności posłużono się statystyką bayesowską, w związku z czym nie można było porównać wyników skuteczności tego badania z wynikami innych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Wyniki punktów końcowych bezpieczeństwa przedstawiono opisowo (liczba i odsetek chorych z danym zdarzeniem), więc zostały uwzględnione w analizie | | |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena częstości występowania 7 zdefiniowanych zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego specjalnego zainteresowania (RAESI, ang. <i>respiratory adverse events of special interest</i>) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiana wartości należnej FEV1 po 4 i 8 tygodniach leczenia (kluczowy dodatkowy punkt końcowy) ▪ Ocena bezpieczeństwa | | |
| Interwencja i komparatory | | | |
| TEZ/IVA+SoC | | | |
| Tezakaftor 100 mg w skojarzeniu z iwakaftorem 150 mg (jedna tabletką zawierającą oba składniki podawana rano) + 150 mg iwakaftoru podawanego wieczorem, przez 8 tygodni | | | |
| PBO+SoC | | | |
| Placebo dopasowane do grupy interwencji | | | |
| Populacja | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ Możliwość i chęć przestrzegania procedur i wymogów określonych protokołem badania ▪ Osoby płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 12 lat ▪ Wcześniejsze leczenie terapią skojarzoną lumakaftor/iwakaftor, z ≥ 1 objawem ze strony układu oddechowego uznanym za związany z tą terapią, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej • Dusznosc • Trudności w oddychaniu (uczucie ucisku w obrębie klatki piersiowej) • Astma • Nadwrażliwość oskrzeli | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Schwarz 2020 (NCT03150719, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-661-114)

- Skurcze oskrzeli
 - Świsty oddechowe
 - Bezobjawowe zmniejszenie ppFEV1 o > 12% w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu terapii lumakafotrem/iwakaftorem
 - Ustąpienie kwalifikujących objawów po wcześniejszej terapii w ciągu > 28 dni przed skryningiem
 - Zakończenie leczenia lumakafotrem/iwakaftorem musiało nastąpić w ciągu około 12 tygodni od pierwszej dawki tego skojarzenia (lub, w przypadku wznowienia terapii, od momentu otrzymania pierwszej dawki w ramach wznowienia)
 - Status homozygoty względem delekcji F508del w obu allelach genu *CFTR* (populacja F/F), potwierdzony w dokumentacji medycznej lub badaniem genetycznym w trakcie skryningu (w przypadku braku wyników przed końcem okresu skryningu chory mógł zostać poddany randomizacji, ale w przypadku braku potwierdzenia statusu homozygoty był wykluczony z oceny)
 - FEV1 w zakresie od $\geq 25\%$ do $\leq 90\%$ wartości należnej dla danego wieku, płci oraz wzrostu (w momencie skryningu); pomiar spirometryczny musiał spełniać wymagania towarzystw *American Thoracic Society/European Respiratory Society* odnośnie wiarygodności/powtarzalności
 - Ustabilizowana (w ocenie badaczy) mukowiscydoza
 - Gotowość do utrzymania stabilnego leczenia mukowiscydozy od fazy skryningu po końcową ocenę bezpieczeństwa
-
- Schorzenia współistniejące które w ocenie lekarza mogły zaburzyć wyniki badania, lub stanowić zagrożenie dla pacjenta
 - Niedawne gwałtowne lub progresujące pogorszenie czynności układu oddechowego
 - Niedawne stosowanie aparatu tlenowego z przepływem tlenu > 2 l/min
 - Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych:
 - Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez ≥ 2 wyniki z poniższych:
 - całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN
 - aktywność ALT, AST, GGTP, ALP $\geq 3 \times$ GGN
 - Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane przez aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN
 - Zaburzenia czynności nerek wyrażone wynikiem oceny wskaźnika przesączania kłębuszkowego ≤ 50 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku ≥ 18 lat oraz ≤ 45 ml/min/1,73 m² u chorych w wieku 12 do 17 lat
 - Stopień czynności wątroby B lub C według klasyfikacji Child-Pugh
 - Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych, zaostrzenia objawów płucnych, lub zmiany w terapii schorzeń płuc i zatok (włączając antybiotyki) w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką TEZ/IVA
 - Przeszczep płuc w czasie od ostatniego rozpoczęcia leczenia terapią lumakaftorem/iwakaftorem
 - Nadużywanie alkoholu i stosowanie narkotyków w ciągu ostatniego roku, w tym stosownie kanabinoidów, kokainy oraz opiatów
 - Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym inne modulatory białka CFTR (w tym lumakaftor/iwakaftor) w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania danego leku (którekolwiek dłuższe) przed skryningiem (okres ten mógł zostać wydłużony według lokalnej praktyki klinicznej) – dopuszczono udział w innych badaniach nieinterwencyjnych
 - Stosowanie zabronionych terapii lub pokarmów (zdefiniowanych protokołem badania) w trakcie określonego okna czasowego przed pierwszą dawką TEZ/IVA, lub przewidywana konieczność użycia takich środków po otrzymaniu pierwszej dawki TEZ/IVA
 - Cięża lub karmienie piersią – kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały mieć ujemny wynik testu ciążyowego w momencie skryningu oraz w momencie rozpoczęcia terapii TEZ/IVA
 - W badaniu nie mogła uczestniczyć osoba, która pełniła jednocześnie funkcję w personelu zajmującym się obsługą badania, lub której bliska osoba pełniła taką funkcję – jednakże, dopuszczono udział dorosłej osoby (≥ 18 lat), której krewny pełnił funkcję w ramach organizacji badania, pod warunkami:

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Schwarz 2020 (NCT03150719, publikacja Donaldson 2018, nazwa kodowa sponsora: VX16-661-114)

- Osoba ta była niezależna i nie pozostawała we wspólnym gospodarstwie domowym z krewnym uczestniczącym w organizacji badania
- Osoba uczestniczyła w badaniu w ośrodku innym, niż ośrodek w którym pracował krewny uczestniczący w organizacji badania

| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Płeć męska, n (%) | Wyjściowa wartość należnej FEV1, średnia (SD) [%] |
|---------------------------|--|-------------------|---|
| TEZ/IVA (N = 50) | 34,3 (8,7) Wiek ≥ 18 lat: 50 (100%) | 19 (38,0%) | 44,6 (16,1) |
| PBO (N = 47) | 33,3 (10,0) Wiek ≥ 18 lat: 46 (97,9%) | 17 (36,2%) | 48,0 (18,1) |

Wyjściowe różnice między grupami

Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami

Przebieg chorych

Randomizacji poddano 98 pacjentów, ale 1 osoba nie otrzymała leczenia (niestabilny stan kliniczny), w związku z czym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oceniono w grupie 97 chorych: 50 w grupie TEZ/IVA oraz 47 w grupie PBO. W grupie TEZ/IVA leczenie przedwcześnie zakończyło 2 (4,0%) chorych (z powodu AEs), natomiast w grupie kontrolnej również 2 (4,3%) pacjentów – jeden z powodu wystąpienia AEs, drugi z powodu odmowy dalszego leczenia

Wyniki

Analiza skuteczności, TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 50 vs n = 47)

- Średnia zmiana ppFEV1 po 8 tygodniach [p.p.]: MD = 2,7 (95% CrI: 1,0; 4,4)

Analiza bezpieczeństwa, TEZ/IVA+SoC vs PBO+SoC (n = 50 vs n = 47)

- AEs ogółem: 37 (74,0%) vs 39 (83,0%)
- AEs związane z leczeniem: 10 (20,0%) vs 16 (34,0%)
- Ciężkie (*serious*) AEs: 5 (10,0%) vs 9 (19,1%)
- Ciężkie (*serious*) AEs związane z leczeniem: 0 (0%) vs 1 (2,1%)
- Ciężkie zaostrzenia płucne: 3 (6,0%) vs 7 (14,9%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 2 (4,0%) vs 1 (2,1%)
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 1 (2,0%) vs 1 (2,1%)
- AEs o łagodnym nasileniu: 16 (32,0%) vs 20 (42,6%)
- AEs o umiarkowanym nasileniu: 18 (36,3%) vs 16 (34,0%)
- AEs o poważnym nasileniu: 2 (4,0%) vs 3 (6,4%)
- Utrudnione oddychanie (ang. *respiration abnormal*): 3 (6,0%) vs 1, (2,1%)
- Kaszel: 9 (18,0%) vs 8 (14,5%)
- Infekcyjne zaostrzenie płucne: 7 (14,0%) vs 13 (27,7%)
- Ból głowy: 6 (12,0%) vs 7 (14,9%)
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 2 (4,0%) vs 5 (10,6%)
- Zwiększenie ilości plwociny: 2 (4,0%) vs 5 (10,6%)

Uwagi

- W badaniu w ocenie różnic pomiędzy analizowanymi grupami wykorzystano metody statystyki bayesowskiej, w związku z czym nie było możliwości wykorzystania tych wyników w porównaniu pośrednim
- W tabelce przedstawiono jedynie te wyniki, które planowano wykorzystać w ramach prowadzonego porównania pośredniego

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

16.9.3 Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

16.9.3.1 Badanie O'Shea 2020

Tabela 139. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania O'Shea 2020.

| O'Shea 2020 | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|----------------------|---|--|---------------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|--|
| Metodyka | | | | | | | | | | | |
| Rodzaj badania | Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest | | | Okres obserwacji | śr. 4,9 mies. (SD: 1,94; zakres: 1-8) | | | | | | |
| Skala NICE | 4/8 | | | Klasyfikacja AOTMiT | IVC | | | | | | |
| Liczba ośrodków | 1 (Irlandia, Szpital Uniwersytecki) | | | Sponsor | bd. | | | | | | |
| Analiza statystyczna | W analizie porównywano średnie wyniki oceny na początku badania i po rozpoczęciu leczenia; dane parametryczne porównywano za pomocą testu t dla par, a zmienne katégoryczne za pomocą testu chi kwadrat. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej służyła do oceny istotności poprawy wyniku. | | | | | | | | | | |
| Interwencja i komparatory | Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania leków, przedstawiono jedynie informacje, że u jednego chorego konieczna była redukcja dawki w związku z chorobą wątroby w stopniu B wg skali Child-Pugh. | | | | | | | | | | |
| Populacja | | | | | | | | | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę z ciężką chorobą płuc (ppFEV1<40%) będący na liście oczekujących do przeszczepienia płuc Obecność przynajmniej jednej kopii delekcji genu F508 (F508del) Rozpoczynanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA Wiek ≥18 lat Pacjentów włączano w ramach prowadzonego programu | | | | | | | | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano | | | | | | | | | | |
| Charakterystyka populacji | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (zakres) | Średnia początkowa wartość ppFEV1 (zakres) [p.p.] | Średnia początkowa wartość BMI (zakres) [kg/m ²] | Liczba homozygot F/F (%) | Stos. modulatorów w momencie włączenia (%) | Ciężka choroba płuc związ. z CF (%) | Cu-krzyca związ. z CF (%) | Liczba hospitalizacji/rok (IQR) | Czas leczenia IV w trakcie hospitalizacji (IQR) [dni] | Średnie stęż. chlorków w pocie (zakres) [mmol/l] |
| N = 14 | 5 (36%) | 34,4 (19-46) | 27,3 (15-38) | 20,7 (15,8-26,1) | 8 (57%) | 8 (57%) | 6 (43%) | 9 (64%) | 3 (2,0-4,3) | 77 (43,5-137,5) | 104,9 (78-134) |
| Przebieg chorych | Skryning | | Uzyskanie początkowych danych | | | Ukończenie badania | | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

| O'Shea 2020 | | | | |
|--|--|------------------------------|----------------|---|
| | bd. | 14 | 14 | (11 w przypadku oceny stężenia jonów chlorkowych) |
| Wyniki | | | | |
| | Średnia wartość początkowa (SD) | Średnia wartość końcowa (SD) | Średnia zmiana | Ocena istotności |
| <u>Analiza skuteczności</u> | ppFEV1 [p.p.] | 27,3 (7,3) | 36,3 (16,5) | p < 0,0001 |
| | BMI [kg/m ²] | 20,7 (3,6) | 22,1 (3,4) | p < 0,0001 |
| | Stężenie jonów chlorkowych w pocie [mmol/l]; N = 11 | 104,9 (15,04) | 53,6 (23,3) | p < 0,0001 |
| | Infekcyjne zaostrzenia wymagające hospitalizacji [liczba/miesiąc] | 0,28 (0,17) | 0,04 (0,07) | p < 0,001 |
| <u>Analiza bezpieczeństwa</u> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie było dobrze tolerowane ▪ Zespół dystalnej niedrożności jelit: n = 1 (7,1%) ▪ Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu ostrego uszkodzenia nerek, niezwiązanego z badanym lekiem: n = 1 (7,1%) ▪ Nie odnotowano więcej AEs | | | |
| Uwagi | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacje czy badanie było finansowane ze źródeł zewnętrznych ▪ Badanie prowadzone między grudniem 2019 a lipcem 2020, pacjentów włączano w ramach programu dostępu do leku, więc data rozpoczęcia leczenia i jego zakończenia różniła się u poszczególnych osób ▪ Dane pacjentów dotyczące ich charakterystyk oraz leczenia zbierano na podstawie retrospektywnego przeglądu historii medycznej; dane dotyczące zaostrzeń zbierano z okresu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA i wyrażono jako liczba zaostrzeń/miesiąc ▪ Badanie było dopuszczone przez komisję etyczną i Szpital Uniwersytecki St. Vincent ▪ Daty pomiarów po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA różniły się dla poszczególnych pacjentów: ppFEV1 śr. 26,4 (SD: 4,2) dni, BMI śr. 62 (SD: 35) dni, stężenie chlorków śr. 64 (SD: 84) dni | | | | |

16.9.3.2 Badanie Douglas 2020

Tabela 140. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Douglas 2020.

| Douglas 2020 | | | |
|-----------------|--|---------------------|---------------------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Retrospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest | Okres obserwacji | Średnio 146 dni (zakres: 7-301) |
| Skala NICE | 5/8 | Klasyfikacja AOTMiT | IVC |
| Liczba ośrodków | 1 (Uniwersytet Pensylwania) | Sponsor | bd. |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Douglas 2020

| | |
|----------------------------------|--|
| Analiza statystyczna | W analizie porównywano średnie wyniki oceny na początku badania i po rozpoczęciu leczenia (ocena w trakcie rutynowej wizyty kontrolnej) za pomocą testu t dla par. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej służyła do oceny istotności poprawy wyniku. |
| Interwencja i komparatory | Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA; porównywano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. |

Populacja

| | |
|-----------------------------|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na mukowiscydozę Obecność przynajmniej jednej kopii delecji genu F508 (F508del) Rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu w Departamencie Otolaryngologii Wiek ≥ 18 lat Wypełnienie kwestionariusza SNOT-22 przed i po rozpoczęciu leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano |

| Charakterystyka populacji | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (SD) | Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SD) [p.p.] | Średnia początkowa wartość BMI (SD) [kg/m ²] | Liczba homozygot F/F (%) | Stos. CFTR w momencie włączenia (%) | Prześwietlenie płuc w historii (%) | Wczesniejsza operacja zatok (%) | Średnia liczba operacji zatok (SD) | Liczba operacji „rozległych” (%) | Stos. irygacji zatok (steroidy i/lub antybiotyki) (%) |
|---------------------------|--------------------------|------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---|
| N = 25 | 8 (32%) | 29,92 (12,46) | 72,44 (22,54) | 23,69 (3,36) | 11 (44,0%) | 10 (40,0%) | 4 (16,0%) | 23 (92,0%) | 2,91 (2,73) | 15 (65,21%) | 24 (96,0%) |
| Przebieg chorych | Skrining (kwiecień 2020) | | Wykluczenie | | Uzyskanie początkowych danych | | Ukończenie badania (uzyskanie wyników po leczeniu) | | | | |
| | 231 | | 176 (brak stałej opieki rynologicznej); 30 (brak wyników po leczeniu) | | 25 | | 25 | | | | |

Wyniki

| | Średnia wartość początkowa | Średnia wartość końcowa | Średnia zmiana (95% CI) | Ocena istotności |
|--|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Kwestionariusz SNOT-22 | 34,48 | 24,30 | -10,18 (-16,78; -3,58) | p = 0,004; MCID osiągnięta |
| Ocena w obrębie 5 domen: | | | | |
| objawy nosowe (<i>rhinologic</i>), | 11,44 | 7,34 | -4,10 (-6,81; -1,39) | p = 0,005 |
| objawy pozanosowe (<i>extranasal rhinologic</i>) | 7,16 | 3,44 | -3,72 (-5,29; -2,16) | p < 0,0001 |
| objawy ze strony ucha/twarzy | 6,40 | 4,20 | -2,20 (-3,85; -0,55) | p = 0,01 |
| zaburzenia psychiczne | 8,12 | 5,98 | -2,14 (-4,37; 0,09) | p = 0,06 |
| zaburzenia snu | 8,60 | 8,08 | -0,52 (-2,46; 1,2) | p = 0,58 |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Douglas 2020

Analiza bezpieczeństwa Nie przedstawiono

Uwagi

- Nie podano informacje czy badanie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
- Pacjenci wypełniali kwestionariusz SNOT-22 przed i po rozpoczęciu stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA
- Wyniki kwestionariusza SNOT-22 podzielono na 5 domen: objawy nosowe, objawy pozanosowe, objawy ze strony ucha/twarzy, zaburzenia psychiczne, zaburzenia snu
- Kwestionariusz SNOT-22: MCID (minimalnie istotna różnica) = 8 punktów
- W trakcie badania żaden chory nie miał wykonanej operacji zatok

16.9.3.3 Badanie DiMango 2020

Tabela 141. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DiMango 2020, DiMango 2021.

| DiMango 2020 , DiMango 2021 | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|------------------|--|---|------------------------|--|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Metodyka | | | | | | | | | | | |
| Rodzaj badania | Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest | | | | Okres obserwacji | 3 miesiące | | | | | |
| Skala NICE | 6/8 | | | | Klasyfikacja AOTMiT | IVA | | | | | |
| Liczba ośrodków | 1 (Uniwersytet Columbia) | | | | Sponsor | bd. | | | | | |
| Analiza statystyczna | W analizie porównywano średnie wyniki oceny na początku badania i po 3 miesiącach okresu obserwacji za pomocą testu t dla par. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej służyła do oceny istotności poprawy wyniku. | | | | | | | | | | |
| Interwencja i komparatory | Ocenianą interwencją stanowiła terapia trójlekowa ELX/TEZ/IVA+IVA ; oceniano okres po rozpoczęciu leczenia do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia. | | | | | | | | | | |
| Populacja | | | | | | | | | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy na mukowiscydozę ▪ Obecność przynajmniej jednej kopii delekcji genu F508 (F508del) ▪ Rozpoczynanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Włączano również chorych stosujących inne modulatory w momencie dopuszczenia leku ▪ Zgoda na udział w badaniu | | | | | | | | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano | | | | | | | | | | |
| Charakterystyka populacji | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (SE) | Średnia początkowa wartość FEV1 (SE) [l] | Średnia początkowa wartość ppFEV1 (SE) [p.p.] | Stosunek FEV1/FVC (SE) | Średnia początkowa wartość BMI (SE) [kg/m ²] | Liczba homozygot F/F (%) | Stos. CFTR w momencie włączenia (%) | Wczesniejsza operacja zatok (%) | Średnia liczba operacji zatok (SE) | Stos. Irygacji zatok (%) |
| N = 43 | 14 (33%) | 34,0 (1,8) | 2,1 (0,52) | 65,3 (11,2) | 63,5 (6,4) | 21,8 (0,4) | 14 (33%) | 23 (53%) | 29 (67%) | 2,4 (0,3) | 26 (60) |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

DiMango 2020, DiMango 2021

| Przeptyw chorych | Skryning (Zaproszenie do badania) | Uzyskanie początkowych danych | | Ukończenie badania (uzyskanie wyników po 3 miesiącach leczenia) | |
|---|---|-------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|
| | 55 | 48 | | 43 | |
| Wyniki | | | | | |
| | | Średnia wartość początkowa (95% CI) | Średnia wartość końcowa (95% CI) | Średnia zmiana | Ocena istotności |
| | Kwestionariusz SNOT-22 | 34,8 (29,4; 40,1) | 24,4 (19,9; 29,0) | -10,5 | p = 0,000003; MCID osiągnięta |
| | Ocena w obrębie 5 domen: | | | | |
| | objawy nosowe (<i>rhinologic</i>), | 9,7 | 6,4 (5,0; 7,8) | -3,2 | p = 0,000007 |
| | objawy pozanosowe (<i>extra-nasal rhinologic</i>) | 6,4 (5,6; 7,2) | 3,8 (3,06; 4,5) | -2,6 | p = 0,0000002; MCID osiągnięta |
| | objawy ze strony ucha/twarzy | 7,7 (6,2; 9,2) | 5,3 (4,1; 6,4) | -2,5 | p = 0,0001 |
| Analiza skuteczności | zaburzenia psychiczne | 11,8 (9,6; 14,1) | 9,3 (7,0; 11,6) | -2,5 | p = 0,004 |
| | zaburzenia snu | 6,8 (5,4; 8,2) | 5,1 (3,7; 6,5) | -1,7 | p = 0,002 |
| | Kwestionariusz CFQ-R, domena oddechowa | 60,6 (57,1; 64,1) | 83,3 (79,4; 87,2) | 22,7 | p = 0,0000002; MCID osiągnięta |
| | ppFEV1 | 65% | 76% | | p = 0,0000005 |
| | FEV1 [l] | 2,07 (1,05; 3,09) | 2,61 (2,28; 2,94) | | p = 0,0000005 |
| W regresji liniowej między zmianami w poszczególnych domenach kwestionariusza SNOT-22 a domeną oddechową kwestionariusza CFQ-R wykazano najsilniejszą korelację dla wyniku domeny objawów pozanosowych i domeny oddechowej CFQ-R: R ² = 0,24 | | | | | |

Analiza bezpieczeństwa Nie przedstawiono

Uwagi

- Nie podano informacji czy badanie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
- *DiMango 2020*: ocena wpływu terapii na objawy zatokowo-nosowe
- *DiMango 2021*: ocena wpływu terapii na jakość życia

16.9.3.4 Badanie CFFPR 2020

Tabela 142. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CFFPR 2020.

CFFPR 2020, publikacje: EPAR Kaftrio 2020

Metodyka

Rodzaj badania

retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu pre-test/posttest

Okres obserwacji

średnia: kohorta F/F – 65,4 dnia, kohorta F/MF – 65,6 dnia

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezakftor/iwakftor + iwakftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

CFFPR 2020, publikacje: EPAR Kaftrio 2020

| | | | | |
|---|--|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| Skala NICE | 6/8 | Klasyfikacja AOTMiT IVA | | |
| Liczba ośrodków | bd. (USA) | Sponsor bd. | | |
| Analiza statystyczna | Zmiana procentu wartości należnej FEV1 (ppFEV1) była obliczona jako różnica między wartością parametru w okresie obserwacji i wartością początkową. Dane podsumowano oddzielnie dla podgrup F/F i F/MF (użyte parametry statystyczne: średnia, odchylenie standardowe, 95-procentowe przedziały ufności [obliczone na podstawie testu t dla prób zależnych]). | | | |
| Interwencja i komparatory | Stosowanie terapii: eleksakaftor + iwakaftor + tezakaftor. | | | |
| Populacja | | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy na mukowiscydozę, posiadający w rejestrze CFFPR rejestrację rozpoczęcia leczenia eleksakaftor + iwakaftor + tezakaftor w okresie 21.10.2019–31.12.2019 ▪ Wiek ≥ 12 lat w dniu rozpoczęcia leczenia ▪ Genotyp F/F lub F/MF ▪ Dostępne wyniki oceny ppFEV1 w okresie 90 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (poziom wyjściowy) oraz w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia, do dnia 15.03.2020 | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano | | | |
| Charakterystyka populacji | Wiek, średnia [lata] | Długość leczenia, średnia [dni] | Wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR, % | Wartość wyjściowa ppFEV1, średnia |
| Kohorta F/F | 26,7 | 65,4 | 91,5% | 65,8% |
| Kohorta F/MF | 26,3 | 65,6 | 2,9% | 65,7% |
| Przepływ chorych | Skryning | | Włączono | |
| Kohorta F/F | 3178 | | 2200 | |
| Kohorta F/MF | 1448 | | 995 | |
| Wyniki | | | | |
| Analiza skuteczności | Zmiana ppFEV1 od wartości wyjściowej (przed rozpoczęciem terapii eleksakaftor + iwakaftor + tezakaftor). | Populacja | MD (SD, 95% CI) | |
| | | Kohorta F/F | 9,0 (10,2, 8,6; 9,4) | |
| | | Kohorta F/MF | 10,9 (15,1, 10,0; 11,8) | |
| Uwagi | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza była oparta na niepublikowanych danych z rejestru CFFPR (USA), pozyskane na potrzeby rejestracji przez EMA ▪ Autorzy dokumentu wskazują na znaczną różnicę między grupami w odniesieniu do liczby pacjentów leczonych wcześniej modulatorami CFTR, wynikającą z braku dostępności zarejestrowanej terapii w populacji F/MF | | | | |

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Spis Tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed..... | 33 |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier..... | 33 |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane..... | 33 |
| Tabela 4. Kryteria PICOS..... | 34 |
| Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe)..... | 39 |
| Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF lub F/F chorych z mukowiscydozą..... | 42 |
| Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 56 |
| Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 58 |
| Tabela 9. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 59 |
| Tabela 10. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 62 |
| Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów z badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 64 |
| Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 67 |
| Tabela 13. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 71 |
| Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego. 72 | |
| Tabela 15. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 76 |
| Tabela 16. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Middleton 2019</i> | 77 |
| Tabela 17. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 78 |
| Tabela 18. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Middleton 2019</i> | 80 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 19. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Keating 2018</i> | 82 |
| Tabela 20. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Keating 2018</i> | 82 |
| Tabela 21. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Keating 2018</i> | 83 |
| Tabela 22. Częstość zaostrzeń płucnych; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Middleton 2019</i> | 84 |
| Tabela 23. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 85 |
| Tabela 24. Ocena bezwzględnej zmiany wartości parametru BMI w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Middleton 2019</i> | 86 |
| Tabela 25. Ocena bezwzględnej zmiany masy ciała w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Middleton 2019</i> | 87 |
| Tabela 26. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 87 |
| Tabela 27. Ogólne kategorie AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 89 |
| Tabela 28. Poszczególne AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badania <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 93 |
| Tabela 29. Ocena ciśnienie tętniczego; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Middleton 2019</i> | 98 |
| Tabela 30. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 100 |
| Tabela 31. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 103 |
| Tabela 32. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 105 |
| Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 109 |
| Tabela 34. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 119 |
| Tabela 35. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z głównymi kryteriami selekcji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – <i>Heijerman 2019, VX18-445-109, Keating 2018, EVOLVE (Taylor-Cousar 2017), Donaldson 2018, Schwarz 2020</i> | 126 |
| Tabela 36. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 137 |
| Tabela 37. Zestawienie punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego..... | 142 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny jakości życia na podstawie bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej [punkty]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 147 |
| Tabela 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 149 |
| Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 151 |
| Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 152 |
| Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 154 |
| Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 155 |
| Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 157 |
| Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego dla zmiany wartości wskaźnika BMI [kg/m ²]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 158 |
| Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 160 |
| Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 162 |
| Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs związanych z leczeniem (<i>related or possibly related</i>); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 164 |
| Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich (<i>serious</i>) AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 165 |
| Tabela 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 167 |
| Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 169 |
| Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 170 |
| Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 172 |
| Tabela 54. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 173 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia – poważnych (<i>severe</i>); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 175 |
| Tabela 56. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania (<i>respiration abnormal</i>); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 176 |
| Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 178 |
| Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 179 |
| Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 181 |
| Tabela 60. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości płwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 182 |
| Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 184 |
| Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwioplucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 185 |
| Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 187 |
| Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 188 |
| Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 190 |
| Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 191 |
| Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nieżytu nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 193 |
| Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 194 |
| Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 195 |
| Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 197 |
| Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >8× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 198 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 199 |
| Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 201 |
| Tabela 74. Analiza skuteczności – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja <i>Griese 2020</i> | 203 |
| Tabela 75. Infekcyjne zaostrzenia płucne (ogółem i ciężkie) – faza wydłużona; populacja F/MF (badanie <i>Middleton 2019</i>) oraz F/MF i F/F (faza wydłużona); ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja <i>Griese 2020</i> | 206 |
| Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa – faza wydłużona; populacja F/MF i F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC; publikacja <i>Griese 2020</i> | 207 |
| Tabela 77. Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; ELX/TEZ/IVA+IVA; <i>DiMango 2020</i> , <i>Douglas 2020</i> , <i>O’Shea 2020</i> , <i>CFPR 2020</i> | 212 |
| Tabela 78. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej <i>DiMango 2020</i> , <i>Douglas 2020</i> , <i>O’Shea 2020</i> , <i>CFPR 2020</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA..... | 213 |
| Tabela 79. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; badania <i>DiMango 2020</i> , <i>Douglas 2020</i> , <i>O’Shea 2020</i> , <i>CFPR 2020</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA..... | 214 |
| Tabela 80. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań rzeczywistej praktyki klinicznej; badania <i>DiMango 2020</i> , <i>Douglas 2020</i> , <i>O’Shea 2020</i> , <i>CFPR 2020</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA..... | 216 |
| Tabela 81. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej; badania <i>DiMango 2020</i> , <i>Douglas 2020</i> , <i>O’Shea 2020</i> , <i>CFPR 2020</i> ; ELX/TEZ/IVA+IVA..... | 218 |
| Tabela 82. Ocena jakości życia na podstawie zmian wyniku kwestionariusza CFQ-R; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>DiMango 2020</i>)..... | 218 |
| Tabela 83. Ocena objawów zatokowo-nosowych na podstawie zmian wyniku kwestionariusza SNOT-22; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>DiMango 2020</i> , <i>Douglas 2020</i>)..... | 220 |
| Tabela 84. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry] i ppFEV1 [p.p.]; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>DiMango 2020</i> , <i>O’Shea 2020</i> , <i>CFPR 2020</i>)..... | 223 |
| Tabela 85. Ocena częstości infekcyjnych zaostrzeń wymagających hospitalizacji; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>O’Shea 2020</i>)..... | 224 |
| Tabela 86. Ocena zmian współczynnika BMI; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>DiMango 2020</i> , <i>O’Shea 2020</i>)..... | 225 |
| Tabela 87. Ocena stężenia jonów chlorkowych w pocie; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>O’Shea 2020</i>)..... | 226 |
| Tabela 88. Ocena bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA; badania rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>O’Shea 2020</i>)... | 226 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 89. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych obserwowanych u chorych leczonych iwakaftorem w monoterapii, iwakaftorem w skojarzeniu z tezakaftorem lub iwakaftorem w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem (<i>ChPL Kaftrio 2020</i>)..... | 227 |
| Tabela 90. Badania w toku oceniające skojarzenie ELX/TEZ/IVA w populacji chorych z mukowiscydozą..... | 234 |
| Tabela 91. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji..... | 242 |
| Tabela 92. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki badań z randomizacją (metaanalizy – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji..... | 246 |
| Tabela 93. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – skuteczność kliniczna; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją (metaanalizach – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji..... | 253 |
| Tabela 94. Podsumowanie wyników analizy klinicznej – bezpieczeństwo; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; wyniki porównania pośredniego opartego na badaniach z randomizacją (metaanalizach – jeśli liczba badań >1) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji..... | 257 |
| Tabela 95. Analiza bezwzględnej zmiany w jakości życia CFQ-R w obrębie domeny oddechowej w danym okresie obserwacji; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania <i>Heijerman 2019, Keating 2018 i VX-445-109</i> | 283 |
| Tabela 96. Ocena jakości życia – poszczególne domeny CFQ-R; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Heijerman 2019</i> | 285 |
| Tabela 97. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w danym okresie obserwacji; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania <i>Heijerman 2019, Keating 2018 i VX-445-109</i> | 285 |
| Tabela 98. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Heijerman 2019</i> | 287 |
| Tabela 99. Ocena względnej [%] zmiany odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Keating 2018</i> | 290 |
| Tabela 100. Ocena bezwzględnej zmiany FEV1 [litry]; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Keating 2018</i> | 290 |
| Tabela 101. Ocena względnej [%] zmiany FEV1 [litry]; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Keating 2018</i> | 291 |
| Tabela 102. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania <i>Heijerman 2019, Keating 2018 i VX-445-109</i> | 291 |
| Tabela 103. Ocena zmiany wartości parametru BMI; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Heijerman 2019</i> | 293 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 104. Ocena zmiany masy ciała; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Heijerman 2019</i> | 293 |
| Tabela 105. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w danym okresie obserwacji; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania <i>Heijerman 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 294 |
| Tabela 106. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Heijerman 2019</i> | 295 |
| Tabela 107. Ogólne kategorie AEs; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania <i>Heijerman 2019</i> , <i>Keating 2018</i> i <i>VX18-445-109</i> | 297 |
| Tabela 108. Poszczególne AEs; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badania <i>Heijerman 2019</i> , <i>Keating 2018</i> i <i>VX18-445-109</i> | 301 |
| Tabela 109. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Middleton 2019</i> | 308 |
| Tabela 110. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Heijerman 2019</i> | 310 |
| Tabela 111. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Keating 2018</i> | 312 |
| Tabela 112. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>VX18-445-109</i> | 315 |
| Tabela 113. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>EVOLVE</i> | 317 |
| Tabela 114. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Donaldson 2018</i> | 320 |
| Tabela 115. Wyniki szczegółowej oceny ROB2 w badaniu <i>Schwarz 2020</i> | 323 |
| Tabela 116. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC w populacji F/MF lub F/F chorych z mukowiscydozą. | 326 |
| Tabela 117. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. | 328 |
| Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. | 330 |
| Tabela 119. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. | 330 |
| Tabela 120. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. | 331 |
| Tabela 121. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. | 332 |
| Tabela 122. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. | 332 |
| Tabela 123. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. | 332 |
| Tabela 124. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. | 333 |
| Tabela 125. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. | 333 |
| Tabela 126. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>). | 334 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 127. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>)..... | 336 |
| Tabela 128. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>)..... | 339 |
| Tabela 129. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed..... | 350 |
| Tabela 130. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. | 350 |
| Tabela 131. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. | 350 |
| Tabela 132. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Middleton 2019</i> | 351 |
| Tabela 133. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Heijerman 2019</i> | 357 |
| Tabela 134. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Keating 2018</i> | 362 |
| Tabela 135. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>VX18-445-109</i> | 365 |
| Tabela 136. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EVOLVE</i> | 369 |
| Tabela 137. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Donaldson 2018</i> | 373 |
| Tabela 138. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Schwarz 2020</i> | 376 |
| Tabela 139. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>O'Shea 2020</i> | 379 |
| Tabela 140. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Douglas 2020</i> | 380 |
| Tabela 141. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>DiMango 2020, DiMango 2021</i> | 382 |
| Tabela 142. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CFFPR 2020</i> | 383 |

Spis Wykresów

| | |
|--|-----|
| Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych..... | 54 |
| Wykres 2. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniach <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> (ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC, populacja F/MF)..... | 60 |
| Wykres 3. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 77 |
| Wykres 4. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 79 |
| Wykres 5. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 po 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>Middleton 2019</i> | 81 |
| Wykres 6. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 86 |
| Wykres 7. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 88 |
| Wykres 8. Ogólne kategorie AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 92 |
| Wykres 9. Poszczególne AEs; populacja F/MF; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Middleton 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 97 |
| Wykres 10. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 108 |
| Wykres 11. Liczba ocenianych pacjentów w analizowanych badaniach..... | 122 |
| Wykres 12. Odsetek mężczyzn w analizowanych badaniach..... | 122 |
| Wykres 13. Średni wiek osób uwzględnionych w analizowanych badaniach..... | 123 |
| Wykres 14. Wyjściowa wartość należna FEV1 w analizowanych badaniach..... | 123 |
| Wykres 15. Wyjściowe stężenie chlorków w pocie w analizowanych badaniach..... | 124 |
| Wykres 16. Wyjściowy wynik domeny objawów oddechowych kwestionariusza CFQ-R u pacjentów w analizowanych badaniach..... | 124 |
| Wykres 17. Ocena bezwzględnej zmiany w kwestionariuszu CFQ-R w obrębie domeny oddechowej (jakość życia); porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 148 |
| Wykres 18. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 150 |
| Wykres 19. Ocena względnej zmiany [%] odsetka wartości należnej FEV1; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 152 |
| Wykres 20. Ocena bezwzględnej zmiany wartości FEV1 [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 153 |

| | |
|---|-----|
| Wykres 21. Ocena względnej zmiany [%] wartości FEV1 [litry]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 155 |
| Wykres 22. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 156 |
| Wykres 23. Wyniki porównania pośredniego dla oceny infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 158 |
| Wykres 24. Zmiana wskaźnika BMI; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 159 |
| Wykres 25. Ocena średniej bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie [mmol/l]; porównanie pośrednie; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 161 |
| Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs ogółem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 163 |
| Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 165 |
| Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 167 |
| Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich AEs związanych z leczeniem; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 168 |
| Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 170 |
| Wykres 31. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 171 |
| Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o łagodnym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 173 |
| Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o umiarkowanym nasileniu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 174 |
| Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AEs o poważnym nasileniu (<i>severe</i>); populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 176 |
| Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego dla oceny utrudnionego oddychania; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 177 |
| Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego dla oceny kaszlu; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 179 |
| Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu głowy; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 180 |
| Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC. | 182 |

| | |
|---|-----|
| Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększenia ilości plwociny; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 183 |
| Wykres 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny gorączki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 185 |
| Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny krwioplucia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 186 |
| Wykres 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bólu jamy ustnej i gardła; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 188 |
| Wykres 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmęczenia; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 189 |
| Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nudności; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 191 |
| Wykres 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny biegunki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 192 |
| Wykres 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny nieżyty nosa; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 193 |
| Wykres 47. Wyniki porównania pośredniego dla oceny występowania wysypki; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 195 |
| Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności ALT >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 196 |
| Wykres 49. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >3× GGN do ≤5× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 197 |
| Wykres 50. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonej aktywności AST >8× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 199 |
| Wykres 51. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >1,5× GGN do ≤2× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 200 |
| Wykres 52. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej >2× GGN do ≤3× GGN; populacja bezpieczeństwa; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+SoC..... | 201 |
| Wykres 53. Ocena jakości życia CFQ-R – domena oddechowa; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018 i VX-445-109</i> | 284 |
| Wykres 54. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018 i VX-445-109</i> | 286 |
| Wykres 55. Ocena bezwzględnej zmiany odsetka wartości należnej FEV1 w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Heijerman 2019</i> | 289 |

| | |
|---|-----|
| Wykres 56. Częstość infekcyjnych zaostrzeń płucnych; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018</i> i <i>VX-445-109</i> | 292 |
| Wykres 57. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Heijerman 2019</i> i <i>Keating 2018</i> | 294 |
| Wykres 58. Ocena bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie w 4 tyg. w poszczególnych podgrupach populacji F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; badanie <i>Heijerman 2019</i> | 296 |
| Wykres 59. Ogólne kategorie AEs; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018</i> i <i>VX18-445-109</i> | 300 |
| Wykres 60. Poszczególne AEs – kaszel, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, ból głowy i krwioplucie; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018</i> i <i>VX18-445-109</i> | 306 |
| Wykres 61. Poszczególne AEs – zwiększona objętość płwociny, zakażenie górnych dróg oddechowych, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferaz i wzrost stężenia kinazy kreatynowej we krwi; populacja F/F; ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs PBO+TEZ/IVA+SoC; metaanaliza danych z badań <i>Heijerman 2019, Keating 2018</i> i <i>VX18-445-109</i> | 307 |

Piśmiennictwo

- Aaron 2015** Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(11):1336-1345.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT Kalydeco 2019** Rekomendacja nr 86/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6223-176-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 27.12.2020 r.
- AOTMiT Orkambi 2019** Rekomendacja nr 79/2019 z dnia 20 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6152-143-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 27.12.2020 r.
- APD Kaftrio 2021** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego – Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*. Kraków 2020
- AWA Kalydeco 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6223-176-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2021 r.
- AWA Orkambi 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.36.2019. Data ukończenia: 05.09.2019 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6152-143-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2021 r.
- Bailey 2020** Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, Padula L, Porco K, Alvarez JA. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet* 2020
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Chamnan 2010** Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010; 33(2):311-316.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

- Chowdhury 2019** Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, Smith TL. Does Medical Therapy Improve SinoNasal Outcomes Test-22 Domain Scores? An Analysis of Clinically Important Differences. *Laryngoscope*. 2019 Jan;129(1):31-36.
- ChPL Kaftrio 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaftrio, EMEA/H/C/005269, z dnia 9 grudnia 2020 roku, dostępna pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf
 Data ostatniego dostępu: 01.02.2021 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Corey 1996** Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143(10):1007-1017.
- CT 2021** Wpis w bazie clinicaltrials.gov dotyczący badania VX18-445-109 dostępny online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04105972>
 Data ostatniego dostępu: 7 stycznia 2021 r.
- CTREU 2021** Wpis w bazie clinicaltrialsregister.eu dotyczący badania VX18-445-109 dostępny online pod adresem: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001735-31/BE#E>
 Data ostatniego dostępu: 7 stycznia 2021 r.
- Dagenais 2020** Dagenais R V E, Su V C H, Quon B S. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med* 2020; 10(1)
- Dasenbrook 2010** Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA* 2010; 303(23):2386-2392.
- DiMango 2020** DiMango E, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020
- DiMango 2021** DiMango E, Spielman D B, Overdevest J, Keating C, Francis S F, Dansky D, Gudis D A. Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11(1):75-78
- Donaldson 2018** Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, Davies JC, Lekstrom-Himes JA, Wang LT. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(2):214-224
- Douglas 2020** Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiliadis D, Hong G, Dorgan DJ, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa ND. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):841-54
- EMA 2021** What are the risks associated with Kaftrio? Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
 Data ostatniego dostępu: 02.02.2021 r.
- EPAR Kaftrio 2020** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report – Kaftrio. EMA/385871/2020 Rev.1, 10 July 2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
 Data ostatniego dostępu: 06.01.2021 r..
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>

Kaftrio® + Kalydeco®
 (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

Data ostatniego dostępu: 02.02.2021 r.

- Fajac 2020** Fajac I, Brunt K, Daines C, Durieu I, Goralski J, Heijerman H, Knoop C, Majoor C, Booth J, Moskowitz SM, Savage J, Wang C, Quittner A. P221 Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19:S118-S119. doi:10.1016/S1569-1993(20)30555-5
- FDA 2019** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TRIKAFTA. 2019. Dostęp online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212273s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.02.2021 r.
- FDA 2020** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 11.12.2020 r.
- Fidler 2016** Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV(1) in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2017; 16(1):41-44.
- Fogarty 2012** Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest* 2012; 142(3):712-717.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Gramegna 2020** Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From ivacaftor to triple combination: A systematic review of efficacy and safety of cftr modulators in people with cystic fibrosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(16):1-23
- Griese 2020** Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines CL. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for ≥24 Weeks in People With CF and ≥1 F508del Allele: Interim Results of an Open-Label Phase Three Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020
- Guerra 2020** Guerra L, Favia M, Di Gioia S, Laselva O, Bisogno A, Casavola V, Colombo C, Conese M. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Discov* 2020; 15(8):873-891
- Habib 2015** Habib AR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Mar;12(3):420-8.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco.
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS, McCoy K, Donaldson S, Walker S, Chmiel J, Rubenstein R, Froh DK, Neuringer I, Jain M, Moffett K, Taylor-Cousar

Kaftrio® + Kalydeco®
(elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor +
ivacaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR

- JL, Barnett B, Mueller G, Flume P, Livingston F, Mehdi N, Teneback C, Welter J, Jain R, Kissner D, Patel K, Calimano FJ, Johannes J, Daines C, Keens T, Scher H, Chittivelu S, Reddivalam S, Klingsberg RC, Johnson LG, Verhulst S, Macedo P, Downey D, Connett G, Nash E, Withers N, Lee T, Bakker M, Heijerman H, Vermeulen F, Knoop C, De Wachter E, van der Meer R, Merkus P, Majoor C. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212):1940-1948
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Keating 2018** Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018; 379(17):1612-1620
- Kennedy 2013** Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, Borish L, Payne S.C. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): A predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111: 246-251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.06.033>
- Keogh 2019** Keogh RH, Seaman SR, Barrett JK, Taylor-Robinson D, Szczesniak R. Dynamic Prediction of Survival in Cystic Fibrosis: A Landmarking Analysis Using UK Patient Registry Data. *Epidemiology* 2019; 30(1):29-37.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Liou 2001** Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153(4):345-352.
- Liou 2020** Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, Adler FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep* 2020; 10(1):6602.
- Majoor 2020** Majoor C, Brunt K, Daines C, Durieu I, Fajac I, Goralski J, Heijerman H, Knoop C, Booth J, Moskowitz SM, Savage J, Wang C, Quittner A. WS19.6 Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19:S32. doi:10.1016/S1569-1993(20)30268-X
- Mayer-Hamblett 2002** Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(12 Pt 1):1550-1555.
- McKone 2006** McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130(5):1441-1447.
- Middleton 2019** Middleton PG, Mall MA, Dřevíněk P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i

ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nkam 2017** Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocine MN. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16(6):702-708.
- O'Shea 2020** O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, Nicholson T, Gallagher CG, McKone EF. The efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2020
- PRAC 2020** Sprawozdania ze spotkania komisji PRAC
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights>
Data ostatniego dostępu: 02.02.2021 r.
- Quittner 2005** Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128:2347-2354. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2347>.
- Quittner 2009** Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1610-1618.
- Rachel 2020** Rachel, M., Topolewicz, S., Śliwczyński, A., & Galiniak, S. (2020). Managing Cystic Fibrosis in Polish Healthcare. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7630.
- Rosenfeld 1997** Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145(9):794-803.
- Sands 2009** Sands D, Borawska-Kowalczyk U. Polska adaptacja Kwestionariusza Jakości Życia przeznaczonego dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców. *Pediatr Pol* 2009;84(2):165-172.
- Sands 2019** Sands D. (red.), Koziarkiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. Dostęp online: https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- Schechter 2020** Schechter MS, Ostrenga JS, Fink AK, Barker DH, Sawicki GS, Quittner AL. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. *J Cyst Fibros* 2020.
- Schwarz 2020** Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, Klingsberg RC, Fischer R, Rowe SM, Audhya PK, Ahluwalia N, You X, Ferro TJ, Duncan ME, Bruinsma BG. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros* 2020
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that

- include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Southern 2020** Southern K W, Murphy J, Sinha I P, Nevitt S J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12:Cd010966
- Stanojevic 2019** Stanojevic S, Sykes J, Stephenson AL, Aaron SD, Whitmore GA. Development and external validation of 1- and 2-year mortality prediction models in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
- Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2019** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc, Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Dzieci oraz organizacji pacjencich zrzeszonych w MukoKoalicji: Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą, Fundacji MATIO, Fundacji „Podaruj Oddech”, Fundacji MUKOHELP, Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą Oddział w Gdańsku w sprawie Rekomendacji nr 86/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Rabka-Zdrój, Warszawa, Poznań, dn. 04.11.2019 r. Dostęp online: <https://pcfs.pl/wp-content/uploads/2019/11/stanowisko-Kalydeco.pdf>
Data ostatniego dostępu: 03.01.2021 r.
- Stephenson 2015** Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, Stanojevic S. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J* 2015; 45(3):670-679.
- Stephenson 2017** Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, Ostrenga J, Fink AK, Elbert A, Goss CH. Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017; 166(8):537-546.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Taylor-Cousar 2017** Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2013-2023
- Taylor-Cousar 2019** Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, McKee CM, Waltz D, Moskowitz SM, Savage J, Xuan F, Rowe SM. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019;5(2). doi:10.1183/23120541.00082-2019
- Taylor-Robinson 2020** Taylor-Robinson D, Schlüter DK, Diggle PJ, Barrett JK. Explaining the Sex Effect on Survival in Cystic Fibrosis: a Joint Modeling Study of UK Registry Data. *Epidemiology* 2020; 31(6):872-879.
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%20C5%84stwa-0?page=14%20>
Data ostatniego dostępu: 02.02.2021 r.
- VigiAccess 2020** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 11.12.2020 r.

Wells 2015

Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezakaftror/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR